

УДК 615.33.035

Тигециклин: перспективы применения в клинической практике

И.В. Андреева, О.У. Стецюк, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Проблема резистентности микроорганизмов ко многим классам *антимикробных препаратов* (АМП) приобретает все более угрожающий характер, особенно среди возбудителей тяжелых нозокомиальных инфекций в стационаре. Среди новых АМП, появившихся в клинической практике, особое место занимает тигециклин – первый и единственный глицилциклин, активный в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая штаммы,

обладающие механизмами резистентности к другим классам антибиотиков. В данном обзоре представлены основные сведения, касающиеся антибактериальной активности, фармакокинетики и фармакодинамики, терапевтической эффективности, безопасности и переносимости тигециклина, а также рассмотрено его место в современной клинической практике.

Ключевые слова: тигециклин, глицилциклины, антибиотикотерапия, резистентность.

Clinical Perspectives of Tigecycline

I.V. Andreeva, O.U. Stetsiouk, R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

The emergence and spread of resistance to multiple classes of antimicrobials is a growing threat, especially in microorganisms causing severe nosocomial infections in hospital settings. Tigecycline, the first in a new class of antimicrobials (glycylcyclines), takes a special place among newly introduced antimicrobial agents. Tigecycline is active against many Gram-positive and Gram-negative pathogens, including strains resistant to

other classes of antimicrobials. This paper represents main data on spectrum of activity, pharmacokinetics and pharmacodynamics, clinical efficacy, safety, and tolerability of tigecycline and, therefore, its role in a current clinical practice.

Key words: tigecycline, glycylcyclines, antimicrobial therapy, resistance.

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева

Эл. почта: andreeva@antibiotic.ru

Введение

Несмотря на достигнутые в области антимикробной терапии успехи, инфекции по-прежнему остаются одной из ведущих причин смертности во всех странах мира. Неудовлетворительные результаты лечения бактериальных инфекций во многом обусловлены появлением и распространением возбудителей, резистентных к имеющимся в лечебной практике антибиотикам, как в стационарах, так и во внебольничной среде. Проблема резистентности к антибиотикам приобретает все более угрожающий характер, так как темпы распространения резистентности явно опережают возможности разработки новых *антимикробных препаратов* (АМП). Кроме того, следует отметить, что появившиеся за последние 10 лет на рынке АМП (линезолид, даптомицин и цефтобипрол) способны преодолевать устойчивость грамположительных бактерий, в то время как проблемы резистентности грамотрицательных микроорганизмов остаются нерешенными. Крайне тревожными являются сообщения о появлении устойчивости к карбапенемам у штаммов *Klebsiella pneumoniae* и других видов энтеробактерий, а также стремительное распространение карбапенемаз среди *неферментирующих грамотрицательных бактерий* (НФГБ) [1]. Пожалуй, единственным из недавно одобренных АМП, обладающим активностью не только против резистентных грамположительных, но и грамотрицательных возбудителей, является тигециклин – первый и единственный представитель нового класса антибиотиков – глицилциклинов.

Тигециклин под торговым названием «Тигацил»® (компания Wyeth Pharmaceuticals Inc.) зарегистрирован в Российской Федерации в октябре 2009 г. и, согласно официальной информации производителя, разрешен для применения при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях и внебольничной пневмонии [2].

Структура молекулы и механизм действия тигециклина

Тигециклин (9-*t*-бутилглициламидо-миноциклин) является представителем нового класса антибиотиков – глицилциклинов (рис. 1) [3]. Глицилциклины – полусинтетические АМП, имеющие структурное родство с антибиотиками тетрациклинового ряда, однако способные преодолевать два основных механизма резистентности к тетрациклинам («защиту рибосом» и эффлюкс). В связи с этим тигециклин обладает широким спектром антимикробной активности и несравнимо большим

потенциалом эффективного применения в современной клинической практике, нежели тетрациклина.

Тигециклин оказывает бактериостатическое действие, обусловленное подавлением синтеза белка в бактериальной клетке, но против некоторых микроорганизмов может действовать и бактерицидно (см. ниже). Тигециклин обратимо связывается с определенным участком 30S-субъединицы рибосом, препятствуя поступлению аминокил-тРНК в А-участок рибосомы и прекращая, таким образом, присоединение аминокислотных остатков к синтезируемой белковой цепи [4]. Тигециклин

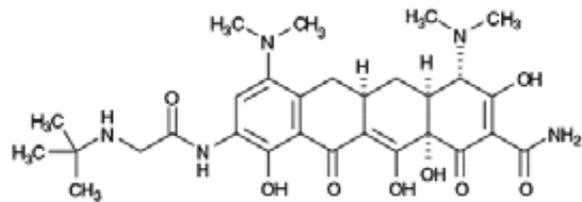


Рис. 1. Строение молекулы тигециклина [3]

присоединяется к участку связывания на рибосоме в 5 раз эффективнее тетрациклина, а также взаимодействует с особым спиральным регионом (H34) А-участка рибосомы, что обеспечивает уникальный механизм действия препарата и его способность преодолевать большинство механизмов микробной резистентности к тетрациклинам [4, 5].

Спектр активности тигециклина

Тигециклин обладает широким спектром антимикробной активности, включающим многие грамположительные (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., в т.ч. *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 (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* spp., *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp.) бактерии, в том числе и штаммы, резистентные к другим классам АМП, а также «атипичные» микроорганизмы (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, микообактерии) [6]. Тигециклин несколько более активен в отношении энтерококков и стрептококков (значения минимальной подавляющей концентрации – МПК тигециклина <0,2 мг/л), чем против стафилококков [6].

Тигециклин активен против метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA),

ванкомицинорезистентных *Enterococcus* spp. (VRE), пенициллинорезистентных *S. pneumoniae* PRP, энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) [7]. Примечательно, что тигециклин не подвергается воздействию большинства распространенных механизмов резистентности, обеспечивающих устойчивость микроорганизмов к другим классам АМП, таких как «защита рибосом», модификация мишени, эффлюкс, нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, ферментативная инактивация. Таким образом, к тигециклину не развивается перекрестная или ассоциированная с другими классами АМП резистентность. Более того, тигециклин может сохранять активность против штаммов *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacteriaceae*, продуцирующих карбапенемазы и соответственно устойчивых к карбапенемам [8].

Однако тигециклин не активен против *Pseudomonas aeruginosa* (МПК >4 мг/л) [6]. Некоторые представители семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *Proteus* spp., *Providencia* spp. и *Morganella* spp., также обладают сниженной чув-

ствительностью к тигециклину, что вызвано гиперэкспрессией гена неспецифичного активного выведения АсгАВ. У некоторых штаммов *K. pneumoniae* и *Enterobacter* spp. может отмечаться приобретенная резистентность к тигециклину, обусловленная этим же механизмом [9]. Кроме того, описаны случаи сниженной чувствительности к тигециклину у *A. baumannii*, *Burkholderia cepacia* и *Stenotrophomonas maltophilia*.

Определение чувствительности микроорганизмов к тигециклину *in vitro*

Определение чувствительности микроорганизмов к тигециклину *in vitro* проводится с использованием стандартных методик тестирования (диско-диффузионного метода и методов разведений) для различных групп микроорганизмов. Институтом по клиническим и лабораторным стандартам (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI) США были приняты критерии для интерпретации результатов определения чувствительности (табл. 1), и допустимые диапазоны значений диаметров зон подавления роста (Ø) и МПК тигецик-

Таблица 1. Критерии CLSI для интерпретации результатов определения чувствительности к тигециклину различных видов микроорганизмов [10–13]

Микроорганизмы	Значение МПК, мг/л			Значения Ø зон подавления роста, мм (с диском, содержащим 15 мкг тигециклина)		
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
<i>Staphylococcus aureus</i> (включая MRSA)	≤0,5	–	–	≥19	–	–
<i>Streptococcus</i> spp., кроме <i>S. pneumoniae</i>	≤0,25	–	–	≥19	–	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,06	–	–	≥19	–	–
<i>Enterococcus faecalis</i> (только Ч к ванкомицину)	≤0,25	–	–	≥19	–	–
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2	4	≥8	≥19	15–18	≤14
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,25 ^a	–	–	≥19	–	–
Анаэробы (разведение в агаре)	≤4	8	≥16	Тестирование ДДМ* не проводится		

Примечание. Ч – чувствительный, УР – умеренно резистентный, Р – резистентный * ДДМ – диско-диффузионный метод

Таблица 2. Допустимые диапазоны значений Ø зон подавления роста и МПК тигециклина в отношении контрольных штаммов микроорганизмов [10–13]

Контрольный штамм	Допустимый диапазон значений МПК, мг/л	Допустимый диапазон Ø зон подавления роста, мм (с диском, содержащим 15 мкг тигециклина)
<i>S. aureus</i> ATCC* 25923	–	20–25
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,03–0,25	–
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,03–0,25	20–27
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	0,03–0,12	–
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0,016–0,12	23–29
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	0,06–0,5	23–31

Примечание. * ATCC (American Type Culture Collection) – Американская коллекция типовых культур микроорганизмов

Таблица 3. Критерии EUCAST для интерпретации результатов определения чувствительности к тигециклину различных видов микроорганизмов [14]

Микроорганизмы	Значение МПК, мг/л		Значения Ø зон подавления роста, мм (с диском, содержащим 15 мкг тигециклина)	
	Ч	Р	Ч	Р
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	>2	≥18	<15
<i>Acinetobacter</i> spp.	Недостаточно данных		Недостаточно данных	
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤0,5	>0,5	≥18	<18
<i>Enterococcus</i> spp.	≤0,25	>0,5	≥18	<15
Стрептококки групп А, В, С, G	≤0,25	>0,5	≥19	<16
<i>S. pneumoniae</i>	Недостаточно данных		Недостаточно данных	

Примечание. Ч – чувствительный, Р – резистентный

лина в отношении контрольных штаммов микроорганизмов (табл. 2) [10–13].

Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) также были установлены критерии для интерпретации результатов определения чувствительности различных видов микроорганизмов к тигециклину (табл. 3) [14], которые по некоторым позициям существенно отличаются от критериев CLSI.

Активность тигециклина *in vitro* в отношении различных видов микроорганизмов

За последнее десятилетие было проведено несколько крупномасштабных исследований, в которых *in vitro* изучалась активность тигециклина и других АМП в отношении клинических штаммов различных видов микроорганизмов. Особое место среди этих исследований занимают данные двух международных программ эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью – SENTRY (начата в 1997 г.) и TEST (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial, начата в 2004 г.), в которых была проанализирована чувствительность десятков тысяч штаммов микроорганизмов, собранных по всему миру.

Первоначальные данные о чувствительности штаммов к тигециклину, полученные до появления этого препарата в клинической практике (2005 г.), представлены в табл. 4 [15].

Активность тигециклина *in vitro* против грамположительных аэробных бактерий. Как видно из табл. 4, тигециклин обладает высокой активностью против метициллиночувствительных и метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* и коагулазанегативных стафилококков, *S. aureus* с промежуточной резистентностью к ванкомицину (VISA), *S. pneumoniae*, β-гемолитических стрептококков, ванкомициночувствительных и ванкоми-

цинорезистентных штаммов энтерококков. Следует отметить, что значения МПК тигециклина в отношении пневмококков, стрептококков и энтерококков были значительно ниже таковых ванкомицина, линезолида и хинупристина/дальфопристина [15].

Активность тигециклина в отношении штаммов *S. aureus*, чувствительных и резистентных к оксациллину, была эквивалентной: в большинстве исследований значение МПК₉₀ тигециклина составило 0,5 мг/л [15]. В одном исследовании была изучена активность тигециклина в отношении VISA (n=47), при этом МПК₉₀ тигециклина была равна 0,5 мг/л (от 0,0625 до 2 мг/л), а диапазон минимальных бактерицидных концентраций (МБК) составил от 0,25 до 2 мг/л [16]. Тигециклин также оказывал бактериостатическое действие в отношении ванкомицинорезистентного штамма *S. aureus* (VRSA), выделенного в Медицинском центре Херши в США [17].

Тигециклин обладает высокой активностью в отношении коагулазанегативных стафилококков (КНС), в том числе и метициллинорезистентных штаммов. МПК₉₀ тигециклина в отношении КНС колеблется в пределах от 0,5 до 1,0 мг/л [15]. Интересны результаты исследования активности тигециклина против штаммов *Staphylococcus epidermidis*, формирующих биопленку [18]. МБК тигециклина в отношении штаммов, формирующих биопленку, составила 1–8 мг/л, а против планктонных культур – от 0,12 до >32 мг/л. Бактерицидная активность тигециклина в данном исследовании более чем в 4 раза превышала таковую ванкомицина и даптомицина [18].

Тигециклин высокоактивен против большинства стрептококков и пневмококков, в том числе против штаммов, обладающих устойчивостью к β-лактамам, макролидам и тетрациклинам. По данным крупномасштабных эпидемиологических исследований, включавших >8500 изолятов *S. pneumoniae* и

Таблица 4. Активность тигецилина *in vitro* (в мг/л) в отношении различных видов микроорганизмов [15]

Микроорганизмы	Диапазон МПК	Диапазон МПК ₅₀	Диапазон МПК ₉₀
1	2	3	4
Грамположительные аэробы			
<i>S. aureus</i>	≤0,02–2	0,06–0,5	0,125–1
<i>S. aureus</i> (MSSA)	0,06–1	≤0,13–0,5	0,25–0,5
<i>S. aureus</i> (MRSA)	≤0,06–2	≤0,13–0,5	0,25–1
<i>S. aureus</i> (VISA)	0,06–2	0,25	0,5
Коагулазанегативные стафилококки:	≤0,03–2	0,06–1	0,25–1
Ч к оксациллину	≤0,03–1	0,25–0,5	0,25–1
Р к оксациллину	≤0,03–2	0,5–1	0,25–1
<i>Enterococcus</i> spp.	≤0,02–2	0,03–0,25	0,06–0,5
<i>E. faecalis</i>	≤0,02–2	0,13–0,25	0,13–0,5
<i>E. faecalis</i> (Р к ванкомицину)	≤0,03–0,5	0,13	0,13–0,5
<i>E. faecium</i>	≤0,03–0,5	0,06–0,25	0,13–0,25
<i>E. faecium</i> (Р к ванкомицину)	≤0,03–0,5	0,06–0,13	0,13
<i>S. pneumoniae</i>	≤0,01–1	≤0,02–0,25	≤0,02–0,5
<i>S. pneumoniae</i> (Ч к пенициллину)	≤0,02–0,5	0,03–0,25	0,13–0,25
<i>S. pneumoniae</i> (УР к пенициллину)	≤0,02–1	0,03–0,25	0,06–0,5
<i>S. pneumoniae</i> (Р к пенициллину)	≤0,02–1	0,06–0,25	0,13–0,25
<i>S. pneumoniae</i> (Ч к тетрациклину)	0,01–0,13	0,03	0,03
<i>S. pneumoniae</i> (Р к тетрациклину)	0,02–0,5	0,03	0,03
Стрептококки группы А	≤0,02–0,5	0,06–0,13	0,06–0,25
Стрептококки группы В	0,03–0,5	0,06–0,13	0,06–0,25
Стрептококки группы <i>viridans</i>	0,01–2	≤0,02–0,06	0,03–0,5
Грамотрицательные аэробы			
<i>E. coli</i>	0,06–2	0,13–0,5	0,25–1
<i>E. coli</i> (БЛРС ⁻)	0,06–2	0,13–0,5	0,25–1
<i>E. coli</i> (БЛРС ⁺)	0,06–2	0,13–0,25	0,5–1
<i>E. coli</i> (Ч к ципрофлоксацину)	0,5–2	1	1
<i>E. coli</i> (Р к ципрофлоксацину)	0,5–2	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06–8	0,25–1	1–2
<i>K. pneumoniae</i> (БЛРС ⁻)	0,06–4	0,25–1	1–2
<i>K. pneumoniae</i> (БЛРС ⁺)	0,06–8	0,25–1	1–2
<i>Morganella morganii</i>	1–8	2–4	4
<i>Proteus mirabilis</i>	1–8	4	8
<i>Proteus vulgaris</i>	0,13–0,16	4	4
<i>Providencia</i> spp.	4–8	4	8
<i>Shigella</i> spp.	0,13–0,5	0,25	0,5
<i>Salmonella</i> spp.	0,25–2	1	1
<i>Citrobacter</i> spp.	0,25–16	0,5–1	0,5–2
<i>Enterobacter</i> spp.	0,25–8	1	1–2
<i>Serratia marcescens</i>	0,5–8	2–4	2–4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0,25–8	0,5–2	2–4

Окончание табл. 4

1	2	3	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5–32	8–>16	16–32
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤0,03–16	0,25–2	0,5–8
<i>A. baumannii</i>	0,03–16	0,5–2	2–8
<i>Burkholderia cepacia</i>	0,5–64	2–4	4–32
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,13–4	0,25–1	0,5–2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,03–2	0,06–0,13	0,13–0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,02–1	0,06–0,5	0,13–1
<i>Eikenella corrodens</i>	≤0,06–4	0,5	2
Анаэробы			
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,5–8	2	2
<i>Bacteroides</i> spp.	0,02–2	0,13–0,5	0,13–2
<i>Clostridium perfringens</i>	0,03–4	0,03–0,5	0,25–1
<i>Clostridium difficile</i>	≤0,02–0,25	0,03–0,13	0,03–0,13
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	≤0,02–0,5	0,03–0,06	0,03–0,25
<i>Fusobacterium</i> spp.	≤0,02–0,25	0,02–0,06	0,06
<i>Prevotella</i> spp.	0,02–1	0,03–0,5	0,06–1
<i>Porphyromonas</i> spp.	≤0,02–0,13	0,03–0,06	0,06
«Атипичные» бактерии			
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	0,13–0,25	0,13	0,13
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,06–0,25	0,13	0,25

405 штаммов стрептококков с различной чувствительностью к β -лактамам, макролидам и тетрациклинам, МПК₉₀ тигециклина составили ≤0,25 мг/л [19].

В нескольких исследованиях *in vitro* было отмечено, что тигециклин обладает наибольшей активностью среди всех протестированных АМП в отношении энтерококков, как чувствительных, так и резистентных к ванкомицину. МПК₉₀ тигециклина в большинстве случаев составляли от 0,25 до 0,5 мг/л, при этом его активность в отношении *E. faecium* и *E. faecalis* была одинаковой [15]. При тестировании 37 штаммов ванкомицинорезистентных энтерококков (VRE) с разными фенотипами резистентности (vanA, vanB, vanC-1 и vanC-2/3) значения МПК тигециклина для всех штаммов составили <1 мг/л [20]. В другом подобном исследовании, включавшем VRE (25 штаммов *E. faecalis*, 41 – *E. faecium*, 21 – *E. casseliflavus* и 10 – *E. gallinarum*), из которых 28 штаммов имели VanA, 38 – VanB и 31 – VanC-фенотип резистентности, все штаммы энтерококков подавлялись концентрациями тигециклина от ≤0,03 до 1 мг/л (МПК₉₀ = 0,12 мг/л) [21]. Однако необходимо отметить, что тигециклин не оказывал бактерицидного действия в отношении исследованных штаммов VRE (МБК тигециклина >32 мг/л) [21].

При исследовании активности различных АМП и их комбинаций *in vitro* в отношении резистентных штаммов *E. faecium* и *S. aureus* тигециклин сам по себе обладал высокой активностью в отношении всех исследованных изолятов, однако синергидного эффекта комбинации тигециклина с другими АМП против *E. faecium* выявлено не было, а в отношении 3 из 4 протестированных штаммов *S. aureus* был отмечен синергизм тигециклина с гентамицином [22].

Активность тигециклина *in vitro* против грамотрицательных аэробных бактерий. Тигециклин обладает высокой активностью *in vitro* против грамотрицательных возбудителей респираторных инфекций (*H. influenzae* и *M. catarrhalis*), а также различных представителей семейства *Enterobacteriaceae*, которая не зависит от наличия или отсутствия продукции БЛРС этими микроорганизмами. В целом, МПК₉₀ тигециклина в отношении *Enterobacteriaceae* составляют ≤2 мг/л; при этом >99% штаммов подавляются концентрациями тигециклина ≤4 мг/л [15]. Исключением среди энтеробактерий являются штаммы *P. mirabilis*, которые обладают сниженной чувствительностью к тигециклину за счет наличия системы эффлюкса AcrAB [9]. Резистентность *P. aeruginosa* к тигециклину также обусловлена наличием систем активного выведения MexAB-OprM и MexCD-OprJ [9].

В то же время тигециклин активен против других неферментирующих грамотрицательных бактерий, в частности *Acinetobacter* spp. и *S. maltophilia* (>90% чувствительных штаммов с МПК <8 мг/л). Особое значение имеет активность тигециклина против панрезистентных штаммов *Acinetobacter* spp. При реальной возможности значительной распространенности резистентности к карбапенемам среди штаммов *A. baumannii* в некоторых клиниках (имипенем был активен только в отношении 20% штаммов) тигециклин сохраняет активность против >90% изолятов ацинетобактера [23]. Среди 215 штаммов *A. baumannii*, обладавших множественной устойчивостью к различным АМП, резистентность к тигециклину не превышала 6% [24]. Тигециклин также сохраняет активность в отношении штаммов ацинетобактера, устойчивых к карбапенемам [25] и к полимиксину [26].

Активность тигециклина in vitro против анаэробных бактерий. Тигециклин обладает высокой активностью против анаэробных микроорганизмов, включая бактерии группы *Bacteroides fragilis* [15]. В отношении анаэробов группы *B. fragilis* тигециклин по активности превосходит клиндамицин и цефокситин, однако уступает имипенему и пиперациллину/тазобактаму [27]. Большинство видов анаэробов, входящих в группу *B. fragilis* (*B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*, *B. uniformis* и *B. distasonis*), высокочувствительны к тигециклину (МПК₉₀ = 0,05 мг/л). Некоторые штаммы *B. fragilis* отличаются сниженной чувствительностью к тигециклину: МПК для них колеблется от 0,064 до 16 мг/л (МПК₉₀ = 0,5 мг/л) [28]. Тигециклин также обладает превосходной активностью против большинства пептострептококков (*Peptostreptococcus anaerobius*, *P. asaccharolyticus*, *P. micros*, *P. magnus*, *P. prevotii* и *P. indolicus*) со значениями МПК ≤4 мг/л [28], а также *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Prevotella* spp., *Propionibacterium acnes* и *Fusobacterium nucleatum* [28]. В исследовании С. Ветриу с соавт. [29] тигециклин в концентрации 0,125 мг/л подавлял рост 92,7% всех изолятов *C. difficile* и по активности превосходил все другие АМП (включая метронидазол) в отношении данного патогена. Тигециклин также проявлял высокую активность в отношении анаэробных бактерий, выделяемых при инфицированных ранах вследствие укусов животных или человека, таких как *Pasteurella* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp. [30]. МПК₉₀ тигециклина в отношении этих возбудителей составили ≤0,25 мг/л, при этом тигециклин был активен (МПК₉₀ = 0,06 мг/л) против штаммов фузобактерий, резистентных к моксифлоксацину и эритромицину [30].

Несколько меньшую активность тигециклин проявляет в отношении *Eikenella corrodens* (МПК₉₀ ≤4 мг/л).

В 2010 г. опубликованы результаты определения чувствительности 1256 штаммов анаэробных бактерий, выделенных в рамках программы TEST в различных странах Европы, к тигециклину и другим АМП [31]. Была отмечена сниженная активность клиндамицина и цефокситина в отношении грамположительных анаэробов; клиндамицина и, в меньшей степени, пиперациллина/тазобактама – против грамотрицательных анаэробов. Наименьшие значения МПК₉₀ в отношении всех изученных анаэробных бактерий были установлены у карбапенемов и тигециклина, при этом тигециклин был наиболее активным препаратом против *C. difficile* (МПК₉₀ = 0,25 мг/л) [31].

Активность тигециклина in vitro против «атипичных» бактерий. Тигециклин также активен против «атипичных» бактерий, таких как *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila* и некоторых других [15]. МПК₅₀ тигециклина, полученная при тестировании 101 штамма *L. pneumophila*, составила 4 мг/л, однако была отмечена значительная зависимость показателя МПК от условий проведения тестирования [32].

Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей к тигециклину. Существенный практический интерес представляют данные продолжающегося эпидемиологического наблюдения за динамикой антибиотикорезистентности к тигециклину и другим АМП у клинических изолятов различных видов микроорганизмов, выделенных в различных странах мира. На сегодняшний день опубликованы результаты исследования TEST, полученные до 2007 г. включительно, в Европе [33] и в США [34].

За период с 2004 по 2007 гг. в 24 странах Европы было протестировано 24748 изолятов наиболее распространенных грамотрицательных и грамположительных возбудителей [33]. Наиболее активными препаратами в отношении энтеробактерий и *Acinetobacter* spp., включая штаммы, резистентные к различным АМП, были карбапенемы и тигециклин. Высокой активностью против *P. aeruginosa* (>90% чувствительных штаммов) обладал только амикацин. Тигециклин, ванкомицин и линезолид были наиболее активными препаратами против грамположительных возбудителей. За 4-летний период наблюдения у изученных штаммов не было выявлено повышения значений МПК тигециклина, в то время как такое явление было отмечено для ряда других АМП [33].

В США в исследовании TEST принимали участие 172 центра, в которых за период с 2005 по 2007 гг. было собрано 20 897 граммотрицательных и 8949 грамположительных изолятов [34]. У большинства микроорганизмов не было выявлено каких-либо существенных изменений в профиле антибиотикорезистентности за период исследования. Однако у штаммов *A. baumannii* было отмечено снижение чувствительности к большинству исследованных АМП примерно на 10% от исходных значений за 3-летний период наблюдения. Значения МПК₉₀ тигециклина оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения и составили ≤ 2 мг/л для штаммов *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *S. marcescens* и *A. baumannii* [34]. МПК₉₀ тигециклина в отношении штаммов *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* и *Streptococcus* spp. с различными фенотипами резистентности составляли $\leq 0,25$ мг/л [34]. Таким образом, данные, полученные в Европе и в США в течение 3 лет после внедрения тигециклина в клиническую практику, свидетельствуют о том, что клиническое применение данного препарата не сопровождается распространением резистентности к нему среди бактериальных возбудителей.

Особенности фармакодинамики тигециклина

Как уже было отмечено в экспериментах *in vitro*, тигециклин и в исследованиях *in vivo* проявляет бактериостатический эффект в отношении энтерококков, граммотрицательных бактерий и стафилококков [35], но может оказывать бактерицидное действие на пневмококки [36]. *In vitro* обнаружен выраженный *постантибиотический эффект* (ПАЭ) тигециклина против *S. pneumoniae* (8,9 ч) и *E. coli* (4,9 ч) [35]. Кроме того, при исследовании фармакодинамики тигециклина установлено, что предикторами его эффективности при инфекциях, вызванных *S. pneumoniae*, *E. coli* и *K. pneumoniae*, являются как время превышения значений МПК ($T > \text{МПК}$), так и отношение *площади под фармакокинетической кривой* (ПФК) к МПК (ПФК/МПК) [37]. Для обеспечения оптимальной эффективности терапии концентрация тигециклина в очаге инфекции должна превышать значение МПК в отношении возбудителя, по меньшей мере, на протяжении 50% интервала дозирования. С другой стороны, в ряде исследований показано, что достижение показателя ПФК/МПК, равного 80–160, обеспечивает высокую эффективность терапии инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, MRSA и VRE [38].

Следует отметить, что тигециклин обладает целым рядом характеристик, способствующих его

высокой эффективности при бактериостатическом характере действия. Преимуществами тигециклина является хорошее распределение в организме и высокая степень проникновения в ткани, длительный ПАЭ и высокие значения параметров соотношения фармакодинамики/фармакокинетики в отношении основных бактериальных возбудителей [37].

Фармакокинетика тигециклина

Фармакокинетические характеристики тигециклина у здоровых добровольцев, больных с нарушениями функции почек, пациентов с *осложненными инфекциями кожи и мягких тканей* (ОИКМТ) и *осложненными интраабдоминальными инфекциями* (ОИАИ) представлены в табл. 5 [3].

Тигециклин при внутривенном введении обладает линейной кинетикой [39]. Согласно результатам исследования фармакокинетики тигециклина у 103 здоровых добровольцев после введения 100 мг однократно (нагрузочная доза) с последующим назначением препарата по 50 мг 2 раза в сутки путем 60-минутной внутривенной инфузии, пиковая (C_{\max}) и остаточная (C_{\min}) концентрации тигециклина составили 0,63 и 0,13 мг/л соответственно [39]. Значение ПФК₀₋₂₄ составило 4,70 мкг·ч/мл [39]. У пациентов с ОИКМТ и ОИАИ, принимавших участие в клинических исследованиях тигециклина, были получены сходные показатели [3].

Тигециклин отличается высокой степенью связывания с белками плазмы (71–89%) [40]. Объем распределения препарата составляет 7–10 л/кг [39]. По данным исследований на животных и клинических исследований тигециклин активно распределяется в организме и проникает во многие жидкости и ткани, в частности в легкие, кожу, перитонеальную жидкость, желчь, кишечник, сердце, печень, мозговые оболочки и кости [40]. В исследовании К.А. Rodvold с соавт. изучались концентрации тигециклина в различных органах и тканях у взрослых пациентов (n=104), подвергавшихся различным хирургическим вмешательствам [41]. Среднее соотношение концентрации препарата в ткани к его сывороточной концентрации (выраженное в виде ПФК₀₋₂₄) составило 537 для желчи, 23 – для ткани желчного пузыря, 2,6 – для кишечника и 2,0 – для ткани легкого [41]. Наиболее высокие концентрации тигециклина отмечаются в желчи, что соответствует пути элиминации данного препарата из организма.

Концентрации тигециклина в костях, синовиальной жидкости и ликворе ниже, чем в сыворотке крови. Так, среднее соотношение концентрации тигециклина в ткани (или тканевой жидкости) к

Таблица 5. Фармакокинетика тигециклина у здоровых добровольцев, пациентов с нарушениями функции почек, ОИКМТ и ОИАИ [3]

Доза, мг	C_{\max} , нг/мл	ПФК, нг · ч/мл	$t_{1/2}$, ч	CL, л/ч/кг	Vd, л/кг
После однократной дозы у здоровых добровольцев					
12,5 мг натощак	109 (10) ¹	753 (68)	11 (84)	0,29 (67)	2,8 (34)
25 мг натощак	252 (25)	2 255 (45)	32 (64)	0,20 (50)	6,4 (20)
50 мг натощак	383 (17)	2 558 (21)	18 (21)	0,28 (14)	6,4 (31)
75 мг натощак	566 (14)	3 658 (27)	21 (25)	0,29 (16)	7,5 (10)
100 мг натощак	911 (29)	6 396 (10)	38 (14)	0,20 (13)	8,6 (18)
200 мг натощак	1643 (18)	12 426 (23)	42 (28)	0,25 (22)	11 (25)
200 мг после еды	1528 (22)	11 719 (19)	54 (28)	0,22 (12)	13 (18)
300 мг после еды	2817 (17)	17 856 (10)	46 (13)	0,25 (11)	12 (20)
После многократного назначения у здоровых добровольцев					
25 мг натощак	324 (17)	1 482 (18)	49,3 (72)	0,20 (17)	8,6 (23)
50 мг натощак	621 (15)	3 069 (12)	36,9 (32)	0,20 (9)	7,2 (7)
100 мг натощак	1173 (15)	4 980 (19)	66,5 (34)	0,24 (20)	9,1 (32)
У больных с нарушением функции почек ²					
100 мг однократно	961	4 041	–	–	–
У пациентов с ОИКМТ					
25 мг 2 р/сут 7–14 дней	265 (78)	1 430 (47)	–	0,25 (46)	–
50 мг 2 р/сут 7–14 дней	403 (45)	2 240 (40)	–	0,31 (40)	–
У пациентов с ОИАИ					
100 мг, затем по 50 мг 2 р/сут 4–14 дней	633,4	2 185	–	0,22 (28)	–
100 мг, затем по 50 мг 2 р/сут 5–14 дней	483 (42)	2 880 (31)	–	0,24 (34)	–

Примечание. ¹ – В скобках – % коэффициента вариации;

² – Клиренс креатинина <30 мл/мин.

CL – клиренс; C_{\max} – пиковая концентрация; $t_{1/2}$ – период полувыведения; Vd – объем распределения.

его сывороточной концентрации (выраженное как ПФК₀₋₂₄) составило 0,41 для кости, 0,31 – для синовиальной жидкости и 0,11 – для ликвора. Наиболее высокое соотношение концентраций – «ликвор/сыворотка крови» – достигалось примерно через 24 ч после инфузии препарата [41]. У пациентов в критических состояниях было изучено проникновение тигециклина в перитонеальную жидкость: концентрация препарата в ней составила, в среднем, около 50% от сывороточной.

Тигециклин метаболизируется в организме в незначительной степени: около 20% его подвергаются глюкуронизации с образованием неактивных метаболитов [40]. Основной путь выведения тигециклина – с желчью и через кишечник (59%); около 33% препарата элиминируется путем глюкуронизации и почечной экскреции. В целом, почки обеспечивают только около 10–15% системного клиренса тигециклина [39]. Конечный период полувыведения тигециклина составляет 37–67 ч, а общий системный клиренс – 0,2–0,3 л/ч/кг [39].

Фармакокинетический профиль тигециклина не зависит от пола, возраста и этнической принадлежности [42]. У больных с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин, пациенты на гемодиализе) отмечено незначительное повышение C_{\max} и ПФК по сравнению со здоровыми добровольцами [3]. Кроме того, обнаружено, что тигециклин в незначительной степени удаляется при гемодиализе. Поэтому у пациентов с нарушениями функции почек коррекции дозы препарата не требуется. В то же время, у пациентов с серьезными нарушениями функции печени, в частности при степени тяжести С по классификации Чайлд-Пью (Child-Pugh), было выявлено увеличение периода полувыведения тигециклина на 43% и снижение клиренса препарата на 55% [43]. Поэтому у больных с тяжелыми нарушениями функции печени тигециклин следует назначать с осторожностью и проводить коррекцию дозы [40]. Коррекции дозы не требуется при степени тяжести поражения печени А или В по классификации Чайлд-Пью. На сегодняшний

день нет данных по фармакокинетике тигециклина у пациентов с морбидным ожирением, а также при недостаточной массе тела у детей.

Лекарственные взаимодействия

На основании результатов исследований *in vitro* сделан вывод о том, что тигециклин не влияет на ферменты системы цитохрома P450 и не подвергается метаболизму ферментными системами печени, в связи с чем тигециклин можно безопасно назначать совместно с ингибиторами или индукторами печеночных ферментов и лекарственными средствами, метаболизируемыми микросомальными ферментами печени [40].

При применении тигециклина с варфарином (в однократной дозе 25 мг) наблюдается снижение клиренса и повышение C_{\max} и ПФК R-варфарина и S-варфарина. Тигециклин может удлинять как протромбиновое время/МНО, так и АЧТВ, поэтому при применении тигециклина одновременно с антикоагулянтами необходимо мониторировать показатели коагулограммы [2]. Варфарин не влияет на фармакокинетические параметры тигециклина [40].

При применении антибиотиков одновременно с пероральными контрацептивами эффективность контрацептивов может снижаться.

При введении через Т-образный катетер тигециклин несовместим с амфотерицином В, его липосомальной формой, диазепамом, эзомерпазолем и омепразолом [2].

Клиническое применение тигециклина

К настоящему времени выполнено несколько крупномасштабных исследований, в которых продемонстрирована эквивалентная эффективность монотерапии тигециклином в сравнении с другими часто используемыми режимами лечения *внебольничной пневмонии* (ВП), осложнённых инфекций кожи и мягких тканей, осложнённых интраабдоминальных инфекций, бактериемии у взрослых пациентов, а также показана эффективность тигециклина в лечении серьезных инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными и грамотрицательными возбудителями.

Внебольничная пневмония. В современных практических рекомендациях по терапии внебольничной пневмонии в качестве эмпирической терапии тяжелой ВП у госпитализированных пациентов, которым не требуется лечение в ОРИТ, рекомендуется комбинированная терапия β -лактамами (амоксциллин/клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон) в сочетании с макролидами или монотерапия респираторными фторхинолонами в/в [44, 45].

Тигециклин обладает широким спектром активности в отношении ключевых возбудителей ВП, в том числе атипичных патогенов.

Клиническая эффективность тигециклина у госпитализированных взрослых пациентов с ВП сравнивалась с левофлоксацином в двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых контролируемых исследованиях III фазы, объединенные результаты которых были опубликованы в 2008 г. [46]. В исследованиях принимали участие пациенты с ВП в возрасте >18 лет, тяжесть состояния которых требовала госпитализации и проведения антибактериальной терапии внутривенно.

Пациенты получали тигециклин в/в в дозе 100 мг при первом введении, затем по 50 мг каждые 12 ч или левофлоксацин в дозе 500 мг каждые 24 ч в первом исследовании или по 500 мг каждые 12–24 ч (на усмотрение исследователя) – во втором исследовании. При наличии значимых улучшений симптоматики и признаков ВП после (по меньшей мере) 3 суток внутривенной антибактериальной терапии в одном исследовании пациенты могли быть переведены на терапию левофлоксацином внутрь. Статистически значимых различий в группах тигециклина и левофлоксацина по доле пациентов, подлежащих клинической оценке, у которых проводился переход с в/в введения антибиотика на прием левофлоксацина внутрь, не отмечено (89,9% vs 87,8%), как и не обнаружено значимых различий в средней продолжительности терапии левофлоксацином внутрь (3,9 vs 3,3 дня).

По данным 2 клинических исследований продолжительность антибактериальной терапии составила от 7 до 14 дней (в среднем около 10 дней), а визит оценки излеченности проводился спустя 7–23 дня после введения последней дозы антибактериального препарата. Модифицированный анализ у популяции пациентов, подлежащих лечению (intent-to-treat, ИТТ-анализ), проводился у рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата в/в. Средний возраст пациентов, участвовавших в исследованиях, составил 52 года (60% – мужчины).

Первичными конечными критериями оценки были клинический ответ на терапию, определяемый как полное разрешение или улучшение симптоматики и признаков ВП, улучшение или отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме органов грудной клетки и отсутствие дополнительной антибактериальной терапии по поводу ВП. Клинический ответ на терапию оценивался на визите оценки излеченности у пациентов, подлежащих клинической оценке (n=574), и у клинически модифицированной ИТТ-популяции пациентов (n=797).

В популяцию пациентов, подлежащих клинической оценке, вошли больные, получившие не более одной дозы другого антибактериального средства, применяемого более 1 раза в сутки до введения исследуемого препарата, которым проводился визит оценки излеченности и у которых не вскрывался код лечения до конца исследования. В качестве вторичного конечного критерия оценки использовался микробиологический ответ на терапию.

Как показали результаты указанных двух исследований, по клинической эффективности тигециклин не уступал левофлоксацину. В популяции пациентов, подлежащих клинической оценке, клиническая эффективность тигециклина на визите оценки излеченности составила 89,7%, левофлоксацина – 86,3% (абсолютное различие – 3,4%, 95% доверительный интервал [ДИ] – 2,2–9,1). При проведении анализа у клинически модифицированной ИТТ-популяции пациентов частота излечения составила 81% в группе тигециклина и 79,7% в группе левофлоксацина (абсолютное различие 1,3%, 95% ДИ 4,5–7,1). При проведении подгруппового анализа с учетом демографических данных и факторов риска неблагоприятного исхода ВП (у пациентов старше 65 лет, с застойной сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, ХОБЛ, с оценкой по шкале CURB-65 >3 баллов) оказалось, что тигециклин не уступал левофлоксацину по частоте клинического излечения у данных подгрупп пациентов (рис. 2).

При проведении подгруппового анализа в зависимости от выделенного причинно-значимого респираторного патогена в популяции пациентов, пригодных для микробиологической оценки, частота

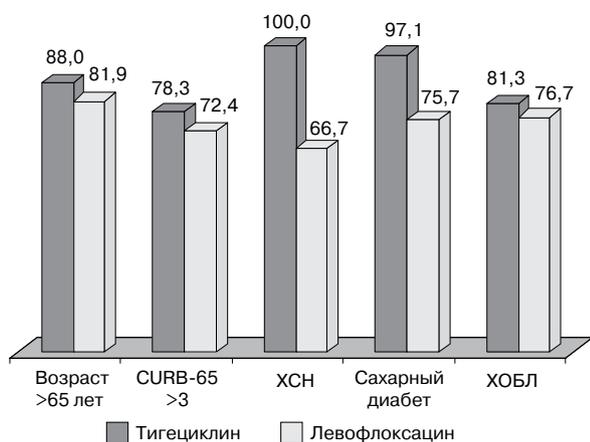


Рис. 2. Частота клинического излечения у госпитализированных пациентов с ВП с учетом демографических характеристик и факторов риска (в %)

излечения статистически достоверно между сравниваемыми группами не отличалась. При сравнении пациентов, пригодных для микробиологической оценки, с пневмококковой бактериемией (n=40) частота излечения составила 90,9% (20/22 пациентов) в группе тигециклина и 72,2% (13/18) в группе левофлоксацина.

Анализ использования ресурсов здравоохранения продемонстрировал отсутствие достоверных различий между сравниваемыми группами. Так, средняя длительность пребывания в стационаре в обеих группах составила 9,8 дня, средняя длительность антибактериальной терапии – 9,8 дней в группе тигециклина и 10 дней в группе левофлоксацина, включая среднюю длительность в/в терапии (4,6 и 4,3 дня соответственно) и последующую длительность терапии левофлоксацином внутрь (5,2 vs 5,5 дней).

После выписки из стационара между сравниваемыми группами лечения не было отмечено статистически значимых различий в частоте повторной госпитализации, включая госпитализацию в ОРИТ, обращений в отделения неотложной помощи и других показателей. В то же время статистически достоверно меньшему количеству пациентов в группе тигециклина требовалась сопутствующая антибактериальная терапия на момент или после выписки из стационара (5,6% vs 11,7%; p=0,002).

По результатам двух клинических исследований можно сделать заключение о том, что тигециклин не уступает левофлоксацину по клинической и микробиологической эффективности у госпитализированных пациентов с ВП.

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей. Инфекции кожи и мягких тканей составляют около 10% всех госпитализаций в США, а за год регистрируется около 500 000 случаев послеоперационных раневых инфекций [47]. Данная нозологическая форма явилась причиной 1,3 млн случаев госпитализаций в 5 странах Европы (Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания) в 2004 г., из них >25% случаев – нозокомиальной природы [48]. По оценкам экспертов, за год в России возникает около 528 000 случаев нозокомиальных ИКМТ [49]. *S. aureus* является ведущей причиной внебольничных и нозокомиальных инфекций кожи и мягких тканей [50]. В России 36% штаммов *S. aureus*, выделенных у пациентов с нозокомиальными ИКМТ, являются резистентными к метициллину, причем наибольшая распространенность MRSA отмечается в ожоговых и ортопедических/травматологических отделениях (77,5 и 42,1% соответственно) [51, 52] У пациентов с сопутствующей патологией (в частности, с сахар-

Таблица 6. Частота клинического излечения (в %) у пациентов с ОИКМТ, получавших тигециклин, в сравнении с комбинацией ванкомицин + азтреонам*

Сравниваемая группа пациентов	Sacchidanand S. и соавт. [56]		Breedt J. и соавт. [57]		Ellis-Grosse E.J. и соавт., (объединенные данные) [54]	
	тигециклин	ванкомицин + азтреонам	тигециклин	ванкомицин + азтреонам	тигециклин	ванкомицин + азтреонам
Анализ у популяции пациентов, подлежащих клинической оценке	82,9	82,3	89,7	94,4	86,5	88,6
Анализ у клинически модифицированной ИТТ-популяции пациентов	75,5	76,9	84,3	86,9	79,7	81,9

Примечание. * различия между сравниваемыми группами статистически недостоверны

ным диабетом), ранее получавших антибиотики, и с нозокомиальным инфицированием часто отмечается полимикробная этиология (*S. aureus*, включая MRSA, грамотрицательные патогены), что требует выбора антимикробного препарата, активного в отношении и грамположительных, и грамотрицательных патогенов [53].

В двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых контролируемых исследованиях III фазы, проведенных у госпитализированных пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, сравнивалась безопасность и эффективность тигециклина с комбинированной терапией ванкомицином и азтреонамом. В исследовании принимали участие пациенты с глубокими инфекциями мягких тканей, инфицированными острыми язвами, осложненными или значительными по объему абсцессами, инфицированными ожогами, инфицированными укусами человека или животных, а также пациенты с поверхностными инфекциями или абсцессами с высоким риском инфекции, вызванной анаэробами или грамотрицательными патогенами [54, 55].

Пациенты с ОИКМТ в возрасте 18 лет и старше были рандомизированы на получение тигециклина в дозе 100 мг в первое введение, затем по 50 мг 2 раза в сутки в/в (n=566) или комбинации ванкомицин + азтреонам (ванкомицин использовался в дозе 1 г в/в 2 раза в сутки, азтреонам – 2 г в/в 2 раза в сутки, n=550). Общая продолжительность терапии составляла от 5 до 14 дней (в среднем около 8 дней) [54].

Наиболее частой нозологической формой у пациентов с ОИКМТ были глубокие инфекции мягких тканей (59%) и абсцессы (28%). В качестве этиологического агента среди грамположительных патогенов преобладал *S. aureus* (MSSA – 47%, MRSA – 12%), из грамотрицательных аэробных возбудителей чаще всего выделялась *E. coli* (10,2%).

Тигециклин не уступал комбинированному режиму антибактериальной терапии по частоте клинического излечения как у популяции пациентов, подлежащих клинической оценке, так и при проведении анализа у клинически модифицированной ИТТ-популяции пациентов (табл. 6).

Аналогичные результаты были получены при анализе микробиологической эффективности терапии. Так, объединенная (по данным 2 исследований) частота эрадикации патогена в популяции пациентов, подлежащих микробиологической оценке, на визите оценки излеченности составила 82,1% в группе тигециклина и 86,2% в группе ванкомицин + азтреонам [54].

Еще в одном объединенном анализе результатов этих двух исследований было продемонстрировано, что длительность госпитализации, особенно у пациентов с ОИКМТ, вызванными грамотрицательными возбудителями, достоверно меньше (приблизительно на 1 день, p=0,019) в группе, получавшей тигециклин, по сравнению с комбинацией ванкомицин + азтреонам [58].

Таким образом, тигециклин является эффективным препаратом для монотерапии ОИКМТ, которые могут иметь полимикробную этиологию и/или вызываться резистентными патогенами.

Осложненные интраабдоминальные инфекции. Интраабдоминальные инфекции представляют сложную проблему хирургии и интенсивной терапии в связи со значительной распространенностью данной патологии, ее тяжестью и риском развития жизнеугрожающих осложнений и летального исхода [59]. При этом, несмотря на совершенствование системы оказания медицинской помощи, хирургической тактики и интенсивной терапии, появление новых высокоактивных антиинфекционных препаратов, существенного снижения летальности пациентов с интраабдоминальными инфекциями не отмечается. Эффективная антибактериальная терапия

является неотъемлемым дополнением адекватного хирургического вмешательства при лечении пациентов с интраабдоминальными инфекциями, обеспечивая предупреждение генерализации инфекции, развития послеоперационных осложнений, сепсиса и фатальной полиорганной недостаточности [60].

Эффективность и безопасность тигецилина у пациентов с ОИАИ оценивалась в сравнении с имипенемом/циластатином в двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых контролируемых исследованиях, III фаза [61, 62]. Пациенты (n=1642) в возрасте 18 лет и старше с ОИАИ были стратифицированы в зависимости от тяжести заболевания (оценка по шкале APACHE II ≤ 15 и >15 – <31 балла) и рандомизированы на получение либо тигецилина в стандартно используемой дозе (100 мг первое введение, затем 50 мг 2 раза в сутки в/в), либо имипенема/циластатина (500 мг каждые 6 ч в/в). У пациентов с нарушением функции почек проводилась коррекция дозы имипенема/циластатина [62]) на протяжении 5–14 дней. Первичным конечным критерием оценки был клинический ответ на терапию на визите оценки излеченности (14–35 день после завершения лечения).

По объединенным данным двух исследований, наиболее частыми нозологическими формами ОИАИ были осложненный аппендицит (50%), осложненный холецистит (14%), интраабдоминальный абсцесс (10%) и перфорация кишечника (10%). Из грамотрицательных аэробов чаще всего выделялись *E. coli* (65%) и *Klebsiella* spp. (15%) [63].

В популяции пациентов, подлежащих микробиологической оценке, частота клинического излечения составила 86,1% в группе тигецилина и 86,2% в группе имипенема/циластатина. При проведении анализа у микробиологически модифицированной ИТТ-популяции пациентов частота излечения составила 80,2% в группе тигецилина и 81,5% в группе имипенема/циластатина. При проведении подгруппового анализа после стратификации пациентов по выделению у них возбудителя в монокультуре в сравнении с полимикробной этиологией ОИАИ, а также в зависимости от конкретной нозологической формы заболевания, между группами, получавшими тигецилин и имипенем/циластатин, статистически достоверных различий в частоте клинического излечения отмечено не было [63].

На основании изложенных данных можно сделать вывод об эффективности тигецилина в лечении пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями.

Вторичная бактериемия. В 2010 г. был опубликован анализ объединенных данных пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей,

осложненными интраабдоминальными инфекциями и внебольничной пневмонией и бактериемией, включенных в клинические исследования тигецилина (7 двойных слепых контролируемых клинических исследования и одно открытое исследование III фазы) в сравнении с комбинацией ванкомицин + азтреонам, имипенемом/циластатином, левофлоксацином, ванкомицином или линезолидом [64]. Первичным конечным критерием эффективности лечения было клиническое излечение на визите оценки излеченности.

При анализе данных 8 клинических исследований было идентифицировано 170 пациентов с вторичной бактериемией (91 человек в группе тигецилина и 79 в группах контроля). Частота клинического излечения составила 81,3% в группе тигецилина и 78,5% – в группе, в которой использовались препараты сравнения ($p=0,702$). Анализ с учетом пола, возраста, клиренса креатинина, локализации инфекции, баллов по Шкале оценки острых и хронических функциональных изменений (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score – APACHE), оценки по шкале Fine продемонстрировал отсутствие статистически достоверных отличий между группами по оцениваемому параметру. Частота клинического излечения при инфекциях, вызванных наиболее частыми патогенами (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и грамотрицательными возбудителями), статистически достоверно между сравниваемыми группами не отличалась. Также не отмечалось снижения частоты клинического излечения при инфекциях, вызванных микроорганизмами с повышенными значениями МПК тигецилина.

Таким образом, проведенный анализ объединенных данных пациентов с бактериемией продемонстрировал, что тигецилин является эффективным антимикробным препаратом, применяемым при лечении вторичной бактериемии на фоне осложненных инфекций кожи и мягких тканей, осложненных интраабдоминальных инфекций и внебольничной пневмонии [64].

Серьезные инфекции, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами, включая *Enterobacter* spp., *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. Целью многоцентрового открытого несравнительного исследования III фазы была оценка эффективности и безопасности тигецилина в лечении пациентов с серьезными инфекциями, вызванными резистентными грамотрицательными микроорганизмами, а также в случаях неэффективности или непереносимости предшествующей антимикробной терапии [65]. Кроме этого, в ходе исследования оценивалась

микробиологическая эффективность тигециклина и активность препарата *in vitro* в отношении резистентных грамотрицательных патогенов. Тигециклин назначался госпитализированным пациентам с серьезными инфекциями (ОИАИ, ОИКМТ, ВП, нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию, и бактериемия, включая катетер-ассоциированную бактериемию) на протяжении 7–18 дней в стандартно используемой дозе.

У всех пациентов были диагностированы инфекционные заболевания, вызванные грамотрицательными возбудителями, включая штаммы, продуцирующие БЛРС, или отмечена неэффективность предшествующей антибактериальной терапии, или пациент не мог из-за аллергических реакций или непереносимости получать один или более препаратов из трех наиболее часто используемых классов антимикробных препаратов.

В качестве первичного конечного критерия эффективности рассматривался клинический ответ на терапию у популяции пациентов, подлежащей микробиологической оценке, на визите оценки излеченности. Так, частота клинического излечения составила 72,2%, микробиологическая эффективность была на уровне 66,7%. Наиболее часто у пациентов выделялись *Acinetobacter baumannii* (47%), *Escherichia coli* (25%), *Klebsiella pneumoniae* (16,7%) и *Enterobacter* spp. (11,0%), а из нозологических форм преобладали осложненные инфекции кожи и мягких тканей (67%).

Таким образом, тигециклин продемонстрировал эффективность в лечении пациентов с серьезными инфекциями, вызванными резистентными грамотрицательными патогенами.

Серьезные инфекции, вызванные метициллинорезистентными штаммами *S. aureus* или ванкомицинорезистентными энтерококками. Метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) и ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE) являются значимыми этиологическими агентами нозокомиальных инфекций. В ходе многоцентрового двойного слепого контролируемого рандомизированного исследования, III фаза, проводилось сравнение тигециклина с ванкомицином или линезолидом у госпитализированных пациентов с серьезными инфекциями, вызванными MRSA или VRE соответственно [66]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 и получали лечение тигециклином, ванкомицином (MRSA) или линезолидом (VRE) на протяжении 7–28 дней; визит оценки излеченности проводился на 12–37 день после введения последней дозы исследуемого препарата. Первичным конеч-

ным критерием эффективности был клинический ответ на терапию.

При всех инфекциях, вызванных MRSA, в популяции пациентов, подлежащих микробиологической оценке (n=117), частота клинического излечения составила 81,4% (70/86 пациентов) в группе тигециклина и 83,9% (26/31) – в группе ванкомицина. При проведении анализа микробиологически модифицированной ИТТ-популяции пациентов (n=133) клиническое излечение наблюдалось у 75% пациентов (75/100), пролеченных тигециклином, и у 81,8% больных (27/33), получавших ванкомицин. Аналогичные результаты были получены и при проведении анализа у подгруппы пациентов с ОИКМТ, вызванных MRSA (клиническое излечение наступило у 86,4% и 86,9% соответственно в популяции пациентов, подлежащих микробиологической оценке, и у 78,6% и 87,0% больных соответственно при выполнении анализа у микробиологически модифицированной ИТТ-популяции), что свидетельствует об эффективности терапии тигециклином тяжелых инфекций, вызванных MRSA.

Что касается инфекций, вызванных VRE, то следует отметить, что слишком малое количество случаев (всего было включено 15 пациентов) не позволяет сделать какие-либо выводы относительно эффективности тигециклина при инфекциях, вызванных ванкомицинорезистентными энтерококками [66].

Основные аспекты безопасности и переносимости тигециклина

В целом, по данным клинических исследований, можно отметить удовлетворительную переносимость тигециклина.

В клинических исследованиях III фазы у пациентов с ОИАИ и ОИКМТ лечение тигециклином получили 1415 человек. Терапия тигециклином была прекращена из-за развития *нежелательных явлений* (НЯ), связанных с лечением, у 5% пациентов в группе тигециклина, 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 имипенем/циластатина) [40]. НЯ, которые чаще всего приводили к необходимости прекращения терапии, были тошнота (1,3%) и рвота (1%) у пациентов, получавших тигециклин, сыпь (1,1%) – в группе ванкомицин + азтреонам и тошнота (1,1%) – у пациентов, получавших имипенем/циластатин [40].

Сравнительный профиль безопасности тигециклина у пациентов с ОИАИ и ОИКМТ (метаанализ результатов клинических исследований) представлен на рис. 3.

По данным всех клинических исследований тигециклина, тошнота, рвота и диарея были самыми частыми НЯ, возникавшими на фоне лечения как тигециклином, так и препаратами сравнения. Эпизоды тошноты и рвоты обычно возникали на 1–2-е сутки лечения и в подавляющем большинстве случаев имели легкое или среднетяжелое течение [40]. Так, среди получавших тигециклин пациентов 19,6, 8,5 и 1,4% опрошенных сообщили о возникновении у них тошноты слабой, средней и тяжелой степени выраженности соответственно, а 12,3, 6,3 и 1,1% пациентов отмечали слабую, среднюю и тяжелую степени выраженности рвоты соответственно [40]. Подтверждает этот факт и то, что НЯ со стороны ЖКТ, хотя и регистрировались чаще в группе тигециклина, редко приводили к преждевременному прекращению антимикробной терапии (<2%), а частота назначения противорвотных препаратов у пациентов с ОИАИ не различалась между группами тигециклина и имипенема/циластатина [62]. Механизм возникновения тошноты и рвоты на фоне терапии тигециклином остается неясным [37].

При сравнении безопасности тигециклина с другими антимикробными препаратами по отдельным нозологическим формам следует отметить, что при ОИКМТ на фоне использования тигециклина по сравнению с комбинацией ванкомицин + азтреонам достоверно чаще отмечались НЯ со стороны ЖКТ (45,6% vs 20,5%, $p < 0,001$), включая тошноту (34,5% vs 8,2%, $p < 0,001$), рвоту (19,6% vs 3,6%, $p < 0,001$) и диарею (8,5% vs 5,1%, $p = 0,032$) [54]. В то же время при применении тигециклина отмечалось достоверно меньшее число НЯ со стороны сердеч-

но-сосудистой системы (8,8% vs 14,7%, $p = 0,003$), кожи (10,6% vs 19,3%, $p < 0,001$), а также у меньшего числа пациентов, получавших тигециклин, отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз (АСТ – 1,8% vs 5,1%, $p = 0,003$ соответственно и АЛТ – 1,4% vs 6,2%, $p < 0,001$) [54].

У пациентов с ОИАИ при применении тигециклина также отмечалось большее число НЯ со стороны ЖКТ по сравнению с имипенемом/циластатином (44,4% vs 39,4%, $p = 0,04$), включая тошноту (24,4% vs 19,0%, $p = 0,01$) и рвоту (19,2% vs 14,3%, $p = 0,008$), однако флебиты чаще возникали при введении имипенема/циластатина (2,0% vs 4,0%, $p = 0,019$) [63].

У пациентов с внебольничной пневмонией НЯ, связанные с использованием исследуемого препарата, развивались достоверно чаще в группе тигециклина, чем левофлоксацина (47,9% vs 37,4%, $p < 0,01$, $n = 846$) [46]. Применение тигециклина приводило к статистически достоверно более частому возникновению тошноты и рвоты по сравнению с левофлоксацином (20,8% vs 6,6 и 13,2% vs 3,3% соответственно, $p < 0,001$), а использование левофлоксацина достоверно чаще вызывало повышение уровня печеночных ферментов, чем применение тигециклина (АЛТ – 6,4% vs 2,6% и АСТ – 5,9 vs 2,1% соответственно, $p < 0,01$). В то же время частота прекращения лечения из-за развития НЯ (6,1% в группе тигециклина и 8,1% в группе левофлоксацина) и частота возникновения серьезных НЯ (9,9% и 10,9% соответственно) были сопоставимыми между группами [46].

По данным исследований у пациентов с ОИАИ и ОИКМТ, показатели летальности у пациентов,

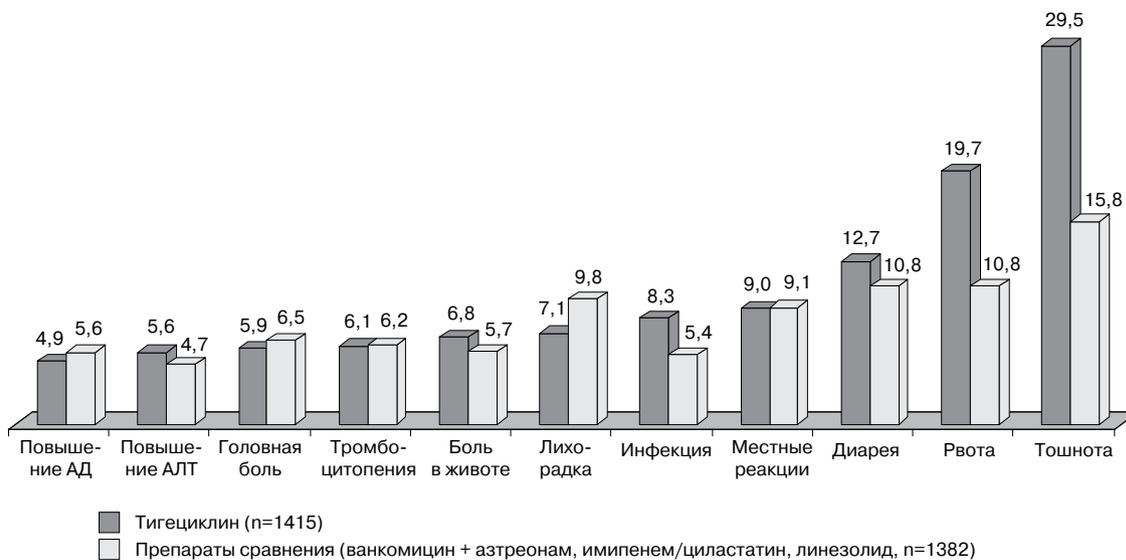


Рис. 3. Частота всех НЯ (в %), зарегистрированных более чем в 5% случаев, при применении исследуемых препаратов [40]

получавших тигециклин и препараты сравнения, были сопоставимы (2,3% vs 1,6%, объединенные данные) [40]. Аналогичные уровни летальности были отмечены и в клиническом исследовании тигециклина при ВП: 2,8% в группе тигециклина и 2,6% в группе левофлоксацина, при этом ни один из случаев летального исхода не был расценен как связанный с применением исследуемого препарата [46].

Заслуживает внимания и тот факт, что монотерапия тигециклином по данным клинических исследований, II–III фаза, только в одном случае, возможно, привела к развитию *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи [35].

Режим дозирования

Тигециклин показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными к препарату штаммами микроорганизмов, у пациентов в возрасте 18 лет и старше. Тигециклин вводится внутривенно капельно в течение 30–60 мин. В первое введение доза для взрослых составляет 100 мг, затем по 50 мг каждые 12 часов [2, 40]. Курс лечения при ОИКМТ и ОИАИ составляет 5–14 дней, при ВП 7–14 дней и, как правило, определяется тяжестью, локализацией инфекции и клиническим ответом пациента на лечение [2].

Пациентам с легкими и среднетяжелыми нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется. Пациентам с тяжелой печеночной недоста-

точностью после введения начальной дозы тигециклина 100 мг в последующем назначают в дозе 25 мг каждые 12 часов. Пациентам с почечной недостаточностью и пациентам, находящимся на гемодиализе, а также пожилым коррекции дозы не требуется [2].

Заключение

Тигециклин обладает широким спектром антимикробной активности, включающим аэробных и анаэробных, грамположительных и грамотрицательных, а также «атипичных» возбудителей инфекций у человека. Особое значение имеет активность данного АМП в отношении полирезистентных микроорганизмов, в первую очередь, вызывающих серьезные нозокомиальные инфекции. По данным клинических исследований, тигециклин демонстрирует высокую эффективность при лечении внебольничной пневмонии, осложнённых инфекций кожи и мягких тканей, осложнённых интраабдоминальных инфекций, бактериемии, а также серьезных инфекций, вызванных резистентными грамположительными и грамотрицательными возбудителями, у взрослых пациентов. Тигециклин, в целом, отличается хорошей переносимостью и не имеет значимых лекарственных взаимодействий. На основании полученных в клинике данных в отношении тигециклина следует пересмотреть традиционное мнение о недостаточной эффективности АМП с бактериостатическим механизмом действия при лечении серьезных инфекций.

Литература

1. Livermore D.M. Has the era of untreatable infections arrived? J Antimicrob Chemother 2009; 64(Suppl 1):i29-36.
2. Тигацил. Официальная информация о препарате компании Pfizer. <http://www.pfizer.ru/activity/?id=30&n=485>.
3. Rubinstein E., Vaughan D. Tigecycline: a novel glycylcycline. Drugs 2005; 65(10): 1317-36.
4. Bergeron J., Ammirati M., Danley D., et al. Glycylcyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade tet(M)- and tet(O)-mediated ribosomal protection. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40(9):2226-8.
5. Bauer G., Berens C., Projan S.J., et al. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethyl-sulphate and drug-directed Fe(2+) cleavage of 16S rRNA. J Antimicrob Chemother 2004; 53(4):592-9.
6. Gales A.C., Jones R.N. Antimicrobial activity and spectrum of the new glycylcycline, GAR-936 tested against 1,203 recent clinical bacterial isolates. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 36(1):19-36.
7. Biedenbach D.J., Beach M.L., Jones R.N. *In vitro* antimicrobial activity of GAR-936 tested against antibiotic-resistant gram-positive blood stream infection isolates and strains producing extended spectrum beta-lactamases. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 40(4):173-7.
8. Tafur J.D., Torres J.A., Correa A., et al. Multicenter evaluation of *in vitro* activity of tigecycline against carbapenemase producing gram negative isolates from Colombia (C1-3818); 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) and Infectious Disease Society of America (IDSA) 46th Annual Meeting; Oct 25-28; Washington DC. 2008.
9. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2005; 56(1):20-51.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - 8th ed. Approved Standard, CLSI document M07-A8, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898. January 2009.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Diffusion Susceptibility Tests - 10th ed. Approved Standard, CLSI

- document M02-A10, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898. January 2009.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria - 7th ed. Approved Standard, CLSI document M11-A7, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898. January 2007.
 13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing - 19th Informational Supplement. Approved Standard, CLSI document M100-S19, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898. January 2009.
 14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.0. December 2009. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.0_20091221.xls
 15. Pankey G.A. Tigecycline. J Antimicrob Chemother 2005; 56(3):470-80.
 16. Tedesco K.L., Huang V., Rybak M.J. *In vitro* activities of daptomycin, arbekacin & tigecycline (GAR-936) against several clinical glycopeptides intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) pathogens. In: Programs and Abstracts of the Forty-first Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Diego, CA, 2003. Abstract 179, p. 58.
 17. Bozdogan B., Esel D., Whitener C. et al. Antibacterial susceptibility of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated at the Hershey Medical Center. J Antimicrob Chemother 2003; 52:864-8.
 18. Labthavikul P., Petersen P.J., Bradford P.A. *In vitro* activity of tigecycline against *Staphylococcus epidermidis* growing in an adherent-cell biofilm model. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:3967-9.
 19. Fritsche T.R., Kirby J.T., Jones R.N. *In vitro* activity of tigecycline (GAR-936) tested against 11,859 recent clinical isolates associated with community-acquired respiratory tract and Gram-positive cutaneous infections. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 49:201-9.
 20. Patel R., Rouse M.S., Piper K.E. et al. *In vitro* activity of GAR-936 against vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 38:177-9.
 21. Cercenado E., Cercenado S., Gomez J.A. et al. *In vitro* activity of tigecycline (GAR-936), a novel glycolcycline, against vancomycin resistant enterococci and staphylococci with diminished susceptibility to glycopeptides (letter). J Antimicrob Chemother 2003; 52:138-9.
 22. Mercier R.C., Kennedy C., Meadows C. Antimicrobial activity of tigecycline (GAR-936) against *Enterococcus faecium* and *Staphylococcus aureus* used alone and in combination. Pharmacotherapy 2002; 22:1517-23.
 23. Pachon-Ibanez M.E., Jimenez-Mejias M.E., Pichardo C. et al. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:4479-81.
 24. Seifert H., Stefanik D., Wisplinghoff H. Comparative *in vitro* activities of tigecycline and 11 other antimicrobial agents of nontraditional antimicrobials against 215 epidemiologically defined multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. J Antimicrob Chemother 2006; 58(5):1099-100.
 25. Scheetz M.H., Qi C., Warren J.R., et al. *In vitro* activities of various antimicrobials alone and in combination with tigecycline against carbapenem-intermediate or -resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(5):1621-6.
 26. Souli M., Kontopidou F.V., Koratzanis E., et al. *In vitro* activity of tigecycline against multiple-drug-resistant, including pan-resistant, gram-negative and gram-positive clinical isolates from Greek hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(9):3166-9.
 27. Jacobus N.V., McDermott L.A., Ruthazer R. et al. *In vitro* activities of tigecycline against the *Bacteroides fragilis* group. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:1034-6.
 28. Edlund C., Nord C.E. *In vitro* susceptibility of anaerobic bacteria to GAR-936, a new glycolcycline. Clin Microbiol Infect 2000; 6:159-63.
 29. Betriu C., Rodriguez-Avial I., Sanchez B.A., et al; Spanish Group of Tigecycline. *In vitro* activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46:892-5.
 30. Goldstein E.J., Citron D.M., Merriam C.V., et al. Comparative *in vitro* activities of GAR-936 against aerobic and anaerobic animal and human bite wound pathogens. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:2747-51.
 31. Nagy E., Dowzicky M.J. *In vitro* activity of tigecycline and comparators against a European compilation of anaerobes collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). Scand J Infect Dis 2010; 42(1):33-8.
 32. Edelstein P.H., Weiss W.J., Edelstein M.A. Activities of tigecycline (GAR-936) against *Legionella pneumophila in vitro* and in guinea pigs with *L.pneumophila* pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2003; 7(2):533-40.
 33. Nørskov-Lauritsen N., Marchandin H., Dowzicky M.J. Antimicrobial susceptibility of tigecycline and comparators against bacterial isolates collected as part of the TEST study in Europe (2004-2007). Int J Antimicrob Agents 2009; 34(2):121-30.
 34. Dowzicky M.J., Park C.H. Update on antimicrobial susceptibility rates among gram-negative and gram-positive organisms in the United States: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) 2005 to 2007. Clin Ther 2008; 30(11):2040-50.
 35. van Ogtrop M.L., Andes D., Stamstad T.J., et al. *In vivo* pharmacodynamic activities of two glycolcyclines (GAR-936 and WAY 152,288) against various gram-positive and gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:943-9.
 36. Hoellman D.B., Pankuch G.A., Jacobs M.R., et al. Antipneumococcal activities of GAR-936 (a new glycolcycline) compared to those of nine other agents against penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1085-8.

37. Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25 (3):185-92.
38. Garrison M.W., Nuemiller J.J. *In vitro* activity of tigecycline against quinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:191-6.
39. Muralidharan G., Micalizzi M., Speth J., et al. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:220-9.
40. Wyeth Pharmaceuticals Inc. Tygacil™ (tigecycline) for injection prescribing information [online]. Available from: <http://www.wyeth.com/content/getfile.asp?id=474>.
41. Rodvold K.A., Gotfried M.H., Cwik M., et al. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:1221-9.
42. Muralidharan G., Fruncillo R.J., Micalizzi M., et al. Effects of age and sex on single-dose pharmacokinetics of tigecycline in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1656-9.
43. Saunders S., Baird-Bellaire S.J., Patat A.A., et al. Pharmacokinetics of tigecycline (TGC) in patients with hepatic impairment. *European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics*; June 24-29; Poznan, Poland. 2005. meeting abstract.
44. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl. 2):S27-72.
45. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. с соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2006; 8(1):54-86.
46. Tanaseanu C., Bergallo C., Teglia O., et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61(3):329-38.
47. DiNubile M.J., Lipsky B.A. Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 53 (Suppl 2): ii37-50.
48. Pulgar S., Mehra M., Quintana A., et al. The epidemiology of hospitalized cases of skin and soft tissue infection in Europe. *Proceedings of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*, Barcelona, Spain, 19-22 April 2008. Poster # P821.
49. Kozlov R., Edelstein M., Kretchikova O., et al. Etiology of nosocomial bacterial infections in Russia. *Proceedings of the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2008)* (25-28 October 2008, Washington, DC, USA). Abstract # K-4108.
50. Fritsche T.R., Sader H.S., Jones R.N. Potency and spectrum of garenoxacin tested against an international collection of skin and soft tissue infection pathogens: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58(1):19-26.
51. Dekhnich A.V., Stratchounski L.S., Edelstein I.A. Antimicrobial resistance of nosocomial strains of *S. aureus* isolated from patients with skin and soft tissue infections in Russia. *Proceedings of the 14th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID)*, Prague, Czech Republic, 1-4 May, 2004. Poster #1353.
52. Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д. с соавт. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2002; 4(4):325-36.
53. Widmer A.F. Ceftobiprole: a new option for treatment of skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008; 46(5):656-8.
54. Ellis-Grosse E.J., Babinchak T., Dartois N., 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): S341-53.
55. Dartois N. Results of a Phase 3, double-blind, safety and efficacy study comparing tigecycline with vancomycin/aztreonam to treat complicated skin and skin structure infections. In: *Programs and Abstracts of the Forty-fourth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, DC, 2004. Abstract L-986, p. 389. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.
56. Sacchidanand S., Penn R.L., Embil J.M., et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis* 2005; 9(5):251-61.
57. Breedt J., Teras J., Gardovskis J., et al; Tigecycline 305 cSSSI Study Group. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(11):4658-66.
58. Mallick R., Solomon S. The duration of hospitalization (length of stay) in patients hospitalized with complicated skin and skin structure infections: identifying clinical and microbiological risk factors in a comparison of tigecycline with vancomycin/aztreonam. *15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; May 1-4, 2005; Prague, Czech Republic. Abstract P1181.
59. Mazuski J.E., Solomkin J.S. Intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am* 2009; 89(2):421-37.
60. Wittmann D.H., Wittmann-Taylor A. Scope and limitations of antimicrobial therapy of sepsis in surgery. *Arch Surg* 1998; 383:15-25.

61. Fomin P., Beuran M., Gradauskas A., et al. Three Hundred Six Study Group. Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Int J Surg* 2005; 3(1):35-47.
62. Oliva M.E., Rekha A., Yellin A., et al; 301 Study Group. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections. *BMC Infect Dis* 2005; 5:88.
63. Babinchak T., Ellis-Grosse E., Dartois N., 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. *Clin Infect Dis* 2005; 41(Suppl 5):S354-67.
64. Gardiner D., Dukart G., Cooper A., et al. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in subjects with secondary bacteremia: pooled results from 8 phase III clinical trials. *Clin Infect Dis* 2010; 50(2):229-38.
65. Vasilev K., Reshedko G., Orasan R, et al; 309 Study Group. A Phase 3, open-label, non-comparative study of tigecycline in the treatment of patients with selected serious infections due to resistant Gram-negative organisms including *Enterobacter species*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(Suppl 1):i29-40.
66. Florescu I., Beuran M., Dimov R., et al; 307 Study Group. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(Suppl 1):i17-28.