

ШИРОКИЙ СПЕКТР ПОКРИТТЯ

ДОВЕДЕНА БЕЗПЕКА

Тигацил
тайгециклін

Розширений спектр проти резистентних патогенів



Переваги Тигацилу:

- ▶ Тигацил має активність проти широкого спектру патогенів (Грамнегативні, грампозитивні мікроорганізми та анаероби)
- ▶ Низький рівень резистентності до Тигацилу в порівнянні з іншими антибіотиками* проти *E. coli/Klebsiella Spp./Enterobacteriaceae/Acinetobacter*¹
- ▶ Швидко та широко розподіляється у тканинах²
- ▶ Низька ймовірність міжлікарських взаємодій
- ▶ Може використовуватись у пацієнтів з порушення функції нирок та при легкій або помірній печінковій недостатності

Флакони зображено не в натуральному розмірі

* Амікацин, Амоксицилін-клавулонова кислота, Ампіцилін, Цефепім, Цефтазидим, Цефтріаксон, Левофлоксацин, Меропенем, Моноциклін, Пиперацилін-тазобактам

Література: 1. Giammanco A, Calà C, Fasciana T, et al. Global assessment of the activity of tigecycline against multidrug resistant Gram-negative pathogens between 2004 and 2014 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. mSphere. 2017;2(1):e00310-16. 2. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: A critical analysis. Clin Infect Dis. 2006;43(4):518-524.

ТИГАЦИЛ (тайгециклін). Порошок для розчину для інфузії; по 50 мг у скляних флаконах, по 10 флаконів в картонній коробці. **Показання.** Тигацил призначають дорослим та дітям віком від 8 років для лікування ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин, за винятком інфікованої діабетичної стопи; ускладнених інтраабдомінальних інфекцій. Тигацил слід застосовувати тільки у випадках, коли інші антибіотики не прийнятні до застосування. Слід звернути увагу на офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних засобів. **Спосіб застосування та дози.** Тривалість лікування слід обирати залежно від тяжкості захворювання, локалізації інфекції та клінічної відповіді пацієнта. Початкова рекомендована доза для дорослих становить 100 мг, надалі слід застосовувати по 50 мг кожні 12 годин впродовж 5-14 днів. Тайгециклін слід застосовувати для лікування дітей віком від 8 років тільки після консультації з лікарем, який має достатній досвід лікування інфекцій. **Діти віком від 8 до 12 років:** 1,2 мг/кг тайгецикліну кожні 12 годин внутрішньовенно, максимальна доза – 50 мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. **Підлітки віком від 12 до 18 років:** 50 мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. Тайгециклін застосовують лише шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 до 60 хвилин. Дітям бажано вводити тайгециклін у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно (більш детально див. Інструкцію). **Противпоказання.** Пеперчувливість до діючої речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Пацієнти з гіперчувливістю до антибіотиків тетрациклінового ряду можуть мати гіперчувливість до тайгецикліну. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були нудота (21%) та блювання (13%), сепсис/септичний шок, пневмонія, абсцес, інфекції, подовження активованого часткового тромбопластинового часу, подовження протромбінового часу, гіпоглікемія, гіпопротеїнемія, запаморочення, флебіт, діарея, біль у черевній порожнині, диспепсія, анорексія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АсАт) в сироватці крові, підвищення рівня аланінаміно-трансферази (АлАт) в сироватці крові, гіпербілірубінемія, свербіж, висипання, погіршення загального стану, реакції у місці ін'єкції, головний біль, підвищення рівня амілази в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові. (більш детально див. Інструкцію) **Особливості застосування.** У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин, ускладненими інтраабдомінальними інфекціями, інфікованою діабетичною стопою, госпітальною пневмонією та у ході досліджень за участю пацієнтів зі стійкими патогенами. вищий процент летальності спостерігався серед пацієнтів, які застосовували тайгециклін, порівняно з пацієнтами, які застосовували препарат порівняння. Причини цього залишаються невідомими, але не можна виключити нижчу ефективність і безпеку порівняно з препаратами порівняння, що застосовувались у дослідженнях. Безпеку та ефективність застосування препарату Тигацил дітям віком до 8 років не було встановлено. Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, окрім клінічних випадків, коли жінка потребує застосування тайгецикліну. Необхідно прийняти рішення припинити годування груддю або припинити/перервати терапію тайгецикліном з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки. При застосуванні тайгецикліну може виникнути запаморочення, що може впливати на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами (більш детально див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При одночасному застосуванні тайгецикліну з антикоагулянтами слід ретельно контролювати результати досліджень коагуляції. Варфарин не впливав на фармакокінетичний профіль тайгецикліну. Тайгециклін *in vitro* не проявляє властивостей конкурентного інгібітору або інгібітору необоротної дії щодо ферменту СYP450. При одночасному застосуванні тайгецикліну з дигоксином потреби в коригуванні дози немає. При дослідженнях *in vitro* між тайгецикліном та антибіотиками інших класів, які часто застосовують у терапії антагонізму виявлено не було. Супутнє застосування антибіотиків з пероральними протизапальними засобами може знизити ефективність протизапальних засобів. Згідно з результатами дослідження *in vitro*, тайгециклін є субстратом Р-глікопротеїну. Комбіноване застосування з інгібіторами Р-глікопротеїну (наприклад кетоконазолом або циклоспорином) або індукторами Р-глікопротеїну (наприклад рифампіцином) може вплинути на фармакокінетику тайгецикліну. Не можна вводити одночасно з тайгецикліном через один і той самий Y-подібний катетер: амфотерицин В, ліпідний комплекс амфотерицину В, діазепам, езомепразол, омепразол та розчини для внутрішньовенного введення, які можуть призвести до збільшення значення рН понад 7. Не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, для яких не була доведена сумісність з тайгецикліном (більш детально див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості.** Тайгециклін – антибіотик гліцилциклінового ряду, інгібує трансляцію білка у бактеріях шляхом приєднання до рибосомної субодиниці 30S та шляхом блокування входу молекул аміно-ацил-tРНК в сайт А рибосоми. Загалом вважається, що тайгецикліну притаманна бактеріостатична дія. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/12347/01/01 від 04.07.2017 р., Наказ МОЗ України № 760 від 04.07.2017 р. Зміни внесені Наказом МОЗУ №510 від 22.03.2022р.

За додатковою інформацією звертайтеся:

Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні.
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел.: (044) 391-60-50.
www.pfizermed.com.ua

 **Pfizer**
Anti-Infectives

Х. Ву¹, Х. Фен¹, Л. Хе¹, Х. Чжан¹, П. Сюй²¹ Клінічна лабораторія, П'ята центральна лікарня м. Тяньцзінь, Китай; ² Відділення клінічної фармакології, П'ята центральна лікарня м. Тяньцзінь, Китай

Дослідження *in vitro* дії тайгецикліну в комбінації з амікацином або колістином на карбапенем-резистентні штами *Acinetobacter baumannii*

Автори цього дослідження вивчали комбіновані схеми антибіотикотерапії (тайгециклін/амікацин і тайгециклін/колістин) для ерадикації карбапенем-резистентних штамів *Acinetobacter baumannii* в лабораторних умовах. Під час дослідження встановлено загальну антимікробну чутливість *A. baumannii*, чутливість до антибіотиків її штамів, що виділяють різні β-лактамази типу ОХА, і синергетичну дію вищенаведених комбінацій антибіотиків.

Ключові слова: карбапенем-резистентні штами *Acinetobacter baumannii*, тайгециклін, амікацин, колістин.

A. baumannii – грамнегативна неферментуюча бактерія роду *Brevibacterium*, яку переважно виявляють на шкірі та слизових оболонках людини [15]. Вона дуже стійка до дії вологого та теплового середовища, хімічних речовин та ультрафіолетового випромінювання [19]. Життєздатні штами *A. baumannii* часто виявляють у лікарнях, особливо на руках медичних працівників, тому ця бактерія є поширеним збудником внутрішньолікарняних інфекцій [5]. Відповідно до результатів ретроспективних досліджень, найпоширенішим інфекційним захворюванням, викликаним *A. baumannii*, є нозокоміальна пневмонія [3]. Крім того, *A. baumannii* спричиняє інфекції центральної нервової системи, шкіри та м'яких тканин, кісткової тканини [23]. Інфекційний процес, спричинений мультирезистентними штамми *A. baumannii*, дуже загрозливий для життя пацієнтів [34]. Саме тому автори наголошують на особливій важливості подальших досліджень *A. baumannii*, у яких буде вивчено хіміорезистентність цієї бактерії та профілактику викликаних нею захворювань.

Тайгециклін – антибактеріальний препарат, похідне гліцикліну та міноцикліну, що зумовлює його здатність долати більшість механізмів резистентності, сформованих до тетрациклінів [19]. У цьому дослідженні тайгециклін призначали одночасно з колістином або амікацином.

Методи дослідження

Для дослідження було відібрано та використано 216 ізолятів стійкої до карбапенемів *A. baumannii* (carbapenem-resistant *A. baumannii* – CRAB). Ці ізоляти CRAB були відібрані з різних частин тіла пацієнтів, які підлягали обстеженню у Клінічній лабораторії впродовж 2018–2020 років. Стійкість *A. baumannii* до карбапенемів встановлювали протягом 24 год із моменту відбору зразків [10] із використанням набору Etest. Водночас вчені встановили стійкість ізолятів до інших антибіотиків, зокрема колістину, тайгецикліну та амікацину [10]. Щоб визначити мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) для кожного ізолята *A. baumannii*, дослідники застосували метод мікророзведення бульйону. Методи виявлення мікроорганізмів, використані у цьому дослідженні, повністю відповідають Настановам Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSL) 2015 року [28]. Синергетичну дію антибіотиків, призначених під час цього дослідження, встановили за допомогою шахового розведення [28].

Результати

Антимікробна чутливість

За результатами дослідження, рівень резистентності до амікацину становив 61,6%, МІК₅₀ становила 64, а МІК₉₀ перевищувала 512, що означає розвиток у більшості штамів *A. baumannii* стійкості до амікацину. Значення МІК_{50/90} для колістину становили 2/8 мг/л, а показник медикаментозної стійкості – 9,2%, що вказує на те, що невелика кількість *A. baumannii* розвинула стійкість до колістину. Відповідно значення МІК_{50/90} для тайгецикліну становили 1/4 мг/л, а рівень медикаментозної чутливості – 100%. Щоб визначити оптимальне співвідношення двох антибіотиків, вчені провели попередній експеримент невеликого масштабу. Для елімінації ізолятів *A. baumannii* комбінацію тайгецикліну з амікацином

використовували у трьох співвідношеннях – 1:9, 1:4 і 1:1. Застосування схеми «тайгециклін/амікацин» (ТА) у співвідношенні 1:1 найбільш ефективно впливало на значення МІК та показники чутливості до антибіотиків. Аналогічне застосування схеми «тайгециклін/колістин» (ТК) у співвідношенні 1:1 найбільш ефективно підвищувало чутливість бактеріальних ізолятів до антибіотиків. Тому для елімінації ізолятів *A. baumannii* вчені застосували схеми ТА і ТК у співвідношенні 1:1. Відповідно до таблиці, значення МІК_{50/90} для ТА становили 2/16 мг/л, натомість як показник стійкості становив 6,0%; значення МІК_{50/90} для ТК становили 0,25/0,5 мг/л, а показник чутливості до препарату – 100%. Отже, призначення ТК (1:1) може ефективно підвищити чутливість *A. baumannii* до антибіотиків.

Гени *A. baumannii*, що кодуєть β-лактамази типу ОХА, та антибактеріальна чутливість *A. baumannii*

Бета-лактамази оксацилінового спектра (β-лактамази типу ОХА) – це клас ферментів, що кодується генами оксацилінової карбапенемази [30]. Зазвичай цей тип лактамази опосередковує стійкість бактерій до пеніциліну, ефективно гідролізованого клоксациліну, оксациліну та метициліну [30]. Щоб вивчити тип генів *A. baumannii*, які кодуєть β-лактамази оксацилінового типу та чутливість бактерії до різних антибіотиків, вчені визначили гени оксацилінових β-лактамаз для *A. baumannii*. Значення МІК_{50/90} амікацину для ізолятів, що виділяють ОХА-23, становили 128/512 мг/л, а показник медикаментозної стійкості – 68,4%. Значення МІК_{50/90} для ізолятів, що продукують ОХА-24, становили 128/512 мг/л, а рівень медикаментозної стійкості – 55,9%. Значення МІК_{50/90} для штамів, що виділяють ОХА-58, становили 64/>512 мг/л, а рівень їхньої стійкості – 50%. Вивчаючи резистентність цих трьох типів бактерій до амікацину, дослідники не встановили статистично значущої різниці. І навпаки, було встановлено значущі відмінності у резистентності до колістину залежно від типу оксацилінової β-лактамази. В ізолятів, що виділяють ОХА-23, виявлено МІК_{50/90} на рівні 1/2 мг/л, а показник медикаментозної стійкості у них становив 1,3%; в ізолятів, що виділяють ОХА-24, значення МІК_{50/90} знаходилось на рівні 2/8 мг/л, а показник медикаментозної стійкості сягав 29,4%. Значення МІК_{50/90} для ізолятів, що продукують ОХА-58, становили 1/4 мг/л, а показник стійкості – 35%. Ізоляти, що виділяють ОХА-24, виявилися більш чутливими до комбінації ТА. На протипагу цьому ізоляти, що виділяють ОХА-23, були більш чутливими до схеми ТК.

Синергетичний ефект комбінації тайгецикліну з амікацином або колістином

Після застосування схеми ТА синергізм було виявлено для 103 ізолятів, що становило 47,7% їх загальної кількості (216). Після застосування схеми ТК синергетичний ефект виявлено для 131 ізолята, що становить 71,8% загальної кількості. За результатами цього дослідження доведено синергетичний ефект тайгецикліну, поєданого з амікацином або колістином.

Обговорення

A. baumannii – це клас оксидазно-негативних грамнегативних кокобактерій, які поширені у природному

середовищі й здатні викликати тяжкі госпітальні інфекції [4]. Доведено, що *A. baumannii* є стійкою до багатьох препаратів і швидко формує гени, які кодуєть антибіотико-резистентність [32]. У праці M. Gehrlein et al. (1991) зазначено, що лікування карбапенемами, цефалоспоринами III покоління та фторхінолонами – незалежний фактор ризику, який сприяє виникненню мультирезистентного штаму *A. baumannii* [13]. Терапія інфекцій, викликаних *A. baumannii*, зазвичай супроводжується клінічною дилемою. З одного боку, для початкового емпіричного лікування показані карбапенемами, а з іншого – їх застосування підвищує стійкість до них *A. baumannii*. Основними ферментами, що відповідають за набуття *A. baumannii* карбапенем-резистентності, є п'ять підгруп β-лактамаз: ОХА-23, ОХА-40, ОХА-51, ОХА-58 і ОХА-143 [11].

Протягом останніх десятиліть для ерадикації резистентних бактерій та зниження кількості антибіотикостійких штамів застосовують комбіновану антибіотикотерапію. На сьогодні для терапії захворювань, викликаних *A. baumannii*, призначають комбіновану схему «цефоперазон/сульбактам» [18]. Ефективність такої схеми доведена на практиці, однак для її підтвердження необхідні масштабні клінічні дослідження. M. Gehrlein et al. (1991) встановили, що 70% мультирезистентних мікроорганізмів чутливі до поліміксину, поєданого з доксицикліном. До того ж поєднання цих двох антибіотиків має достатню клінічну ефективність у лікуванні інфекцій, викликаних CRAB [13, 24]. W. Santimaleeworagun et al. (2018) довели високий синергетичний ефект сульбактаму, поєданого з фосфоміцином, що призначали 8 пацієнтам із інфекціями, викликаними CRAB. Ця комбінація є варіантом вибору при захворюваннях, зумовлених CRAB [20].

Тайгециклін – новий антибіотик широкого спектра дії для внутрішньовенного введення. Він зв'язується із субодиноцею рибосоми 30S, перешкоджаючи у такий спосіб проникненню аміноацильованих молекул транспортної РНК (тРНК) у рибосомну ділянку А та забезпечуючи подальше інгібування синтезу бактеріального білка [7]. У цьому дослідженні автори довели потужну ерадикаційну дію тайгецикліну на резистентні штами *A. baumannii* [9]. Чутливість до тайгецикліну 216 ізолятів *A. baumannii*, відібраних від різних пацієнтів, становила 100%. Однак монотерапія інфекцій, викликаних *A. baumannii*, може спричинити появу резистентних штамів. Тому автори вивчали комбіноване застосування тайгецикліну й двох інших антибіотиків, амікацину та колістину, для лікування інфекцій, викликаних резистентними штамми *A. baumannii*. Вчені довели, що комбіноване лікування тайгецикліном, поєднаним із амікацином або колістином, посилює токсичну дію препарату на *A. baumannii*, одночасно підвищуючи її чутливість до амікацину або колістину. До того ж дослідники вперше проаналізували зв'язок між типами генів, що кодуєть оксацилінові β-лактамази, та стійкістю до тайгецикліну, амікацину й колістину в карбапенем-резистентних штамів *A. baumannii*. Значення МІК_{50/90} для ізолятів, що виділяють ОХА-58, становили 4/32 мг/л, а чутливість до препарату – 65%. Значення МІК_{50/90} для ізолятів, що виділяють ОХА-24, становили 0,5/1 мг/л; водночас показник медикаментозної стійкості був нульовим. Цей результат свідчить, що тайгециклін більш ефективно пригнічує ізоляти *A. baumannii*, які продукують ОХА-24, ніж ізоляти, що виробляють ОХА-58. Похибка наведеного дослідження зумовлена обмеженим розміром вибірки.

Висновки

Виконавши дослідження *in vitro*, автори довели дію тайгецикліну, поєданого з амікацином або колістином, на карбапенем-резистентну *A. baumannii*. Встановлено також високий синергетичний ефект комбінації тайгецикліну з амікацином або колістином, який проявлявся у підвищенні антибіотико-чутливості CRAB. За результатами цього дослідження можлива розробка нових варіантів лікування, спрямованих на подолання стійкості *A. baumannii* до карбапенемних антибіотиків.

Підготувала Анна Сакалош

За матеріалами: Wu H., Feng H., He L., Zhang H., Xu P. In Vitro Activities of Tigecycline in Combination with Amikacin or Colistin Against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. Appl Biochem Biotechnol. 2021 Dec; 193(12):3867-3876. doi: 10.1007/s12010-021-03664-z. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34524633.

PP-TYG-UKR-0020

Надруковано за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.»

Протимікробний препарат	Кількість ізолятів при МІК, мг/л													МІК, мг/л		Діапазон	Чутливість, %		
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	≥128	МІК ₅₀	МІК ₉₀		S	I	R
Амікацин				1		5	9	8	12	16	32	36	97	64	≥512	Від 0,25 до ≥512	23,6	14,8	61,6
Колістин				2	21	48	95	14	16	5	5	2	8	2	8	Від 0,25 до ≥256	76,9	13,9	9,2
Тайгециклін			3	11	56	84	28	25	9					1	4	Від 0,125 до 8	100	–	–
ТА				8	32	45	61	23	13	17	4	13		2	16	Від 0,25 до 64	84,3	9,7	6,0
ТК	2	12	74	82	19	21	5	1						0,25	0,5	Від 0,03 до 4	100	–	–

Примітки: МІК₅₀ – мінімальна інгібуюча концентрація, що пригнічує 50% ізолятів; МІК₉₀ – мінімальна інгібуюча концентрація, що пригнічує 90% ізолятів; S – чутливі штами; I – проміжні штами; R – стійкі штами.