

Тигециклин: антимикробное действие, химиотерапевтическая эффективность и побочные реакции

А. В. НИКИТИН

Москва

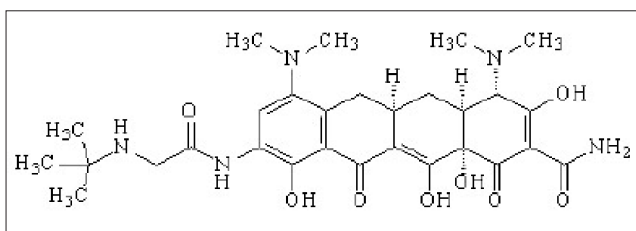
Tigecycline: Antimicrobial Action, Chemotherapeutic Efficacy and Adverse Reactions

A. V. NIKITIN

Moscow

Тигециклин (TYGACIL®) — первый антибиотик из класса глицилциклинов, внедренный в клиническую практику. Препарат был разработан фирмой Wyeth Pharmaceuticals, и в 2005 г. был разрешен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA) для медицинского применения при осложнённых инфекциях кожи и подкожной клетчатки и осложнённых абдоминальных инфекциях. По данным FDA, завершено или проводится более 30 клинических исследований тигециклина [1]. В табл. 1 приведены основные недавно завершённые и проводимые клинические исследования тигециклина.

Химическая структура. Тигециклин — (4S,4aS,5aR,12aS)-9-[2-(трет-бутиламино)ацетиламино]-4,7-бис(диметиламино)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидро-3,10,12,12a-тетрагидрокси-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид — является 9-*t*-бутил-глициламидным производным миноциклина. Ниже приведена структура тигециклина.



Химическая структура тигециклина.

Механизм действия. Разработка тигециклина определялась необходимостью расширения спектра антимикробной активности и преодоления механизмов резистентности бактерий по сравнению с традиционными тетрациклинами. В первую очередь, это касается механизмов резистентности, обусловленных бета-лактамазами расширенного спектра (БЛРС), системами активного выведения антибиотиков из клетки (эффлюкса) и мутациями рибосомальных белков. Тигециклин,

подобно другим тетрациклинам, связывается с рибосомами бактериальных клеток и подавляет синтез белка на них в 3 и 20 раз эффективнее, чем миноциклин и тетрациклин соответственно [2]. В условиях *in vitro* тигециклин связывается с 30S и 70S-субъединицами рибосом *E.coli* в 5 и >100 раз активнее миноциклина и тетрациклина соответственно. С применением биофизических методов и молекулярного компьютерного моделирования было показано, что тигециклин, в отличие от миноциклина и тетрациклина, связывается с 2 дополнительными нуклеотидами в А-сайте рибосом, что обеспечивает усиленное торможение взаимодействия аминоацил-*t*-РНК с рибосомами [2]. Тигециклин проявляет, в основном, бактериостатическое действие, однако установлено бактерицидное действие тигециклина *in vitro* на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*.

Антимикробная активность. Тигециклин характеризуется широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных (Г+) и грамотрицательных (Г-) бактерий. Антибиотик действует *in vitro* на клинические изоляты аэробных и факультативных (Г+)-микроорганизмов и рекомендован для лечения вызываемых ими инфекций: *Enterococcus faecalis* (только ванкомициночувствительные изоляты), *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительные и метициллинорезистентные изоляты), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* гр. (в том числе *S.anginosus*, *S.intermedius* и *S.constellatus*), *Streptococcus pyogenes* [3].

Тигециклин активен в отношении аэробных и факультативных (Г-)-микроорганизмов: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*; анаэробных бактерий: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus micros* [3].

В экспериментах *in vitro* установлено выраженное антимикробное действие тигециклина на приведённый ниже ряд микроорганизмов. Однако хи-

© А. В. Никитин, 2009

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул., д. 3а.
Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия»

Таблица 1. Основные проводимые клинические исследования тигециклина [1]

Клиническое исследование	Условия	Количество пациентов	Период
Постмаркетинговое изучение безопасности тигацила (тигециклина)	Бактериальные инфекции	500	2007—2010 гг.
Изучение фармакокинетики тигециклина в костях человека	Здоровые испытуемые	36	2006—2008 гг.
Изучение безопасности и эффективности тигециклина в сравнении с имипенемом/циластатинном у больных госпитальной пневмонией	Бактериальная пневмония	210	2008—2009 гг.
Французское проспективное исследование больных, леченных тигециклином в отделениях интенсивной терапии	Бактериальные инфекции	200	2008—2009 гг.
Изучение фармакокинетики, безопасности и переносимости тигециклина у больных 8—11 лет	Бактериальные осложнённые интраабдоминальные инфекции, негоспитальные пневмонии, осложнённые инфекции кожи и подкожной клетчатки	72	2007—2009 гг.
Изучение безопасности и переносимости тигециклина при ведении 1 раз в день по сравнению с этрапеномом при инфекциях диабетической стопы	Инфекции диабетической стопы	781	2006—2009 гг.
Исследование тигециклина с использованием E-теста на Тайване	Негоспитальные инфекции	6000	2006—2010 гг.
Пострегистрационное исследование безопасности тигециклина	Осложненные интраабдоминальные инфекции, осложнённые инфекции кожи и мягких тканей	500	2008—2010 гг.
Оценка эффективности и безопасности применения тигециклина в клиниках общего профиля в Германии	Бактериальные инфекции		2006—2010 гг.
Фармакоэкономическая оценка тигацила при лечении вторичного перитонита в отделениях интенсивной терапии	Перитонит	100	2006—2008 гг.
Оценка образцов из дыхательных путей для определения картины антибиотикорезистентности стафилококков	Пневмонии, вызванные метициллинорезистентными стафилококками	1250	2008—2009 гг.
Результаты лечения в клинике и глобальная эпидемиология — результаты координационного центра	Инфекции, вызванные <i>Acinetobacter</i> spp.	400	Начало в 2007 г.

миотерапевтическая эффективность тигециклина при инфекциях, вызванных данными возбудителями, не подтверждена репрезентативными контролируруемыми клиническими исследованиями и не может считаться доказанной. Так, тигециклин действует *in vitro* на аэробные и факультативные (Г+)-микроорганизмы: *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus faecalis* (ванкомицинорезистентные изоляты), *Enterococcus faecium* (ванкомициночувствительные и ванкомицинорезистентные изоляты), *Enterococcus gallinarum*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus epidermidis* (метициллиночувствительные и метициллинорезистентные изоляты), *Staphylococcus haemolyticus*.

Тигециклин действует *in vitro* на аэробные и факультативные (Г-)-микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Pasteurella multocida*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*; анаэробные: *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp.

Тигециклин активен *in vitro* в отношении микобактерий (*Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*) [3]. Активность тигециклина при действии на быстрорастущие непигментированные микобактерии (МПК 1 мкг/мл) выше, чем у ряда широко применяемых антибиотиков [4].

Механизмы резистентности. Усиленное связывание тигециклина с рибосомами обуславливает преодоление известных механизмов антибиотикорезистентности. Однако суперэкспрессия систем эффлюкса MexXY, Acr AB и других ведет к снижению антимикробной активности препарата [3, 5, 6].

Анализ 26 результатов лабораторных микробиологических и 10 клинических исследований показал активность тигециклина в отношении более чем 99% из 1936 клинических изолятов *E.coli*, в том числе 1636 изолятов, образующих БЛРС. Тигециклин эффективно подавлял рост 91, 2% из 2627 изолятов *Klebsiella* spp., образующих БЛРС. В то же время тигециклин проявлял умеренную активность в отношении 576 изолятов *Enterobacter* spp. с множественной лекарственной устойчивостью [6]. Установлен постантибиотический эффект (ПАЭ) тигециклина. При изучении ПАЭ тигециклина в отношении 14 штаммов (Г+) и (Г-)-бактерий были определены следующие значения ПАЭ: для пневмококков 1,9—5,1 ч; стафилококков 2,9—5,7 ч, энтерококков 3,9—6,1 ч. В целом, ПАЭ для (Г+)-бактерий составлял 6,7—11 ч; для (Г-)-бактерий 2,3—11,3 ч. [7]. Тигециклин был активен против 104 клинических изолятов Enterobacteriaceae, образующих карбапенемазы KPC-2, VIM-1, IMP-1, SME-2 и NMC-A. Чувствительность этих изолятов к тигециклину и другим антибиотикам составляла:

Таблица 2. Фармакокинетические показатели тигециклина

Показатель	Доза 100 мг однократно	Доза 50 мг каждые 12 ч
C_{\max} (мкг/мл); 30-мин инфузия	1,45	0,87
C_{\max} (мкг/мл); 60-мин инфузия	0,90	0,63
AUC (мкг·ч/мл)	5,19	—
AUC _{0–24h} (мкг·ч/мл)	—	4,70
C_{\min} (мкг/мл)	—	0,13
$t_{1/2}$ (ч)	27,1	42,4
Общий клиренс (л/ч)	21,8	23,8
Объём распределения (л)	568	639

к тигециклину (МПК₉₀ 1 мкг/мл) 100%; к полимиксину В 88,1%, к амикацину 73% и к имипенему 37,5% [8]. Антибиотикорезистентность в процессе лечения тигециклином развивается редко. Частота возникновения антибиотикорезистентных клинических изолятов *S.aureus*, *Acinetobacter* spp. и др. Enterobacteriaceae в течение 2-летнего периода наблюдения практически не возрастала, однако сравнительно небольшой опыт применения тигециклина не дает оснований для окончательных выводов по данному вопросу [3].

Фармакокинетика тигециклина. Средние фармакокинетические показатели тигециклина при однократном введении в дозе 100 мг внутривенно и повторном введении в дозах 50 мг внутривенно каждые 12 ч здоровым испытуемым приведены в табл. 2 [3].

Связывание тигециклина с белками плазмы крови составляет 71–89% при клинически значимых концентрациях антибиотика 0,1–1,0 мкг/мл. Антибиотик создает высокие концентрации в желчи, желчном пузыре, толстом кишечнике, легких, в том числе в альвеолярных макрофагах. Концентрации тигециклина через 4 ч после введения в дозе 100 мг в желчном пузыре, лёгких и толстом кишечнике были в 38, 8,6 и 2,1 раз соответственно выше, чем в сыворотке крови. В то же время концентрации тигециклина в синовиальной жидкости и костной ткани были в 0,58 и 0,35 раз меньше по сравнению с сывороткой крови. Фармакокинетические показатели тигециклина у здоровых испытуемых и больных при лечении инфекций кожи и подкожной клетчатки существенно не отличались [9]. Препарат не подвергается существенной биотрансформации в организме. В экспериментах *in vitro* с микросомами, срезами печени и гепатоцитами человека были обнаружены лишь следовые количества метаболитов тигециклина. Около 59% введённого тигециклина экскретируется в неизменённом виде с желчью и калом и около 33% с мочой. В моче и кале обнаруживаются конъюгаты тигециклина с глюкуроновой кислотой, N-ацетилированное производное и эпимер тигециклина (каждый в количестве не более 10% от введённой дозы). Большинство фармакокинетических показателей при однократном введении тигециклина больным с нарушениями функции печени (от слабых

до тяжёлых) существенно не отличалось от таковых у здоровых испытуемых. Однако системный клиренс тигециклина был ниже на 25 и 55%, время полувыведения было выше на 23 и 43% у больных с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени соответственно. В ряде проведённых клинических исследований не было установлено влияния рациона, возраста, расы или заболеваний почек на фармакокинетические показатели тигециклина. Препарат не влияет на активность изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 системы цитохрома P450 [9, 10], что указывает на низкую вероятность лекарственных взаимодействий тигециклина на уровне цитохрома P450.

В экспериментах установлено влияние тигециклина на клетки иммунной системы, образование цитокинов и хемокинов. Тигециклин подавлял образование оксида азота в мышечных макрофагах линии RAW 264.7, стимулированных бактериальным липополисахаридом [11]. На модели пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* у мышей, было показано, что применение тигециклина, несмотря на умеренный антимикробный эффект, значительно снижало выраженность патогистологических изменений в лёгких. При этом отмечалось существенное уменьшение концентраций провоспалительных цитокинов и хемокинов (фактора- α некроза опухоли, интерлекинов-1 β , 2, 4, 5, 6, 10, 12, интерферона- γ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, MIP 1 α) в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови [12]. Данные механизмы противовоспалительного действия могут, вероятно, играть роль в химиотерапевтической эффективности тигециклина.

Клиническое применение тигециклина. Тигециклин применяют у больных 18 лет и старше для лечения осложнённых инфекций кожи и подкожной клетчатки, вызванных *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (только ванкомициночувствительными изолятами), *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительными и метициллинорезистентными изолятами), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* гр. (в том числе *S.anginosus*, *S.intermedius*, и *S.constellatus*), *Streptococcus pyogenes* и *Bacteroides fragilis*. Тигециклин применяют для

лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, вызванных *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (только ванкомициночувствительными изолятами), *Staphylococcus aureus* (только метициллиночувствительными изолятами), *Streptococcus anginosus* гр. (в том числе *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens* и *Peptostreptococcus micros*.

В клинических исследованиях была показана сравнимая эффективность тигециклина и ванкомицина/азтреонама (79,7 и 81,9% соответственно) при лечении осложнённых инфекций кожи и подкожной клетчатки. Тигециклин оказывал сходное с имипенемом/циластатинном химиотерапевтическое действие при лечении осложнённых интраабдоминальных инфекций (86,1 и 86,2% соответственно). Эрадикация *E. coli* составляла 86,2 и 87,1%, метициллинорезистентных стафилококков 75 и 33% при использовании тигециклина и имипенема/циластатина соответственно [3]. Эффективность тигециклина была изучена у 70 больных сепсисом или с септическим шоком в отделениях интенсивной терапии [13]. Применение тигециклина в моно- или комбинированной химиотерапии позволило снизить смертность больных до 30% [13].

Побочное действие. Побочные реакции слабой или умеренной тяжести при лечении тигециклином характерны для группы тетрациклинов и развива-

ются на 1—2 дни лечения [14, 15]. Тошнота, рвота и диарея являются наиболее частыми осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта.

По результатам III фазы клинических исследований препарата тошнота отмечалась у 34,5 и 8,2% больных с осложнёнными инфекциями кожи и подкожной клетчатки, получавших тигециклин или ванкомицин/азтреонам (препараты сравнения) соответственно [14]. Указанные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 44,4 и 39,9% больных с осложнёнными интраабдоминальными инфекциями, леченных тигециклином или имипенемом/циластатинном (препараты сравнения) соответственно [15]. Лечение было прекращено вследствие непереносимости тигециклина у 5—6% больных [14, 15]. Тигециклин может повышать активированное частичное протромбиновое время или протромбиновое время [14], в связи с чем рекомендуется проводить мониторинг состояния свертывающей системы крови при лечении антибиотиком. Также рекомендуется контроль данных показателей при лечении тигециклином больных, принимающих антикоагулянты (варфарин).

Широкий спектр антимикробной активности тигециклина, высокая чувствительность бактерий к нему, выраженная химиотерапевтическая эффективность и благоприятные фармакологические характеристики тигециклина дают основания полагать, что проводимые в настоящее время клинические исследования препарата позволят расширить показания к его применению.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://clinicaltrials.gov/ct2/search>
2. Olson M. W., Ruzin A., Feyfant E., Rush T. S. et al. Functional biophysical and structural bases for antibacterial activity of tigecycline. *Antimicrob Agent Chemother* 2006; 50: 6: 2156—2166.
3. Slover C. M., Rodvold K. A., Danziger L. H. Tigecycline: a novel broad-spectrum antimicrobial. *Ann pharmacother* 2007; 41: 6: 965—972.
4. Fernandes-Roblas R., Martin-de-Hijas N. Z., Fernandes-Martinez A. T., Garcia-Almeida D. et al. In vitro activities of tigecycline and 10 other antimicrobials against nonpigmented rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agent Chemother* 2008; 52: 11: 4184—4186.
5. Keeny D., Ruzin A., McAleese F., Murphy E. et al. MarA-mediated overexpression of the AcrAb efflux pump results in decreased susceptibility to tigecycline in *Escherichia coli*. *Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1: 46—53.
6. Kelesidis T., Karageorgopoulos D. E., Kelesidis I., Falagas M. E. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Ibid*; 62: 5: 895—904.
7. Pankuch G. A., Appelbaum P. C. Postantibiotic effect of tigecycline against 14 Gram-positive organisms. *Antimicrob Agent Chemother* 2009; 53: 2: 782—784.
8. Castanheira M., Sader H. S., Deshpande L. M., Fritsche T. R. et al. Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase and metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Ibid*; 2008; 52: 2: 570—573.
9. Postier R. G., Green S. L., Klein S. R., Ellis-Grosse E. J. et al. Tigecycline 200 Study Group results of a multicenter randomized open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin structure infections in hospitalized patients. *Clin Ther* 2004; 26: 704—714.
10. Package insert. Tygacil (tigecycline) for injection. Philadelphia, PA. Wyeth Pharmaceuticals. June 2005.
11. Kaushik V., Beduya D., Kalampokis I., Kohlhoff S. et al. Tetracyclines tigecycline and doxycycline inhibit LPS-induced nitric oxide production by RAW 264.7 murine macrophages. *J Immunol* 2007, 178: 101. 3.
12. Salvatore C. M., Techasaensiri C., Tagliabue C., Katz K. et al. Tigecycline therapy significantly reduces inflammatory pulmonary cytokines and chemokines in a murine model of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* doi:10.1128/AAC.00979-08.
13. Swoboda S., Ober M., Hainer Ch., Lichtenstern Ch. et al. Tigecycline for the treatment of patients with severe sepsis or septic shock: a drug use evaluation in a surgical intensive care unit. *Antimicrob Chemother* 2008; 61: 3: 729—733; doi:10.1093/jac/dkm541
14. Ellis-Grosse E. J., Babinchak T., Dartois N., Rose G. et al. Tigecycline 300 cSSSI Study Group; Tigecycline 305 cSSSI Study Group. 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. *Clin Infect Dis* 2005; 41: Suppl 5: 341—353.
15. Babinchak T., Ellis-Grosse E. J., Dartois N., Rose G. et al. Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Ibid*; 354—367.