

Tygecyklina – nowy antybiotyk glicylocyklinowy

Małgorzata Łukawska, Irena Oszczapowicz

Zakład Antybiotyków Modyfikowanych i Instytutu Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie

Adres do korespondencji: Małgorzata Łukawska, Zakład Antybiotyków Modyfikowanych I Instytutu Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie, 02-516 Warszawa, ul. Starościeńska 5, tel: 022 849-60-51, faks: 0-22 848-33-32

Wzrastająca liczba przypadków oporności szczepów drobnoustrojów na stosowane leczenie przeciwbakteryjne ma niezwykle istotny i negatywny wpływ na zachorowalność, śmiertelność, a także na koszty terapii. Szpitalne infekcje należą do głównych przyczyn śmiertelności w skali światowej. W szczególności wśród szczepów Gram-dodatnich takich jak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, czy *Enterococcus spp.* obserwuje się stopniowo narastającą oporność, głównie wobec najczęściej stosowanych antybiotyków, takich jak β -laktamy, fluorochinolony, aminoglikozydy, penemy oraz tetracykliny. Przykładowo, w 2004 roku, w uniwersyteckim szpitalu w San Paulo (Brazylia) oporność na imipenem wykazywało 26% izolatów *Acinetobacter spp.* oraz ponad 70% izolatów *Pseudomonas aeruginosa* [1].

Istnieje duże zróżnicowanie geograficzne miejsc wyselekcjonowania opornych bakterii, np. występowanie wankomycynoopornych szczepów *Enterococcus spp.* waha się w granicach od 8% w Europie do 36% w USA, natomiast największa ilość (około 20%) izolatów *Streptococcus pneumoniae*, opornych na penicylinę występuje w USA [2].

Wśród różnych strategii walki z opornymi bakteriami istotne znaczenie ma wprowadzanie nowych leków przeciwbakteryjnych. Jednym z nich jest tygecyklina, (Tygacil, GAR-936), będąca pierwszym antybiotykiem z klasy glicylocyklin.

Struktura i właściwości

Tygecyklina jest syntetycznym analogiem minocykliny, powstałym przez wprowadzenie w pozycję C-9 grupy t-butyloglicyloamidowej, powodującej rozszerzenie zakresu działania przeciwbakteryjnego oraz wywołującej zdolność do przetamywania oporności bakteryjnej obserwowanej w grupie antybiotyków tetracyklinowych. Lek, będący (4S,4aS,5aR,12aS)-9-[2-(tert-butyloamino)acetamido]-4,7-bis(dimetyloamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroksy-1,11-dioksa-2-naftaceno-karboxyamidem, o ciężarze cząsteczkowym 585,65 i wzorze chemicznym $C_{29}H_{39}N_5O_8$, ma postać pomarańczowego proszku dobrze rozpuszczalnego

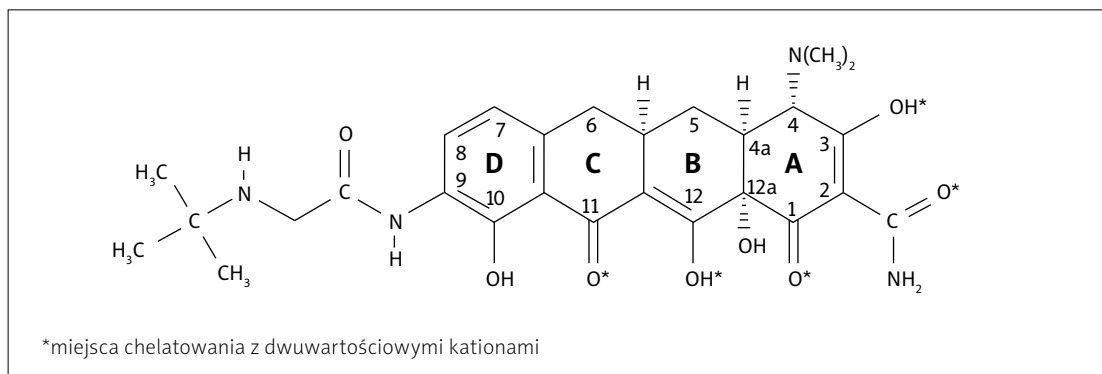
Tigecycline—a novel glycylocycline antibiotic · Tigecycline, the first in a new class antimicrobial—the glycylocycline, is recommended for therapy of the patients with difficult to treat bacterial infections. This antibiotic exhibits in vitro strong activity against Gram-positive and Gram-negative aerobic, anaerobic and atypical bacterial species, including many pathogens i.e. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* and extended spectrum β -laktamase-producing *Enterobacteriaceae*. Clinical trials involving patients with complicated skin or abdominal infections demonstrated that tigecycline is effected with only mild to moderate gastrointestinal events such as nausea, vomiting or diarrhea. Tigecycline appears to be a novel expanded spectrum antibiotic.

Keywords: minocycline, bacterial infection, atypical organism.

© Farm Pol, 2009, 65(3): 171-176

w wodzie i nieco gorzej w rozpuszczalnikach organicznych. Przy opracowywaniu syntezy tego związku ustalono następujące zależności aktywności od struktury [3]:

- **niezbędne dla zachowania aktywności są:**
 - obecność zasadowego azotu w ugrupowaniu glicynowym, przy C-9
 - α -stereochemiczna konfiguracja atomu wodoru przy C-4a oraz C-12a,
 - keto-enolowy układ w pobliżu pierścienia D,
- **obniżenie aktywności powodują:**
 - wprowadzenie do podstawnika t-butyloglicyloamidowego w pozycji C-9 zamiast glicyny innych aminokwasów lub mniejszej objętościowo grupy niż t-butylowa,
 - usunięcie grupy N,N-dimetyloaminowej przy azocie w pozycji C-4 lub jej zastąpienie wyższymi alkiloaminami,
 - alkilowanie azotu amidowego w pozycji 2,
 - zastąpienie grupy amidowej w pozycji C-2 grupą nitrylową lub aldehydową,
- **utrata aktywności wywołują:**
 - estyfikacja grupy OH znajdującej się w pozycji C-12a,
 - modyfikacje w pozycjach 1, 3, 4a, i 10,
 - alkilowanie grupy OH przy C-11.



Rycina. Wzór strukturalny tygecykliny i jej modyfikacji

Aktywność mikrobiologiczna

Tygecyklina odznacza się wysoką aktywnością *in vitro* wobec wielu Gram-dodatnich i Gram-ujemnych szczepów bakterii, zarówno tlenowych jak i beztlenowych, takich jak *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Serratia marcescens*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Clostridium spp.*, *Enterobacteriaceae*, a także *Bacteroides spp.* [2–4], natomiast jej aktywność wobec *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.* oraz *Providencia spp.* jest stosunkowo niska [5], (tabela 1–3). Istotne jest, że tygecyklina jest także aktywna wobec wielu wieloopornych drobnoustrojów Gram-dodatnich MRSA, VRE albo GRE lub szczepów Gram-ujemnych ESBL lub MBL. Liczne badania wskazują na niezwykle wysoką aktywność tygecykliny wobec nietypowych bakterii,

przykładowo wartości MIC₉₀ oznaczone wobec szczepów *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae* oraz *Chlamydia pneumoniae* zawarte są w granicach 0,13–0,5 µg/ml [6,7]. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono antagonizmu albo synergizmu pomiędzy tygecykliną a innymi powszechnie stosowanymi grupami antybiotyków [2].

Sposób działania

Tygecyklina powoduje zahamowanie procesu translacji w komórkach bakterii przez wiązanie się podjednostki 30S rybosomu i blokowanie procesu przyłączania cząsteczki aminoacylo-tRNA w miejscu A na rybosomie. Zapobiega to wbudowywaniu reszt aminokwasowych podczas procesu wydłużania łańcuchów polipeptydowych. Jest substancją o działaniu

Tabela 1. Aktywność *in vitro* tygecykliny w porównaniu z innymi związkami przeciwbakteryjnymi wobec bakterii Gram-dodatnich

| Drobnoustrój | Tygecyklina | | Minocyklina | | Linezolid | | Wankomycyna | | Ceftriakson | | Ertapenem | | Piperacylina/Tazobactam | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (metycylinowrażliwy) | 0,12 | 0,5 | ≤0,25 | 4 | 2 | 4 | 1 | 1 | 2 | 8 | 0,12 | 0,25 | 1 | >16 |
| <i>S. aureus</i> (metycylinooporny) | 0,12 | 0,5 | ≤0,25 | 2 | 1 | 4 | 1 | 1 | 32 | >64 | 4 | >16 | >16 | >16 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> (metycylinowrażliwy) | 0,25 | 0,5 | 0,12 | 0,5 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0,5* | 4* | 0,25* | 4* | 0,125* | 1* |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> (metycylinooporny) | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 4 | 1 | 2 | 2 | 4 | 0,5* | 4* | 0,25* | 4* | 0,125* | 1* |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 0,03 | 0,06 | 0,06 | 0,25 | 1 | 2 | 0,5 | 1 | 0,03 | 0,06 | 0,008 | 0,03 | 0,06 | 0,125 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 0,25 | 1 | 8 | >8 | 1 | 2 | 0,5 | 0,5 | 0,03 | 0,12 | 0,06 | 0,06 | 0,25 | 0,25 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (cały) | 0,12 | 0,5 | ≤0,25 | 8 | ≤0,5 | 1 | 0,25 | 0,5 | ≤0,03 | 0,5 | 0,03 | 0,5 | ≤0,25 | 1 |
| <i>S. pneumoniae</i> (Pen R) | 0,06 | 0,25 | 2 | >8 | ≤0,5 | 1 | 0,5 | 0,5 | 1 | 2 | 0,2 | 2 | 4 | 8 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 0,12 | 0,25 | 8 | >8 | 2 | 2 | 1 | 2 | >64 | >64 | 8 | >16 | 4 | >16 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 0,06 | 0,25 | 4 | >8 | 1 | 1 | 0,5 | 2 | >32 | >32 | >16 | >16 | >128 | >128 |

* wartość MIC dla wszystkich izolowanych *S. epidermidis* podatnych/wrażliwych na metycylinę Pen R oporny na penicylinę

Tabela 2. Aktywność *in vitro* (w mg/l) tygecykliny w porównaniu z innymi związkami przeciwbakteryjnymi wobec bakterii Gram-ujemnych

| Drobnoustrój | Tygecyklina | | Minocyklina | | Ceftriakson | | Ertapenem | | Piperacylina/Tazobactam | | Gentamycyna | | Lewofloksacyna | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | 0,5 | 2 | 1 | 8 | >64 | >64 | 4 | >16 | 64 | 128 | - | 1 | 8 | >8 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 0,5 | 1 | 2 | 8 | 0,12 | 4 | 0,06 | 0,5 | 2 | 32 | - | 1 | 0,06 | 0,25 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 0,5 | 2 | 2 | 16 | 0,25 | >64 | 0,03 | 0,125 | 2 | 64 | - | 8 | 0,06 | 4 |
| <i>Escherichia coli</i> | 0,25 | 0,25 | 1 | 8 | ≤0,25 | 0,05 | 0,016 | 0,5 | 2 | 4 | ≤2 | >8 | 0,03 | >8 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (wszystkie) | 0,12 | 0,25 | ≤0,5 | 1 | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,06 | 0,125 | ≤0,06 | ≤0,06 | - | 8 | 0,015 | 0,03 |
| <i>H. influenzae</i> (β-lactamaza +) | 0,12 | 0,25 | 0,5 | 1 | ≤0,06 | ≤0,06 | - | - | ≤0,06 | ≤0,06 | - | 8 | 0,015 | 0,015 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0,5 | 1 | 2 | 8 | ≤0,06 | 16 | ≤0,01 | 0,03 | 2 | 64 | - | 4 | 0,06 | >8 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 0,5 | 1 | 3,1 | - | 0,25 | >32 | 0,016 | 0,03 | 4 | >64 | ≤2 | >8 | 0,06 | 0,06 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤0,12 | 0,25 | 0,03 | 0,06 | 0,12 | 0,5 | 0,016 | 0,016 | ≤1 | ≤1 | - | 2 | 0,06 | 0,06 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 4 | 4 | 8 | 16 | ≤0,25 | ≤0,25 | ≤0,01 | ≤0,03 | ≤0,5 | 1 | ≤2 | 8 | 0,06 | 0,12 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 8 | 16 | >16 | >16 | >64 | >64 | 8 | 16 | 8 | >64 | ≤2 | >8 | 2 | >8 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 | 2 | 2 | 8 | 0,25 | 16 | 0,03 | 0,12 | 1 | 16 | - | 16 | 0,25 | 1 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 1 | 2 | 0,25 | 1 | - | - | >16 | >16 | >64 | >64 | - | 64 | 1 | 4 |

Tabela 3. Aktywność *in vitro* (w mg/l) tygecykliny w porównaniu z innymi związkami przeciwbakteryjnymi wobec bakterii beztlenowych

| Drobnoustrój | Tygecyklina | | Minocyklina | | Cefoksytyna | | Ertapenem | | Piperacylina/Tazobactam | | Klindamycyna | | Metronidazol | |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 2 | 8 | 8 | ≥8 | 8 | 16 | 0,125 | 1 | 1 | 4 | 1 | ≥128 | 1 | 2 |
| <i>B. fragilis</i> group | 1 | 8 | ≥2 | ≥4 | 16 | 32 | 0,25 | 2 | 2 | 16 | 1 | >256 | 1 | 2 |
| <i>Clostridium difficile</i> | 0,06 | 0,125 | 0,03 | 4 | >32 | >256 | ≥4 | 16 | 8 | 16 | - | 32 | 0,5 | 1 |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 0,5 | 1 | ≤0,06 | 4 | 0,5 | 1 | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,25 | 0,5 | - | 2 | - | 1 |
| <i>Fusobacterium spp.</i> | 0,03 | 0,06 | 0,06 | 0,06 | - | 2 | 0,015 | 0,12 | ≤0,06 | 0,12 | - | 2 | - | 2 |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i> | 0,06 | 0,125 | 0,125 | 8 | - | 2 | 0,06 | 0,5 | 0,06 | 0,251 | - | 2 | - | 32 |

bakteriostatycznym. Podczas stosowania tygecykliny w stężeniu 4-krotnie przekraczającym najmniejsze stężenie hamujące (MIC) obserwowano 2-krotne (w skali logarytmicznej) zmniejszenie liczebności kolonii *Enterococcus spp.*, *S. aureus* i *E. coli* [3, 7].

Farmakokinetyka

Tygecyklina jest podawana dożylnie, tak więc jej dostępność biologiczna wynosi 100%.

Dystrybucja

W badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanego schematu dawkowania początkowo 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin, stężenie tygecykliny w surowicy w stanie stacjonarnym (C_{max}) wynosi 0,87 ± 0,23 µg/ml po podaniu w 30-minutowej infuzji oraz 0,63 ± 0,097 µg/ml po infuzji 60-minutowej. Pole pod krzywą (AUC_{0-12h}) w stanie stacjonarnym wynosiło 2,35 ± 0,85 µg × h/ml. Wiązanie z białkami surowicy wynosi od około 71% do około 89%, zaś objętość dystrybucji 7–9 l/kg, co świadczy, że dystrybucja tygecykliny znacznie przekracza objętość osocza i dochodzi

do koncentracji leku w tkankach. U szczurów, którym podawano pojedyncze lub wielokrotne dawki tygecykliny znakowanej izotopem ¹⁴C największą ekspozycję obserwowano w szpiku kostnym, śliniankach, tarczycy, śledzionie, nerkach i kościach, natomiast u zdrowych ochotników po 4 godzinach od chwili podania dawki 100 mg tygecyklina osiągała w pęcherzyku żółciowym, płucach i okrężnicy stężenia odpowiednio 28, 10 i dwukrotnie wyższe niż w osoczu.

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi 36–42 h, natomiast w kościach, tarczycy i nerkach odpowiednio 208, 128 i 77 h [7–10, 12, 13].

Eliminacja/wydalenie

W badaniach klinicznych ustalono, że 59% dawki jest wydalane z żółcią i kałem, a 33% dawki z moczem, przy czym 22% jest eliminowane w stanie niezmienionym. Główną drogą eliminacji tygecykliny jest zatem wydzielenie z żółcią w niezmienionej postaci, natomiast wydalanie przez nerki jest dodatkową drogą eliminacji. Całkowity klirens po podaniu dożylnym wynosi 24 l/h/kg, przy czym klirens nerkowy stanowi 13% klirensu całkowitego [13].

Tabela 4. Wybrane działania niepożądane związane z terapią tygecykliną w porównaniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

| Działanie niepożądane | Tygecyklina (%, n = 1415) | Inne przeciwbakteryjne* (%, n = 1382) |
|--|------------------------------|---|
| Nudności | 29,5 | 15,8 |
| Wymioty | 19,7 | 10,8 |
| Biegunka | 12,7 | 10,8 |
| Wzrost aktywności enzymów wtrobowych (AST i ALT) | 9,9 | 9,1 |
| Miejscowe reakcje poinfuzyjne | 9,0 | 9,1 |
| Infekcje | 8,3 | 5,4 |
| Gorączka | 7,1 | 9,8 |
| Ból w jamie brzusznej | 6,8 | 5,7 |
| Trombocytopenia | 6,1 | 6,2 |
| Bóle głowy | 5,9 | 6,5 |
| Nadciśnienie | 4,9 | 5,6 |
| Zawroty głowy | 3,5 | 2,7 |
| Bilirubinemia | 2,3 | 0,9 |
| Bezsennosc | 2,3 | 3,3 |

* wankomycyna, aztreonam, imipenem/cilastatyna i linezolid

Metabolizm

Tygecyklina jest metabolizowana w niewielkim stopniu, gdyż około 80% wydziela się w stanie niezmienionym. U zdrowych ochotników w osoczu oraz w moczu wykryto dwa metabolity – glukoronid (około 12%) oraz N-acetylo-9-aminocyklinę (około 3%), a także niewielkie ilości 4-epimeru tygecykliny, będącego produktem jej degradacji [10, 13].

Toksyczność

Modyfikacja minocykliny w połączeniu C-9 grupą t-butyloglicyloamidową nie spowodowała zmiany toksyczności po podaniu dożylnym. LD₅₀ tygecykliny oznaczone na szczurach w zależności od autorów wynosi do 106 mg/kg, zaś u myszy odpowiednio 100–124 mg/kg [13], natomiast wartości te dla minocykliny wynoszą około 100 mg/kg.

Mechanizm oporności

Tygecyklina może pokonać dwa główne mechanizmy oporności na tetracykliny, tj. ochrony rybosomu i pompy usuwającej lek z wnętrza komórki. Nie występuje oporność krzyżowa typu *target-based* między tygecykliną i większością grup antybiotyków. [8, 11, 13].

Działania niepożądane

Tygecyklina, zaliczana do grupy glicylocyklin, ma podobną budowę chemiczną do antybiotyków tetracyklinowych. Objawem niepożądanym najczęściej występującym przy jej stosowaniu są nudności (19–25%)

i wymioty (14–19%), występujące na ogół na początku kuracji i stopniowo ustępujące. Inne objawy niepożądane, które obserwuje się u ponad 5% chorych obejmują gorączkę, biegunkę, ból brzucha, ból głowy, nadwrażliwość na światło, trombocytopenię, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, guz rzekomy mózgu, zaś działania występujące sporadycznie (poniżej 1%) obejmują ból lub ropień w miejscu podania, zawroty głowy, wysypki, swędzenie, żółtknienie skóry lub oczu, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego oraz działanie antyanaboliczne, które może prowadzić do zwiększenia stężenia azotu moczniowego, azotemii, kwasicy oraz hiperfosfatemii. Istnieją jedynie bardzo ograniczone doświadczenia dotyczące stosowania tygecykliny u pacjentów z ciężkimi współistniejącymi chorobami. Wybrane, najczęściej występujące działania niepożądane występujące podczas stosowania terapii tygecykliną, w porównaniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi zostały zestawione w tabeli 4 [9, 11, 13, 14].

Ogólne dane o stosowaniu tygecykliny

Tygecyklinę zaleca się w terapii pacjentów z trudnymi do leczenia infekcjami bakteryjnymi w szczególności powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich oraz powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzuszными, a także do stosowania w terapii zapalenia płuc i zapalenia szpiku [11, 13]. FDA zaaprobowала stosowanie tygecykliny w USA 15 czerwca 2005 r., natomiast Komisja Europejska udzieliła licencji na stosowanie tego leku w Europie 24 kwietnia 2006. Stosowanie tygecykliny w Azji i Ameryce Łacińskiej rozpoczęto w maju 2007 roku [12, 15].

Lek w postaci preparatu Tygacil jest przeznaczony wyłącznie do podawania we wlewie dożylnym trwającym 30 do 60 minut, zwykle 2 razy dziennie w dawce początkowej 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin przez 5 do 14 dni. Jednakże w szczególnych okolicznościach czas trwania leczenia dobiera się w zależności od nasilenia objawów czy lokalizacji zakażenia ze względu na geograficzne różnice we wrażliwości szczepów bakteryjnych oraz od reakcji pacjenta na leczenie, zwłaszcza w przypadkach ciężkich zakażeń.

Głównymi przeciwwskazaniami do terapii tygecykliną lub do ograniczenia jej stosowania są uczulenie na antybiotyki z grupy tetracyklin, zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child Pugh) wymagające monitorowania odpowiedzi na leczenie, współistniejące infekcje wirusowe, ciąża oraz wiek poniżej 18 lat, a zwłaszcza poniżej 8 lat, ze względu na możliwość trwałego odbarwienia zębów [9, 13].

Tygecyklina produkowana jest przez firmę Wyeth Pharmaceutical w postaci liofilizatu w fiolkach szklanych zawierających 53 mg czynnej substancji (6% nadmiaru) oraz monohydrat laktozy jako substancję pomocniczą. Stabilność tej formy leku przechowywanej w temperaturze do 25°C wynosi 18 miesięcy.

Zawartość fiołki rozpuszcza się w 5,3 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy, uzyskując roztwór o stężeniu 10 mg/ml. 5 ml uzyskanego roztworu przenosi się do 100 mililitrowego naczynia do infuzji i po rozcieńczeniu maksymalnie do stężenia 1 mg/ml podaje się choremu w postaci 30–60 minutowego wlewu. Roztwór ten może być przechowywany przez 24 h w temperaturze 2–8°C lub przez około 6 h w temperaturze pokojowej [9, 11–13].

Skuteczność terapeutyczna

Dotychczas w terapii powikłanych zakażeń skóry zalecano terapię kombinowaną ampicyliną z sulbaktamem, piperacyliną z tazobaktamem lub wankomycyną z aztreonamem, natomiast w przypadkach powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych – odpowiednio ampicyliną z sulbaktamem, piperacyliną z tazobaktamem, tikarcyliną z kwasem klawulanowym albo imipenemem z cilastatyną. Terapie te były kosztowne i powodowały interakcje między lekami, a także wzmagaly występowanie działań niepożądanych i stopniowe narastanie oporności. Istniejące monoterapie omawianych zakażeń, takie jak terapie fluorochinolonami, cefalosporinami, tetracyklinami czy karbapenami wydają się rozwiązaniem gorszym ze względu na działania niepożądane związane w szczególności z ich długotrwałym użyciem, natomiast tygecyklina, stosowana jako monoterapia pozwala przy podobnej skuteczności uniknąć takich problemów.

Badania kliniczne

Skuteczność tygecykliny w terapii zakażeń brzusznych była oceniana w randomizowanych, wieloośrodkowych, otwartych badaniach klinicznych III fazy, z podwójną ślepą próbą, które były prowadzone przez 1,5 roku w 14 centrach medycznych w USA. Badaniom poddano 1025 chorych z powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzuszными, z których ponad 50% stanowiły powikłane zapalenia wyrostka robaczkowego. Grupa 512 chorych otrzymywała tygecyklinę w początkowej dawce 100 mg, a następnie 50 mg co 12 h, natomiast 513 pacjentów było poddawanych leczeniu imipenemem z cilastatyną, które stosowano dożylnie co 6 h w dawce 500 mg. Czas terapii wyniósł 5–14 dni. Stwierdzono, że infekcje w obu grupach chorych były wywołane głównie przez szczepy *E. coli* (34,5–39,0%) *Streptococcus anginosus grp.* (8,0–12,5%) oraz *Bacteroides fragilis* (7,8–8,2%). Kliniczną odpowiedź oraz eradykację w grupie otrzymującej tygecyklinę uzyskano u 86,1% chorych, natomiast w grupie leczonej imipenemem z cilastatyną odpowiednio u 86,2%. Najwyższy procent odpowiedzi wynoszący w obu grupach odpowiednio 95,9 i 95,0% uzyskano przy zakażeniach szczepami *Clostridium perfringens* i *Klebsiella oxytoca*, zaś stopień eradykacji dla obu grup

wynosił 95,0%. Najbardziej powszechne działania niepożądane, takie jak nudności i wymioty wystąpiły w grupie otrzymującej tygecyklinę w 24,4 i 19,2% przypadków oraz odpowiednio w 19,0 i 14,3% w grupie otrzymującej imipenem z cilastatyną [7, 18].

W tych samych ośrodkach przeprowadzono badania kliniczne III fazy, trwające około 1,5 roku i sprawdzające skuteczność tygecykliny w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich, z czego połowa chorych wymagała hospitalizacji z powodu zakażeń tkanki łącznej. Infekcje te były wywołane w przeszło 40% przez wrażliwe szczepy *S. aureus* lub w około 9% przez *Streptococcus pyogenes* i *Streptococcus anginosus grp.* Badaniom poddano 1116 dorosłych pacjentów, z których 550 otrzymywało tygecyklinę w początkowej dawce 100 mg, a następnie po 50 mg co 12 h, natomiast pozostała grupa obejmująca 566 chorych dostawała dawkę 1 g wankomycyny plus 2 g aztreonamu co 12 h. Kuracja trwała maksymalnie 14 dni. Odpowiedź na leczenie i eradykację uzyskano u 86,1% chorych otrzymujących tygecyklinę oraz u 86,2% pacjentów leczonych wankomycyną z aztreonamem. Najwyższy stopień odpowiedzi w grupie leczonej tygecykliną uzyskano dla szczepów *Streptococcus pyogenes* (93,9%) i *Streptococcus agalactiae* (100%), dla których stopień eradykacji wynosił 93,7 oraz 87,5%. Nawet w przypadku bakteriemii uzyskiwano korzystne rezultaty odpowiedzi, odpowiednio 82,6 oraz 87,6%, a wobec opornych szczepów *Staphylococcus aureus* lub *Streptococcus spp.* wyniki odpowiedzi były nieco niższe i wynosiły 77,0 i 76,5% [2]. Działania niepożądane obserwowano u 67,7% pacjentów leczonych tygecykliną w porównaniu z 61,1% chorych otrzymujących wankomycynę z aztreonamem, przy czym nudności wystąpiły odpowiednio u 24,4% i 19,0% chorych, zaś wymioty odpowiednio u 19,2% i 14,3%. Występowanie objawów niepożądanych takich, jak wysypka i podniesienie poziomu aminotransferazy obserwowano częściej w leczeniu kombinacją wankomycyny i aztreonamu [2, 11, 13, 16, 17, 21].

Wyniki innych badań klinicznych III fazy, prezentowanych na *46th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* w 2006 roku dotyczące terapii nieszpitalnego i niezwiązanego z długotrwałą inną chorobą zapalenia płuc, na które rocznie zapada 5,6 miliona Amerykanów, porównywały terapię tygecykliną i lewofloksacyną. Badania objęły 846 pacjentów, wyleczenie uzyskano u 89,7% pacjentów otrzymujących tygecyklinę w porównaniu z 86,3% leczonych lewofloksacyną. Powszechnie występujące działania niepożądane terapii w postaci nudności, wymiotów oraz bólu w jamie brzusznej wystąpiły po zastosowaniu tygecykliny odpowiednio w 24,3%, 16,0% oraz 5,7% przypadków. Przy terapii lewofloksacyną procent tych działań był bardzo zbliżony [20].

Wszystkie badania kliniczne potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tygecykliny

Tabela 5. Koszt terapii (w USD) tygecykliną w porównaniu z wybranymi lekami przeciwbakteryjnymi w terapii 7- i 10-dniowej

| Lek/Dawka | Koszt terapii w USD | |
|--|---------------------|---------|
| | 7 dni | 10 dni |
| Metronidazol 500 mg <i>iv.</i> * co 6h | 43,68 | 62,40 |
| Wankomycyna 1g <i>iv.</i> co 12h | 71,26 | 101,80 |
| Lewofloksacyna 500 mg <i>iv.</i> co 24h | 108,99 | 155,70 |
| Lewofloksacyna 750 mg <i>iv.</i> co 24h | 121,10 | 173,00 |
| Ertapenem 1g <i>iv.</i> co 24 h | 285,88 | 408,40 |
| Ampicylina/Sulbaktam 3g <i>iv.</i> co 6 h | 303,80 | 434,00 |
| Piperacylina/Tazobactam 3,375 g <i>iv.</i> co 6 h | 378,84 | 541,12 |
| Imipenem/Cilastatyna 500 mg <i>iv.</i> co 6 h | 539,56 | 770,80 |
| Aztreonam 2 g <i>iv.</i> co 12 h | 569,94 | 814,20 |
| Tygecyklina 1x100 mg, następnie 50 mg <i>iv.</i> co 12 h | 636,37 | 890,92 |
| Linezolid 600 mg <i>o.</i> * co 12 h | 701,96 | 1002,80 |
| Linezolid 600 mg <i>iv.</i> co 12 h | 931,14 | 1330,20 |
| Daptomycyna 4 mg/kg <i>iv.</i> co 24 h | 970,97 | 1387,10 |

**iv.* dożylnie
**o.* doustnie

w terapii zarówno powikłanych zakażeń brzusznych, zakażeń skóry i tkanek miękkich jak i zapalenia płuc.

Koszt terapii

Tabela 5 przedstawia koszty terapii (w kolejności od najtańszego do najdroższego wariantu) tygecykliną w porównaniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi dla terapii trwającej 7 i 10 dni [14].

Najdroższym spośród powszechnie stosowanych leków przeciwbakteryjnych jest daptomycyna, natomiast najtańszym metronidazol i wankomycyna. Koszt 10-dniowej terapii tygecykliną jest niższy o około 490 USD niż daptomycyną i o około 440 USD niż przy zastosowaniu linezolidu, ale wyższy o około 120, 450 czy 350 USD niż terapia odpowiednio imipenemem z cilastatyną, ampicyliną z sulbaktamem czy piperacyliną z tazobaktamem. Koszt monoterapii tygecykliną jest też wyższy aż o ponad 600 USD niż terapia lewofloksacyną z metronidazolem.

Podsumowanie

Tygecyklina jest pierwszym dostępnym związkiem z nowej klasy antybiotyków zwanych glicylocyklinami stosowanym w monoterapii trudnych infekcji bakteryjnych w szczególności powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych, a także zapalenia płuc i szpiku. Okazała się aktywna *in vitro* wobec wielu antybiotykoopornych bakterii takich jak penicylino-oporny *Streptococcus pneumoniae*, wankomycyno-oporny *Enterococcus* czy metacylinooporny *Staphylococcus aureus* (MRSA). Jest lekiem skutecznym, prezentującym podobną kliniczną skuteczność

jak dotychczas stosowane terapie przy użyciu wankomycyny z aztreonamem czy imipenemu z cilastatyną. Występujące, najczęściej przemijające, działania niepożądane, takie jak nudności, wymioty czy biegunka nie są poważne i nie powodują konieczności przerywania terapii.

Przyjęto: 2009.01.02 · Zaakceptowano: 2009.01.22

Piśmiennictwo

- Levin A.S., Oliveira M.S.: The challenge of multidrug resistance: the treatment of Gram-negative rod infections. *SHOCK*, 2008, 30; Suppl. 1, 30-33.
- Townsend M.L., Pond M.W., Drew R.H.: Tigecycline: a new glycylocycline antimicrobial. *Intern. J. of Clin. Pract.* 2006, 60 (12), 1662-1672.
- Zhanel G.G., Karlowsky J.A., Rubinstein E. i wsp.: Tigecycline: a novel glycylocycline antibiotic. Expert review of anti-infective therapy. 2006, 4 (1), 9-25.
- Hoban D.J., Bouchillon S.K., Johnson B.M. i wsp.: *In vitro* activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global tigecycline evaluation and surveillance trial. (Test Program, 2004). *Diagn. Microbiol. & Infect. Disease* 2005, 52 (3), 215-227.
- Dean C.R., Visalli M.A., Projan S.J. i wsp.: Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. 2003, *Antimicrob Agents Chemother.* 2003, 47, 972-978.
- Wallace R.J. Jr, Brown-Eliot B.A., Crist C.J. i wsp.: Comparison in the *in vitro* activity of the glycylocycline tigecycline (formely GAR-936) with those of tetracycline, minocycline and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46, 3164-3167.
- Pankey G.A.: Tigecycline. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, 56; 470-480.]
- Tigecycline, present and future. *The Biomedical Scientist*: 2006, 1064-1068.
- Tigecycline. European Medicines Agency (EMA H/C/644) 2006, 1-32. (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tygacil/tygacil.htm> - stan z 15.11.2008)
- Muriladhran G., Micalizzi M., Speth J. i wsp.: Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, 49 (1), 220-229)
- Le T.N.: National PBM Drug Monograph. 2006 Aug;1-13. (www.pbm.va.gov - stan z 15.11.2008)
- Greer N.D.: Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylocycline class of antibiotics. *Proc. (Bayl Univ. Med. Cent.)* 2006, 19, 155-161.
- Drug and Health Products – Tygacil, Summary Basis of Decision (SBD) Wyeth, Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/sbd> - stan z 15.11.2008)
- Greer N.D.: Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylocycline class of antibiotics. *Proc. Bayl. Univ. Med. Cent.* 2006, 19, 1455-1461.
- Decyzja Komisji Wspólnot Europejskich z dnia 24.04.2006, przysługująca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi Tygacil – Tygecyklina.
- Eblis-Grosse E.J., Babinchak T., Dartois N. i wsp.: 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. *CID* 2005, 41, 341-353.
- Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. i wsp.: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infection. *Clin. Infect. Dis.* 2005, 41, 1373-1406.
- Dartois N., Goud-Paquet M., Eblis-Grosse E.J. i wsp.: Tigecycline vs imipenem/cilastatin for treatment of complicated intra-abdominal infections. In: Programs and Abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Waszyngton, 2004.
- Babinchak T., Eblis-Grosse E., Artois N. i wsp.: "The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: Analysis of pooled clinical trial data. *CID* 2005, 41, 354-367.
- Wyeth (WYE) Release: New Data Examines TYGACIL (tigecycline) in patients with Community-Acquired Pneumoniae (<http://www.lifescience-online.com/Wyeth> - stan z 15.11.2008)
- Ulotka firmy Wyeth Pharmaceutical Inc., Philadelphia 19101, dotycząca Tygacilu (tygecykliny) do iniekcji.