

Глава 5. Глицилциклины

В связи с распространением резистентной к тетрациклинам микрофлоры в 90-х гг. прошлого века путем модификации структуры миноциклина¹ было разработано новое поколение тетрациклических антибиотиков — глицилциклины, единственным представителем которых на сегодняшний день является тигециклин (табл. 29).

ТИГЕЦИКЛИН

Препарат обладает бактериостатическим действием, обусловленным подавлением синтеза белка в микробной клетке. Благодаря специальному и более прочному механизму связывания с бактериальной рибосомой тигециклин способен преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов к тетрациклинам: модификацию мишени и активное выведение из клетки («эффект флюкса»). Тигециклин обладает широким спектром активности, охватывающим многие грамположительные, грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы, в том числе штаммы, устойчивые к другим классам антимикробных препаратов, что дает препарату существенно больший потенциал клинического применения по сравнению с тетрациклинами.

В контролируемых клинических испытаниях, законченных к настоящему времени, эффективность тигециклина доказана при внебольничной пневмонии, осложненных инфекциях кожи и мягких тканей и осложненных интраабдоминальных инфекциях, на основании чего сформулированы соответствующие официальные показания к применению препарата.

Спектр активности

Грам(+) кокки:

стрептококки; пневмококки, включая пенициллинерезистентные *S. pneumoniae*; стафилококки, включая MRSA; энтерококки, включая ванкомицинерезистентные *Enterococcus* spp., *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*.

Грам(−) кокки:

E. coli, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Haemophilus* spp., *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp. (включая БЛРС-продуцирующие штаммы).

Атипичные микобактерии:

M. fortuitum, *M. cheloneae*, *M. abscessus*.

Внутриклеточные патогены:

L. pneumophila, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*.

Анаэロбы:

B. fragilis, *Bacteroides* spp., *C. perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp.

Тигециклин неактивен в отношении *P. aeruginosa*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp.

¹ Миноциклин — препарат группы тетрациклических антибиотиков, не зарегистрированный в РФ.

Фармакокинетика

Тигециклин применяется только в/в. Хорошо распределяется в организме, проникает во многие ткани и среды: в легкие, кожу, перитонеальную жидкость, желчь (где создаются наиболее высокие концентрации препарата), кишечник, сердце, печень, мозговые оболочки, кости. Данные о проникновении через ГЭБ отсутствуют. Около 20% препарата метаболизируется в печени. Примерно $\frac{2}{3}$ ти- гециклина выводится через билиарную систему и ЖКТ, $\frac{1}{3}$ — почками. Препа- рат характеризуется длительным $T_{1/2} = 37-67$ ч.

Нежелательные реакции

ЖКТ — тошнота, рвота, диарея, боль в животе, диспепсия, анорексия, пан- креатит. Тошнота и рвота легкой или средней степени тяжести, как правило, возникают в 1–2-й дни лечения.

Гепатотоксичность — повышение активности АСТ и АЛТ, гипербилируби- немия, желтуха, нарушения функции печени вплоть до печеночной недостаточ- ности (очень редко).

Коагулопатия — увеличение активированного частичного тромбопластино- вого времени (АЧТВ), протромбинового времени/МНО.

Аллергические реакции — сыпь, кожный зуд, крапивница, анафилактоид- ные реакции и др. Возможна перекрестная аллергия с препаратами группы те- трациклина.

Нейротоксичность — головокружение, головная боль, астения.

Местные реакции — воспаление, боль, отек и флебит в месте инъекции.

Поскольку тигециклин имеет структурное сходство с тетрациклинами, он способен вызывать нежелательные реакции, сходные с таковыми у тетрацикли- нов (фотосенсибилизация; внутричерепная гипертензия; катаболическое дей- ствие, приводящее к повышению содержания азота мочевины в крови, азотемии, ацидозу и гипофосфатемии).

Лекарственные взаимодействия

Тигециклин может снижать клиренс варфарина и повышать его концен-трацию в крови. Тигециклин способен увеличивать протромбиновое время/МНО и АЧТВ, поэтому при его применении одновременно с антикоагулянтами необхо-димо мониторировать показатели коагулограммы.

При применении одновременно с оральными контрацептивами тигециклин может снижать их эффективность.

При введении через Т-образный катетер тигециклин несовместим с амфоте-рицином В, diazepamom, омепразолом и эзомепразолом.

Показания

Взрослые

- ◆ Внебольничная пневмония.
- ◆ Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- ◆ Осложненные интраабдоминальные инфекции.

Дети старше 8 лет

- ◆ Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- ◆ Осложненные интраабдоминальные инфекции.

Тигециклин показан к применению в случаях, когда не могут быть использованы альтернативные антибиотики.

Противопоказания

- ◆ Гиперчувствительность к тигециклину и тетрациклинам.

Предупреждения

Применение тигециклина при беременности допустимо лишь при крайней необходимости, когда польза для матери превосходит возможный риск для плода.

При необходимости назначения тигециклина в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Необходимо соблюдать осторожность при нарушениях функции печени и контролировать реакцию больного на лечение.

Тигециклин не следует применять у детей в возрасте до 8 лет из-за недостатка данных о его эффективности и безопасности у данной группы, а также ввиду изменения окраски зубов.

Дозировка

Взрослые

В/в начальная доза составляет 100 мг, далее по 50 мг каждые 12 ч. Вводится в виде медленной инфузии в течение 0,5–1 ч. Курс лечения при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей и осложненных интраабдоминальных инфекциях составляет 5–14 дней, при внебольничной пневмонии — 7–14 дней.

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда–Пью) начальная доза 100 мг, далее по 25 мг каждые 12 ч.

Дети

В/в в возрасте 8–11 лет: 1,2 мг/кг (не более 50 мг) каждые 12 ч; в возрасте 12–17 лет: 50 мг каждые 12 ч.

В/в инфузия тигециклина должна продолжаться в течение 30–60 мин.

Таблица 29

Препарат глицилцикличинов

МНН	Торговое наименование	Формы выпуска
Тигециклин	Тигацил	Флаконы по 0,05 г порошка для приготовления раствора для инфузий