

C. Eckmann, P. Montravers, M. Bassetti и др.

# Эффективность тайгециклина в лечении осложненных интраабдоминальных инфекций в реальной клинической практике: по результатам пяти европейских обсервационных исследований

Осложненными считают интраабдоминальные инфекции, которые распространяются в перитонеальное пространство с формированием абсцесса брюшины или перитонита. Осложненные интраабдоминальные инфекции (ОИАИ) трудно поддаются лечению, характеризуются высокой частотой осложнений и высокой смертностью. Несвоевременная и/или неадекватная антимикробная терапия ОИАИ существенно повышает риск клинической неэффективности и увеличивает затраты системы здравоохранения. В то же время неуклонно растущая устойчивость возбудителей ОИАИ наряду с ограниченным количеством доступных на сегодняшний день противомикробных средств для лечения антибиотикорезистентных инфекций в значительной степени осложняют выбор эффективной схемы эмпирической терапии ОИАИ, особенно у пациентов в критическом состоянии. Тайгециклин – глицилциклинотый антибактериальный препарат широкого спектра действия, одобренный для лечения пациентов с ОИАИ. В данной статье представлены результаты оценки эффективности тайгециклина в лечении ОИАИ (монотерапии и в комбинации с другими антибиотиками) и в обычной клинической практике.

Сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности монотерапии тайгециклином и стандартным режимом терапии имипенемом/циластатинем в лечении ОИАИ была изучена в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы (Z. Chen et al., 2010; T. Babinchak et al., 2005; P. Fomin et al., 2008; M.E. Oliva et al., 2005), а также в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании (S. Towfigh et al., 2010), в котором тайгециклин сравнивался с широко используемой комбинацией цефтриаксона и метронидазола. В этих исследованиях тайгециклин показал сопоставимые с препаратами сравнения эффективность и безопасность. Но следует уточнить, что в проведенных до настоящего времени и включенных в метаанализ РКИ (рандомизированных клинических исследованиях) принимало участие небольшое количество пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. Однако в реальной клинической практике тайгециклин является препаратом выбора прежде всего для лечения пациентов с осложненными полирезистентными инфекциями.

Целью этого анализа была оценка клинической эффективности тайгециклина у пациентов с ОИАИ в условиях реальной клинической практики по данным пяти неинтервенционных обсервационных исследований, проведенных в четырех европейских странах – Германии, Италии, Франции и Испании (исследования Spain-1 и Spain-2).

## Результаты

**Характеристики пациентов.** В пяти обсервационных исследованиях тайгециклин применяли для лечения 785 пациентов с ОИАИ, что составило 44,1% от всех участников исследования. Из общего количества больных ОИАИ 58,2% были мужчины. Средний возраст участников исследований составил 63,1 года (49,2% пациентов были в возрасте старше 65 лет), средний индекс массы тела (ИМТ) – 27,4 кг/м<sup>2</sup>.

Диффузный (генерализованный) перитонит наблюдался у 51,2% пациентов, локальный – у 32,7%, интраабдоминальный абсцесс – у 21,6%.

Доля нозокомиальных инфекций в среднем составила 65,6%, однако значительно варьировала в отдельных исследованиях (от 49,5% в Spain-1 до 90,6% в Spain-2).

Большинство пациентов ранее получали антибактериальную терапию (76,9%) и имели, по крайней мере, одну сопутствующую патологию (88,1%). Артериальная гипертензия отмечалась у 58,4%, сахарный диабет – у 30,4%, атеросклероз/ишемическая болезнь сердца – у 26,9%, почечная недостаточность – у 24,7%. У 22,8% пациентов имело место ожирение.

Наблюдалась значительная гетерогенность исследований в отношении количества больных, госпитализированных в отделения интенсивной терапии: 1,1% – в Spain-1, 46,3% – в Италии, 61,7% – в Германии и 100% – во Франции и Spain-2.

**Доля пациентов с высоким индексом тяжести заболевания.** Средний балл по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) составил 16,9 с наименьшим показателем в Spain-1 (7,9 балла) и наибольшим в Spain-2 (19,5 балла). В целом, 58,1% больных имели показатель по шкале APACHE II >15 баллов. Показатель по шкале SOFA  $\geq 7$  баллов имел место у 55,6% лиц.

**Антибиотикотерапия.** В пяти исследованиях 734 (93,5%) пациента с ОИАИ получали тайгециклин в стандартной дозе. Средняя продолжительность курса терапии составила 10,6 $\pm$ 6,1 дня (диапазон 1-78).

У 48,7% больных тайгециклин использовали в качестве препарата первой линии, у 51,3% – второй.

Монотерапию тайгециклином проводили у 54,8% пациентов, в комбинации с другими антибиотиками – у 45,2% больных. Наиболее часто в комбинации с тайгециклином

использовали следующие лекарственные средства: в Германии – цефалоспорины третьего и четвертого поколения (45,1%), во Франции – аминогликозиды (43,9%), в Spain-1 и Spain-2 – фторхинолоны (50 и 33,3% соответственно).

**Причины выбора тайгециклина.** Наиболее частыми причинами назначения этого препарата у пациентов с ОИАИ были подозрение на наличие резистентных возбудителей (42,9% случаев), необходимость назначения антибиотика широкого спектра действия или полимикробная природа заболевания (53,3% случаев) и недостаточная эффективность предыдущей антибактериальной терапии (38,6%). Аллергия или непереносимость других антимикробных препаратов были названы в качестве причины назначения тайгециклина у 14,9% пациентов в Spain-1 и 27,3% в Spain-2, почечная недостаточность – в 15,4% случаев во Франции.

**Выделенные возбудители.** В начале исследования как минимум один возбудитель был выделен у 464 (74,5%) больных, больше одного – у 306 (49,1%).

В подгруппе пациентов, у которых выявили хотя бы один патоген, наиболее частыми возбудителями были Escherichia coli (41,8%), Enterococcus faecium (40,1%) и Enterococcus faecalis (21,1%). Несколько реже выделяли Enterobacter spp. (11,9%), Klebsiella pneumoniae (10,8%) и Pseudomonas aeruginosa (9,7%). Staphylococcus aureus был обнаружен у 11,9% пациентов.

В целом, в 5 работах у 17,5% больных в начале исследования был выделен как минимум один устойчивый патоген, у 2,7% – более одного.

**Клинические исходы.** Клинический ответ (выздоровление или существенное улучшение без необходимости назначения дополнительных антибактериальных препаратов) наблюдался у 77,4% пациентов (567/733), пролеченных тайгециклином в монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками. Частота ответа на лечение тайгециклином варьировала от 61,6% во Франции (все больные находились в отделениях интенсивной терапии) до 91,3% в Spain-1 (только 1,1% пациентов были в отделении интенсивной терапии).

Обнаружена тенденция к более высокой частоте клинического ответа у лиц с более низкими показателями APACHE II и SOFA (The Sepsis-related Organ Failure Assessment).

Внебольничные инфекции ассоциировались с более высокой частотой клинического ответа (81,6%) по сравнению с госпитальными инфекциями (75,2%).

При назначении тайгециклина в виде монотерапии клинический ответ имел место у 80,6% пациентов, при применении в составе комбинированной терапии – у 73,2%.

Частота клинического ответа у больных, получавших тайгециклин в качестве первой и второй линии терапии, была сопоставимой (76,2% и 76,7%).

**Профиль безопасности и досрочное прекращение лечения.** В общей сложности было зарегистрировано 499 случаев нежелательных явлений (НЯ) у 223 (37,8%) пациентов. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 151 (25,6%) больного. Среди лиц, досрочно прекративших прием тайгециклина (27,5% от общего количества больных), наиболее частыми причинами отмены были недостаточная клиническая и микробиологическая эффективность (31,7 и 18% случаев соответственно).

Всего в 5 исследованиях умерли 147 больных (от любой причины, в любое время в ходе исследования, в том числе в период последующего наблюдения). Таким образом, показатель смертности составил 18,7%. Летальность была 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 ( $\leq 15$  баллов) – 23,8 и 16% соответственно.

## Обсуждение

ОИАИ были основным показанием для назначения тайгециклина в рассматриваемых исследованиях (44,1% всех пациентов, получавших тайгециклин в 5 исследованиях по всей Европе).

Как показал анализ, в реальной клинической практике клиницисты назначают тайгециклин преимущественно при местнораспространенных и тяжелых генерализованных формах ОИАИ. Результаты обсервационных исследований подтверждают преимущества тайгециклина в отношении вероятности достижения клинического успеха в этих клинических ситуациях. В то же время в совместном руководстве Общества хирургических инфекций (Surgical Infection Society) и Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America) 2010 г. тайгециклин рекомендуют для лечения ОИАИ только у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания. Следует уточнить, что эта рекомендация основана на достаточно ограниченном к моменту создания руководства данных об эффективности тайгециклина, а также на том факте, что IDSA рекомендует антибактериальное покрытие Pseudomonas spp. при внебольничных ОИАИ у пациентов высокого риска или тяжелобольных. Европейская экспертная группа использует другой подход и рекомендует тайгециклин для лечения послеоперационного и третичного перитонита, при которых вероятность антибиотикорезистентных возбудителей намного выше, чем при внебольничных ОИАИ легкой и средней степени тяжести (C. Eckmann et al., 2011). Недавно было опубликовано новое руководство Всемирной общества неотложной хирургии (World Society of Emergency Surgery, 2012), в котором тайгециклин рекомендован для лечения нозокомиальной ОИАИ как у стабильных пациентов, так и у больных в критическом состоянии с факторами риска множественной лекарственной устойчивости возбудителей.

Стоит отметить, что тайгециклин является единственным препаратом для лечения ОИАИ, вызванных устойчивыми грамположительными бактериями (MRSA и VRE), в то время как более новые антибиотики (даптомицин и линезолид) не имеют такого показания.

Как и ожидалось, основными причинами использования тайгециклина у пациентов с ОИАИ в описываемых обсервационных исследованиях были широкий спектр действия этого антибактериального препарата, безуспешная предшествующая терапия и подозрение на наличие устойчивых патогенных микроорганизмов. Эта реальная клиническая практика соответствует современным международным руководствам, в которых тайгециклин рекомендован в качестве монотерапии для эмпирического лечения ОИАИ.

Многие пациенты в этих 5 исследованиях находились в критическом состоянии и требовали лечения в условиях отделения реанимации на момент назначения тайгециклина, а также имели многочисленные клинические факторы, ассоциированные с клинической неудачей (высокий показатель APACHE II, преклонный возраст, сопутствующие заболевания с дисфункцией жизненно важных органов, нозокомиальные инфекции). Но несмотря на это, общая частота клинического успеха была высокой и соответствовала таковой в исследованиях III фазы с участием пациентов с более легкими формами заболевания (77,4 по сравнению с 80% при среднем показателе APACHE II 16,9 и 6,3 балла соответственно). Госпитальная летальность также была ниже, чем ожидалось для этой категории больных.

## Выводы

Во включенных в данный анализ обсервационных исследованиях, проведенных в Европе в условиях реальной клинической практики, приняло участие большее количество тяжелобольных с ОИАИ, 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 ОИАИ.

Сокращенный перевод с англ. Вячеслава Климичука

J Antimicrob Chemother. 2013; 68 Suppl 2: ii25-35.

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

