

# KOMENTÁŘ KE ČLÁNKU GLYCYLCYKLINY – NOVÁ SKUPINA ANTIBIOTIK

Jiří Beneš

Infekční klinika 3. LF UK, FN Na Bulovce, Praha

Klin Farmakol Farm 2008; 22(3): 116–117

Článek předkládá čtenářům většinu dostupných dat o glycylycyklinech, respektive o prvním a dosud jediném zástupci této skupiny antibiotik, který byl uveden na světový trh a je nyní registrován i v ČR. Popis vlastností nového antibiotika, včetně schválených indikací, však ještě nemusí být dostatečným návodem pro praktické používání. Dovoluji si proto připojit několik doplňujících úvah o tomto přípravku.

## Doporučené dávkování

Tigecyklin se vyznačuje velmi dlouhým biologickým poločasem. Nabízí se otázka, proč výrobce doporučuje podávat toto antibiotikum ve schématu 50 mg po 12 hodinách, když biologický poločas v průběhu léčby se pohybuje kolem 37 hodin. Stejně účinné a přitom pohodlnější by bylo dávkování 100 mg jednou denně nebo dokonce i 200 mg obden.

Vysvětlením tohoto léčebného schématu by mohla být snaha výrobce o omezení nežádoucích účinků. U pacientů léčených tigecyklinem se vyskytovala reverzibilní nauzea ve 20 % a zvracení ve 14 % případů (1). Je pravděpodobné, že rozložením celkové denní dávky do dvou dílčích dávek se zvýší snášenlivost přípravku. Toto řešení je podobné jako u jiného tetracyklinového antibiotika – doxycyklinu. Doxycyklin se kvůli lepší snášenlivosti obvykle doporučuje užívat ve schématu 100 mg po 12 hodinách, ačkoli jeho biologický poločas se pohybuje kolem 20 hodin. Z hlediska účinnosti léčby je však jedno, jestli pacient pozře určenou denní dávku najednou nebo rozděleně.

Zdá se tedy, že při podávání tigecyklinu případné nedodržení doporučených intervalů mezi dávkami nebude mít vliv na účinnost léčby (to je zásadní rozdíl proti beta-laktamovým antibiotikům).

## Nasycovací terapie

Podle rozdílů v dosažených hodnotách  $c_{max}$  a  $T_{1/2}$  při jednorázovém a opakovaném podání (viz komentovaný článek, tabulka 1) lze vyvodit, že antibiotikum se v organismu významně kumuluje, přičemž existují značné interindividuální rozdíly.

Jestliže se antibiotikum v organismu kumuluje, pak by bylo logické doporučit na počátku léčby vyšší dávkování, aby co nejdříve došlo k nasycení tkání a tedy dosažení plného antibakteriálního účinku.

Jako příklad takového postupu je možné uvést glykopeptidové antibiotikum teikoplanin, jehož biologický poločas dosahuje 33–70 hodin. U teikoplaninu se podávají první 3 dávky v dvanáctihodinových intervalech a teprve poté se přechází na standardní dávkování jednou denně.

U tigecyklinu doporučuje výrobce zahájit terapii dávkou 100 mg a pak již pokračovat v režimu 2x 50 mg. Podle studie, která se touto problematikou zabývala (2), bylo rovnovážné koncentrace (a tedy plného účinku antibiotika) dosaženo až za 3–4 dny léčby. Důvodem pro nepodání nasycovací léčby je nejspíše – stejně jako v předchozím případě – riziko nežádoucích účinků. Podle údajů uvedených v Drugs (1) byl nejvyšší výskyt nauzey a zvracení zaznamenán v 1. a 2. dnu podávání léčby. Zvyšování dávek antibiotika na počátku léčby tedy není možné. Je však zřejmé, že antibakteriální efekt tigecyklinu bude mít relativně pomalý nástup.

## Doporučené indikace

Tigecyklin je na základě výsledků dvou velkých srovnávacích klinických studií registrován pro léčbu komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání a pro léčbu komplikovaných intraabdominálních infekcí. V prvním případě (3) byl jako komparátor použit vankomycin v kombinaci s aztreonamem. Obě tato antibiotika jsou baktericidní, mají však solidní průnik jen do dobře prokrvených tkání a nedostávají se do buněk. U infekcí kůže a měkkých tkání tato antibiotika proto nemusejí být dostatečně účinná, naopak tigecyklin má výhodu v lepší schopnosti proniknout do ložiska infekce.

Ve druhé studii, která se zabývala léčbou komplikovaných břišních infekcí, byl komparátorem imipenem/cilastatin (4). Imipenem patří k neúčinnějším známým antibiotikům, stejně jako vankomycin nebo aztreonam má však omezený průnik do hůře prokrvených tkání, do abscesů a do chronických ložisek infekce. Tigecyklin v této studii prokázal srovnatelné výsledky léčby, je však třeba dodat, že se jednalo o chirurgické pacienty, u nichž hlavním terapeutickým opatřením byla operace. Polovinu případů v obou srovnávaných ramenech tvořila komplikovaná apendicitida, druhou nejčastější diagnózou byla komplikovaná cholecystitida.

Z výsledků obou studií je možné dovodit, že tigecyklin bude vhodný zejména v léčbě lehčích a středně těžkých infekcí. U infekcí, které jsou závažné a představují bezprostřední ohrožení života, zůstávají lékem volby beta-laktamová antibiotika, glykopeptidy a aminoglykosidy. To potvrzuje i rozbor nežádoucích účinků při podávání tigecyklinu: při léčbě tigecyklinem docházelo významně častěji k rozvoji sepse nebo septického šoku než při použití komparátorů (1,5 % vs. 0,5 %, hodnota  $p$  neuvedena) (1). Shodná informace je zmíněna i v textu SPC (bod 4.8). Tigecyklin tedy není vhodný pro léčbu septických pacientů, ani pro situace, kde je reálné nebezpečí, že se sepsa vznikne.

## Riziko vzniku rezistence

Molekula tigecyklinu je oproti běžným tetracyklinovým antibiotikům relativně dobře chráněna před dvěma nejčastějšími mechanismy rezistence (ochrana ribozomu a efflux). Přesto je možné očekávat, že při soustavném podávání se rezistence na toto antibiotikum objeví brzy. Tento předpoklad vychází z kombinace dvou faktorů: předně, tigecyklin se vylučuje na povrch sliznic a zejména do střeva, kde působí na přítomnou mikroflóru. Za druhé, jeho dlouhý biologický poločas způsobí, že i po skončení léčby budou na těchto sliznicích po řadu dní přetrvávat subinhibiční koncentrace antibiotika. O tom, že taková situace velmi podporuje adaptaci mikrobů, lze soudit na základě analogie s azitromycinem, který má podobnou farmakokinetiku. Tigecyklin tedy není vhodný pro opakované nebo plošné podávání.

## Využití tigecyklinu v praxi

Hlavní předností tohoto antibiotika je široké spektrum mikrobů, na které působí, účinek i na rezistentní kmeny bakterií a vynikající průnik do tkání i do buněk. Tigecyklin se nejlépe uplatní u subakutních a chronických infekcí, které probíhají v hůře prokrvené tkáni, případně i u infekcí, které jsou spojeny s tvorbou biofilmu.

Kromě infekcí kůže, měkkých tkání a případně i nitrobřišních infekcí určitě představují vhodnou indikaci také pneumonie. Zejména to platí v případech, kdy neznáme etiologii a jako možné agens přicházejí v úvahu i multirezistentní bakterie. Průnik tigecyklinu

do plicní tkáně je velmi dobrý (1) a spektrum účinku, zahrnující grampozitivní i gramnegativní bakterie, mykoplasmata a chlamydie, v této situaci zcela vyhovuje.

Analogicky by tigecyklin mohl být užitečný v terapii pohlavně přenosných infekcí, zvláště v případech, kdy se léčba podává empiricky a v dané lokalitě se vyskytují multirezistentní gonokoky.

Jednou z perspektivních indikací pro podání tigecyklinu by mohly být rovněž infekce vyvolané *Helicobacter pylori*. U tohoto mikroba byl v poslední době zaznamenán znepokojivý nárůst rezistence k metronidazolu i dalším antibiotikům a právě tigecyklin vzhledem k výbornému průniku do tkání se jeví

jako dobrá záchranná terapie. Na překážku ovšem je poměrně vysoká cena tohoto léku a také absence orální formy.

Tigecyklin nepochybně představuje významný přínos pro naši současnou antibiotickou výstavu. Čím důsledněji budeme uplatňovat pravidla racionální preskripce, tím déle uchováme tomuto antibiotiku

jeho účinnost a budeme moci využívat výhod, které nám poskytuje.

**doc. MUDr. Jiří Beneš, CSc.**

Infekční klinika 3. LF UK, FN Na Bulovce  
Budínova 2, 180 81 Praha 8  
e-mail: benes.infekce@seznam.cz

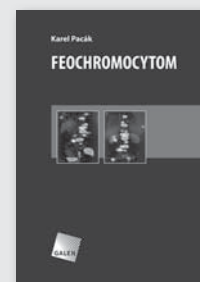
#### Literatura

1. Frampton JE, Curran MP. Tigecycline. *Drugs* 2005; 65(18): 2623–2635.
2. Owen JS, Darling IM, Troy SM, et al. Noncompartmental pharmacokinetics of tigecycline in patients with complicated skin and skin structure infections. 44th ICAAC, Washington, USA, 2004. Abstract No A-11.
3. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, et al. 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-azithromycin. *Clin Infect Dis* 2005; 41(Suppl 5): S341–S353.
4. Babinchak T, Ellis-Grosse EJ, Dartois N, et al. 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–S366.

## Feochromocytom / Karel Pacák

Feochromocytomy jsou vzácné, ale zrádné nádory dřeně nadledvin, které produkují katecholaminy způsobující vysoký krevní tlak, palpitace, arytmie, hyperglykémii, hypertriacylglycerolemii aj. Příznaky feochromocytomu mohou být různé: nádor může napodobovat velké množství onemocnění, což často ústí v chybnou diagnózu. Pokud nejsou tyto nádory rozpoznány nebo správně léčeny, končí téměř vždy fatálně. Diagnostika feochromocytomu není však honbou za vzácným onemocněním, ale za poznáním příčiny hypertenze; ta může nemocného zahubit, není-li včas odhalena. Je-li však správně klasifikována, dává pak naději na plné vyléčení. Publikace zkušených autorů je příspěvkem ke správné a pohoťové diagnostice tohoto závažného onemocnění, která je základní podmínkou pro účinnou léčbu, většinou pomocí chirurgické resekce.

Praha: Galén, 2008, 177 s., první vydání, 155×225 mm, vázané, barevné, 490 Kč  
Kontakt: Galén, spol. s r. o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 170,  
e-mail: objednavky@galen.cz, www.galen.cz



## Nemoci močového / Tomáš Hanuš, Květoslav Novák et al.

Monografie se věnuje všem onemocněním močového počínaje vývojovými anomáliemi typu megaureter, vezikoureterální reflux, ureterokéla, nadpočetné či ektopické močovody přes ureterolitiázu, traumatické (zejména iatrogenní) ureterální léze, postižení ureterů retroperitoneální fibrózou až po nádorové onemocnění močového.

Každá nozologická jednotka je zpracována z hlediska epidemiologie, symptomatologie, diagnostiky a léčby. Publikace je doplněna schémata spolu s radiodiagnostickou dokumentací a klinickými kazuistikami. Úvodní kapitoly se zabývají anatomí močového a retroperitonea, fyziologií ureteru a diagnostickými metodami zaměřenými na močovod včetně rtg, radionuklidových, urodynamických a histopatologických metod. Za každou kapitolou následuje literární přehled k dané problematice.

Monografie je určena nejen pro urology a dětské urology, ale i pro chirurgy, dětské chirurgy, cévní chirurgy, gynekology, pediatri, nefrology, radiology a praktické lékaře.

Praha: Galén, 2008, 170 s., první vydání, 195×280 mm, vázané, barevné, 700 Kč,  
Kontakt: Galén, spol. s r. o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 170,  
e-mail: objednavky@galen.cz, www.galen.cz

