

Эффективность тайгециклина в лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей в реальной клинической практике: по результатам пяти европейских обсервационных исследований

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (ОИКМТ) представляют собой гетерогенную группу инфекционных заболеваний, поражающих глубокие слои мягких тканей. Эта группа включает инфекции, требующие достаточно серьезного хирургического вмешательства, такие как язвы, ожоги, большие абсцессы, а также инфекции, тяжесть которых обусловлена патологическим состоянием, ухудшающим ответ на лечение (например, нейтропенией или выраженным некрозом тканей). Основными возбудителями ОИКМТ у госпитализированных пациентов являются *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus spp.*

Во многих случаях, особенно у пациентов, ранее получавших антибиотики, ОИКМТ вызваны полимикробными ассоциациями, поэтому требуется применение антибактериальных средств широкого спектра действия. Выбор препарата для эмпирической антибиотикотерапии ОИКМТ осложняется возрастающей резистентностью грамположительных и грамотрицательных возбудителей, а также ограниченным количеством доступных на сегодняшний день противомикробных лекарственных средств, подходящих для лечения этих инфекций. Несвоевременное назначение адекватной антимикробной терапии приводит к повышению риска клинической неудачи и увеличению затрат систем здравоохранения. Существует возрастающая потребность в эффективных антибиотиках для лечения больных в критическом состоянии с высоким риском инфекции, вызванной полирезистентными патогенами. Тайгециклин — глицилциклиновый антибактериальный препарат широкого спектра действия, одобренный в США и Европе для лечения пациентов с ОИКМТ и осложненными интраабдоминальными инфекциями.

В исследованиях *in vitro* тайгециклин продемонстрировал хорошую активность в отношении многочисленных возбудителей инфекций кожи, в том числе ряда устойчивых к антибиотикам штаммов.

Тайгециклин характеризуется большим объемом распределения, создавая высокие концентрации в тканях и достаточно низкую концентрацию в сыворотке крови. Недавнее исследование, в котором изучали накопление тайгециклина в тканях у больных ОИКМТ, показало, что концентрация препарата в коже и мягких тканях была существенно выше, чем в сыворотке крови, в каждый из трех временных интервалов (2-4, 5-7 и 8-10 ч) со средним коэффициентом ткань/сыворотка, соответственно, 3,8 (диапазон 0,7-5,5), 5,2 (0,8-7,1) и 2,8 (0,8-8,8) (G.E. Stein et al., 2011).

Эффективностью тайгециклина по сравнению с другими противомикробными препаратами для лечения ОИКМТ была показана в двух двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы (J. Breed et al., 2005; S. Sacchidanand et al., 2005). По результатам объединенного анализа этих исследований, монотерапия тайгециклином для лечения ОИКМТ оказалась так же эффективна, как стандартный режим комбинированной терапии с применением ванкомицина и азтреонама (E.J. Ellis-Grosse et al., 2005).

Следует отметить, что в проведенных до настоящего времени и включенных в метаанализ РКИ принимало участие лишь небольшое количество пациентов из отделений интенсивной терапии или больных в критическом состоянии. Лица с более тяжелыми глубокими инфекциями мягких тканей исключались из двух упомянутых РКИ III фазы по изучению эффективности тайгециклина при ОИКМТ. Лишь небольшое количество участников были в тяжелом состоянии на момент начала клинических испытаний. В то же время на сегодняшний день в реальной клинической практике тайгециклин является препаратом выбора для лечения пациентов с осложненными инфекциями, которым не показаны другие антибиотики. Многие из этих больных находятся в критическом состоянии в отделениях интенсивной терапии или хирургических отделениях, имеют клинически значимую сопутствующую патологию и более высокую тяжесть заболевания по сравнению с пациентами, получавшими тайгециклин, в опубликованных исследованиях. Поэтому необходимо дальнейшее изучение роли тайгециклина в лечении тяжело больных с ОИКМТ.

Целью этого анализа была оценка клинической эффективности тайгециклина у пациентов с ОИКМТ в условиях реальной клинической практики по данным пяти неинтервенционных обсервационных исследований, проведенных в четырех европейских странах — Германии, Италии, Франции и Испании (Испания-1 и Испания-2). Кроме того, были оценены демографические характеристики и сопутствующие заболевания у пациентов с ОИКМТ, причины выбора тайгециклина лечащими врачами и использование других антибиотиков.

Результаты

Характеристики пациентов. В целом в пяти обсервационных исследованиях тайгециклин применяли для лечения 254 пациентов с ОИКМТ, что составило 14,3% от всех больных.

Из общего количества пациентов с ОИКМТ 61,8% были мужчинами. Средний возраст участников исследований составил 63,2 года (51,6% пациентов были в возрасте старше 65 лет), средний индекс массы тела — 28,1 кг/м².

Большинство больных (72,7%) ранее получали антибактериальную терапию.

У 231 пациента (90,9%) было, по крайней мере, одно сопутствующее заболевание, в том числе почечная недостаточность у 44,2%, сахарный диабет у 54,5%, атеросклероз/ишемическая болезнь сердца у 50,6%, артериальная гипертензия у 78%. У 27,3% больных имело место ожирение.

Распределение пациентов с нозокомиальными (в среднем 54,5%) и внебольничными инфекциями (в среднем 45,5%) во включенных в анализ исследованиях варьировало с самым высоким процентом госпитальных инфекций в Испании и Италии.

Кроме того, имела место значительная гетерогенность исследований в отношении количества больных, госпитализированных в отделения интенсивной терапии: 5,6% — в Испании-1, 17,1% — в Италии, 29,4% — в Германии и 100% — во Франции и Испании-2.

Доля пациентов с высоким индексом тяжести заболевания. В целом, 44,4% больных имели показатель по шкале APACHE II >15 баллов, при этом средний балл составил 22,6 (медиана — 21). У 40,6% лиц показатель по шкале SOFA был ≥7 баллов, а средний балл — 9,8 (медиана — 11).

Антибиотикотерапия. В пяти исследованиях из всех пациентов с ОИКМТ, которых лечили тайгециклином, 230 больных (90,6%) получали стандартную дозу препарата со средней продолжительностью курса 12±7 дней (диапазон 1-50).

У 44,4% пациентов тайгециклин использовали в качестве препарата первой линии, у 71,8% — в виде монотерапии.

Отмечена гетерогенность исследований по частоте применения тайгециклина в составе комбинированной терапии при ОИКМТ с самым высоким показателем в Испании-2 (73,3%) и самым низким в Италии (4,9%). Наиболее часто в комбинации с тайгециклином использовали следующие препараты: в Германии — цефалоспорины третьего и четвертого поколения (35,7%), во Франции — фторхинолоны (44,4%) и аминогликозиды (33,3%), в Испании-1 и Испании-2 — аминогликозиды (28,6 и 27,3% соответственно).

Причины выбора тайгециклина. Наиболее частыми причинами назначения этого препарата у пациентов с ОИКМТ были недостаточная эффективность предыдущей антибиотикотерапии и широкий спектр его действия (в 44,1 и 48,8% случаев соответственно). Тайгециклин также применяли при подозрении на наличие резистентных возбудителей (в 39,8% случаев). Почечная недостаточность явилась одной из причин назначения тайгециклина в 12,5% случаев.

Возбудители, изолированные в начале исследования. Как минимум, один возбудитель был выделен у 167 (78,4%) больных, больше одного — у 70 (32,9%).

В подгруппе пациентов, у которых выявили хотя бы один патоген, наиболее частой грамположительной бактерией был *S. aureus* — 88 из 167 образцов (52,7%). *E. coli* была наиболее распространенным грамотрицательным возбудителем — 30 из 167 образцов (18%). Среди патогенов, выявленных более чем у 5% пациентов, были также *Enterococcus spp.* (15,2%), в частности *Enterococcus faecium* (12,0%) и *Enterococcus faecalis* (10,2%). *Acinetobacter baumannii* был выделен у 5 (38,5%) больных в Испании-2, *P. aeruginosa* — у 5 (3,7%) пациентов в Германии и у 3 (23,1%) больных в Испании-2.

Объединенный анализ показал, что в целом в 5 исследованиях у 65 из 213 пациентов (30,5%) был выделен как минимум один устойчивый патоген в начале исследования, причем у 56 из них (86,2%) — MRSA (метициллинрезистентный *S. aureus*).

Клинические исходы. В целом у 79,6% пациентов (183/230), получавших лечение тайгециклином в монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками, было достигнуто клиническое выздоровление или существенное улучшение без необходимости назначения дополнительных антибиотиков.

Частота ответа на лечение тайгециклином варьировала от 62,5% во Франции (где все пациенты находились в отделениях интенсивной терапии) до 93,8% в Испании-1 (где только один пациент был в отделении интенсивной терапии).

Когда пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от показателя по шкале APACHE II, объединенный анализ показал тенденцию к более высокой частоте клинического ответа у лиц с более низкими показателями APACHE II в начале исследования. В целом, в подгруппе пациентов (n=81) с APACHE >15 баллов ответ на терапию был получен в 75,3% случаев по сравнению с таковым в подгруппе лиц с APACHE ≤15 баллов в 82,7% случаев.

Из 12 пациентов из Франции и Испании-2 с показателем SOFA ≥7 баллов клинический ответ отмечен у 7 (58,3%) человек; 2 пациента (16,7%) не ответили на лечение; у 3 (25%) был неопределенный результат.

Внебольничные инфекции ассоциировались с более высокой частотой клинического ответа (85,1%; 86/101) по сравнению

с госпитальными (75%; 96/128); 19 пациентов (14,8%) с нозокомиальными инфекциями были классифицированы как не ответившие на терапию, у 13 (10,2%) лиц имел место неопределенный результат.

При применении тайгециклина в виде монотерапии клинический ответ имел место у 86,7% (143/165) пациентов, в то время как 13 (7,9%) пациентов были классифицированы как не ответившие на лечение, а 9 (5,5%) имели неопределенный результат.

Частота клинического ответа у больных, получавших тайгециклин в качестве первой линии терапии, составила 85,5%, в качестве второй линии — 78,1%.

Профиль безопасности и досрочное прекращение лечения. В общей сложности было зарегистрировано 90 случаев нежелательных явлений (НЯ) у 49 (24,7%) пациентов. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 29 (14,6%) больных. Среди пациентов, досрочно прекративших прием тайгециклина (37/196 пациентов, 18,9% в трех исследованиях), наиболее частыми причинами отмены были недостаточная клиническая и микробиологическая эффективность (37,8 и 2,7% случаев соответственно).

Всего в 5 исследованиях умерли 24 больных (от любой причины, в любое время в ходе исследования, в том числе в период последующего наблюдения), что составило 9,4%. Таким образом, смертность была значительно выше у пациентов с более высокими показателями тяжести заболевания по шкале APACHE II (>15 баллов) по сравнению с таковой у больных с более низкими показателями (≤15 баллов) — соответственно, 18,7 и 3,5%.

Обсуждение

Сложность лечения ОИКМТ может ассоциироваться не только с вариабельностью клинических проявлений, но и с различными микроорганизмами, их вызывающими, в частности, грамположительными и грамотрицательными возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью.

Согласно представленным данным анализа обсервационных исследований, основными причинами использования тайгециклина у пациентов с ОИКМТ были полимикробный характер инфекции, подозрение на наличие устойчивых патогенных микроорганизмов и безуспешная предшествующая терапия. Эта реальная клиническая практика согласуется с современными международными руководствами, в которых тайгециклин рекомендован для лечения полимикробных инфекций, которые могут включать MRSA, и для терапии некротического фасциита.

Тесты на чувствительность микроорганизмов показали наличие у тайгециклина широкого спектра действия против многочисленных возбудителей, в том числе резистентных штаммов, которые могут быть принимать участие в развитии ОИКМТ, включая MRSA, VRE (ванкомицинрезистентные *Enterococcus spp.*), ESBL-продуцирующие штаммы, карбапенемазо-устойчивые штаммы *Klebsiella pneumoniae*, а также анаэробы, которые могут быть выделены при некротизирующих инфекциях.

Кроме того, согласно данным этого анализа, в 12,5% случаев у пациентов с ОИКМТ тайгециклин был назначен по причине почечной недостаточности. Больные с нарушением функции почек имеют высокий риск развития инфекции, но при этом снижение функции почек может повлиять на эффективность антибактериальной терапии, (т.к. не удается поддерживать оптимальную концентрацию антибиотика). Тайгециклин выводится в основном с желчью и калом, поэтому у пациентов с нарушениями функции почек или у лиц, находящихся на диализе, не требуется коррекция дозы.

Выводы

Во включенных в данный анализ обсервационных исследованиях, проведенных в Европе в условиях реальной клинической практики, приняло участие большее количество тяжелобольных с ОИКМТ, чем в регистрационных исследованиях тайгециклина III фазы. У пациентов этой сложной группы с высоким риском заболеваемости и смертности применение тайгециклина в монотерапии или в комбинации с другими препаратами обеспечило достаточно высокую частоту клинического ответа при ОИКМТ.

J Antimicrob Chemother 2013; 68 Suppl 2: ii15-ii24.

Сокращенный перевод с англ. **Натали Мищенко**

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. WUKTYG0314007