

Цефтаролин фозамил — цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия для лечения внебольничных пневмоний и осложнённых инфекций кожи и подкожной клетчатки

А. В. НИКИТИН

Москва

Ceftaroline Fosamil, a Broad Spectrum Cephalosporin Antibiotic for the Treatment of Community-Acquired Pneumonia and Complicated Skin and Skin Structure Infections

A. V. NIKITIN

Moscow

Ключевые слова: цефалоспорины, цефтаролин фозамил, внебольничные пневмонии, инфекции кожи и кожной клетчатки.

Key words: cephalosporins, ceftaroline fosamil, community-acquired pneumonia, skin and skin structure infections.

Цефтаролин фозамил (ТАК-599 или PPI-0903) является цефалоспориновым антибиотиком с расширенным спектром действия в отношении метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA). Цефтаролин фозамил (пролекарство, активным метаболитом которого является цефтаролин) был разработан Takeda Pharmaceutical Co, Ltd. путём модификации цефозопрана (цефалоспорина 4 поколения). Введение 1,3-тиазольного цикла в С3 положение цефалоспоринового ядра и оксимной группировки в ацильный радикал в С7-положении значительно повысило антимикробное действие препарата в отношении MRSA. Цефтаролин характеризуется повышенным аффинитетом к пенициллинсвязывающим белкам (РВР) 1, 2 и 3 стафилококков, РВР 2Х, 2А, 2В и 3 *Streptococcus pneumoniae* и РВР 2А MRSA по сравнению с другими цефалоспоридами. Особенностью цефтаролина является его способность изменять конформацию РВР2, что повышает доступность связывающих центров белка для антибиотика и обуславливает его высокую антимикробную активность против MRSA [1].

Активность цефтаролина *in vitro*

Цефтаролин *in vitro* проявляет высокую активность против грамположительных (MRSA и MSSA *S.aureus*, *S.aureus* с пониженной чувствительностью к ванкомицину и не чувствительных к линезолиду *S.aureus*, *Streptococcus pneumoniae* с различной степенью чувствительности к пенициллину, не чувствительных к левофлоксацину *S.pneumoniae* и *S.pneumoniae* с множественной

лекарственной устойчивостью, *Streptococcus pyogenes* и др.) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, образующих и не образующих β -лактамазы *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Moraxella catarrhalis* и др.) микроорганизмов. МПК₉₀ цефтаролина в отношении большинства штаммов *S.pneumoniae*, в том числе резистентных, составляет 0,5 мг/л и менее (в интервале 0,003—2 мг/л). МПК₉₀ цефтаролина при действии на большинство штаммов MRSA не превышает 1 мг/л (в интервале 0,12—2 мг/л).

МПК₉₀ цефтаролина в отношении большинства ванкомицинорезистентных штаммов *S.aureus* составляет 2 мг/л и менее (в интервале 0,25—4 мг/л). Цефтаролин активен против цефтриаксоно- и амоксициллинорезистентных изолятов *S.pneumoniae* (МПК₉₀ 0,25 и 1,0 мг/л соответственно). Антибиотик проявляет синергизм с амикацином в отношении изолятов *P.aeruginosa*, *E.coli* и *Klebsiella pneumoniae*, образующих β -лактамазы расширенного спектра. Установлен синергизм цефтаролина с меропенемом против *E.coli*, *K.pneumoniae* и MRSA, являющихся возбудителями внебольничных пневмоний. Не было отмечено развития значительной резистентности штаммов *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, MRSA, MSSA, *Enterococcus faecalis*, *S.pneumoniae*, *S.pyogenes* к цефтаролину при последовательных пассажах культур. В то же время развивалась резистентность ванкомицинорезистентных и ванкомициночувствительных штаммов *E.faecalis* [2].

Фармакокинетика цефтаролина

Фармакокинетические показатели цефтаролина характеризуются зависимостью от дозы, типичной для большинства цефалоспоринов, экс-

© А. В. Никитин, 2011

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

кретируемых почками. После введения цефтаролина фозамила в дозе 500 мг внутривенно C_{max} составляла 16,6 мг/л; $AUC_{0-\infty}$ — 44,8 ч × мг/л. При повторном введении цефтаролина каждые 12 ч в дозе 600 мг C_{max} достигала 21,3 мг/л; AUC в стационарном состоянии 56,2 ч × мг/л. на 14-й день. Объёмы распределения в центральной и периферической частях равнялись 17,3 и 14,89 л соответственно. Период полувыведения цефтаролина после однократного введения 500 мг и на 14-й день после повторного введения цефтаролина фозамила каждые 12 ч в дозе 600 мг составлял 2,53 и 2,66 ч соответственно. Почечный клиренс цефтаролина после однократного введения цефтаролина фозамила в дозе 500 мг и на 14-й день после его повторного введения каждые 12 ч в дозе 600 мг достигал 93,5 мл/мин и 118,9 мл/мин соответственно. У больных с невыраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина более 50—80 мл/мин) AUC и период полувыведения цефтаролина были на 25 и 14% соответственно выше, чем у здоровых испытуемых. Коррекция доз препарата у таких больных не рекомендована. У больных с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина более 30—80 мл/мин) AUC была на 50% выше, чем в контроле. У больных с умереннотяжёлыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина 15—30 мл/мин) рекомендована коррекция доз антибиотика [2].

Фармакодинамика цефтаролина

Цефтаролин характеризуется благоприятными фармакодинамическими показателями. Препарат в малой степени (менее 20%) связывается с белками; хорошо проникает в лёгкие (42%) и мягкие ткани. На моделях экспериментальных инфекций лёгких и мягких тканей было установлено, что время превышения МПК (% от 24 ч; %T>МПК), при котором достигается бактериостатическое действие и гибель (снижение обсеменности на 1 и 2log) для *S.pneumoniae* составляет 39, 43 и 50; а для *S.aureus* — 26, 33 и 45. Препарат проявляет умеренный постантибиотический эффект. При введении цефтаролина здоровым испытуемым не было отмечено его существенного влияния на микрофлору кишечника [1].

Эффективность и безопасность цефтаролина при лечении осложнённых инфекций кожи и подкожной клетчатки (ОИКПК)

Химиотерапевтическая эффективность и безопасность цефтаролина при лечении осложнённых инфекций кожи и подкожной клетчатки (ОИКПК) была изучена в III фазе клинических исследований CANVAS 1 и 2. В исследовании CANVAS 1 из 702 больных 353 получали внутри-

венно цефтаролин фозамил (600 мг каждые 12 ч) и 349 больных получали внутривенно ванкомицин (1 г) в комбинации с азтреонамом (1 г) каждые 12 ч в течение 5—14 дней. Общая частота излечения составила 91,1 и 93,3%, частота излечения инфекций, вызванных MRSA 95,1 и 95,2%, микробная эрадикация достигала 91,8 и 92,5% у больных, получавших цефтаролин фозамил и ванкомицин с азтреонамом соответственно [3]. В исследовании CANVAS 2 из 694 больных 348 получали внутривенно цефтаролин фозамил (600 мг каждые 12 ч) и 346 больных получали внутривенно ванкомицин (1 г) в комбинации с азтреонамом (1 г) каждые 12 ч в течение 5—14 дней. Общая частота излечения составила 92,2 и 92,1%, частота излечения инфекций, вызванных MRSA 91,4 и 93,3%, микробная эрадикация была 92,98 и 95,0% у больных, получавших цефтаролин фозамил и ванкомицин с азтреонамом соответственно [4]. По результатам исследований CANVAS 1 и CANVAS 2 побочными реакциями были тошнота (5,9 и 5,1%), головная боль (5,2 и 4,5%), диарея (4,9 и 3,8%), зуд (3,5 и 8,2%), высыпания (3,2 и 2,5%), головокружение (2,0 и 1,2%), гипокалиемия (1,4 и 2,2%), анемия (1,3 и 1,9%), боли (1,3 и 0,6%), повышение температуры (1,3 и 2,3%), повышение активности аланинаминотрансферазы (1,25 и 1,7%) и аспаратаминотрансферазы (1,0 и 1,9%), эритема в месте инъекции (1,0 и 0,3%), повышение уровня креатинина сыворотки крови более чем на 50% (0,9 и 2,1%), азота мочевины более чем на 50% (0,3 и 1,2%), снижение клиренса креатинина более чем на 50% (0,4 и 1,1%) у больных, получавших цефтаролин фозамил и ванкомицин с азтреонамом соответственно [5].

Эффективность и безопасность цефтаролина фозамила при лечении внебольничных пневмоний

Эффективность и безопасность цефтаролина фозамила при лечении внебольничных пневмоний была изучена в III фазе клинических исследований FOCUS 1 и FOCUS 2. В исследовании FOCUS 1 из 613 больных 298 получали внутривенно цефтаролин фозамил (600 мг каждые 12 ч) и 308 больных получали цефтриаксон (1 г внутривенно каждые 24 ч) в течение 5—7 дней. Общая частота излечения составила 86,6 и 78,2%, частота излечения инфекций, вызванных *S.pneumoniae*, 88,9 и 66,7%, микробная эрадикация достигала 89,9 и 78,9% у больных, получавших цефтаролин фозамил и цефтриаксон соответственно [6]. В исследовании FOCUS 2 из 627 больных 315 получали внутривенно цефтаролин фозамил (600 мг каждые 12 ч) и 307 больных получали цефтриаксон (1 г внутривенно каждые 24 ч) в течение 5—7 дней. Общая частота излечения составила 82,16 и

77,2%, частота излечения инфекций, вызванных *S.pneumoniae* 83,3, и 70,0% микробная эрадикация равнялась 84,7 и 82,9% у больных, получавших цефтаролин фозамил и цефтриаксон соответственно [7].

По результатам исследований FOCUS 1 и FOCUS 2 побочными реакциями были диарея (4,2 и 2,6%), головная боль (3,4 и 1,5%), бессонница (3,1 и 2,3%), тошнота (1,1 и 0,3%), запоры (1,5 и 1,0%), флебиты (2,8 и 2,1%), инфекции мочевыводящих путей (1,5 и 0,8%), плевральные выпоты (0,8 и 1,3%) гипертензия (2,0 и 2,6%), гипокалиемия (1,3 и 3,2%), повышение активности аламинотрансферазы (0,7—2,3 и 0,2—3,1%) и аспартатаминотрансферазы (0,7—1,2 и 1,0—1,5%), γ -глутамилтрансферазы (1,7 и 2,3%), повышение

уровня креатинина в сыворотке крови более чем на 50% (2,0 и 1,7%), снижение клиренса креатинина более чем на 50% (1,0 и 1,5%), положительный прямой антиглобулиновый тест Кумбса (9,8 и 4,5%), снижение уровня гемоглобина более чем на 20% (0,8 и 0,4%), повышение уровня общего билирубина более чем на 150% (0 и 0,2%), увеличение интервала QT более чем на 500 мс (0,6 и 1,0%) у больных, получавших цефтаролин фозамил и цефтриаксон соответственно [8].

В настоящее время продолжается ряд клинических исследований цефтаролина фозамила, среди которых следует выделить изучение эффективности и безопасности цефтаролина фозамила при лечении ОИКПК у детей, что, следует полагать, расширит применение препарата в педиатрии [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Biek D., Critchley I. A., Riccobene T. A., Thye D. A. Ceftarolinefosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. *J Antimicrob Chemother* November 2010; 65: 9—16.
2. Laudano J. B. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* April 2011; 66: 11-18.
3. Corey G. R., Wilcox M. H., Talbot G. H., Thye D. et al. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* November 2010; 65: 41—51.
4. Wilcox M. H., Corey G. H., Talbot G. H., Thye D. et al. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* November 2010; 65: 53—65.
5. Corrado M. L. Integrated safety summary of CANVAS 1 and 2 trials: Phase III, randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* November 2010; 65: 67—71.
6. File T. M., Jr, Low D. E., Eckburg P. B., Talbot G. H. et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* April 2011; 66: 19—32.
7. Low D. E., File T. M., Jr, Eckburg P. B., Talbot G. H. et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* April 2011; 66: 33—44.
8. Rank D. R., Friedland H. D., Laudano J. B. Integrated safety summary of FOCUS 1 and FOCUS 2 trials: Phase III randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* April 2011; 66: 53—59.
9. <http://www.clinicaltrials.gov>