

GLYCYLCYKLINY – NOVÁ SKUPINA ANTIBIOTIK

Vladimíra Vojtová, Karel Urbánek

Ústav farmakologie LF UP v Olomouci

Glycylcykliny jsou novou skupinou antibiotik odvozených od minocyklinu. Tato tetracyklinová analoga jsou specificky syntetizována tak, aby překonala mechanismy tetracyklinové rezistence, zejména eflux a změnu ribozomu. V současné době je jediným glycylcyklinovým antibiotikem zavedeným v klinické praxi tigecyklin.

Tigecyklin je širokospektré bakteriostatické parenterálně aplikované antibiotikum účinné proti grampozitivním, gramnegativním a anaerobním patogenům včetně multirezistentních kmenů. Nemá účinnost proti pseudomonádám a proteům. Podává se pomalou intravenózní infuzí v nasycovací dávce 100 mg, následované 50 mg každých 12 hodin. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjem, nauzea a zvracení. Tigecyklin je registrován pro léčbu komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání a intraabdominálních infekcí.

Klíčová slova: glycylcykliny, tigecyklin, antibiotika.

GLYCYLCYCLINES – A NEW CLASS OF ANTIBIOTICS

Glycylcyclines are a new class of antibiotics derived from minocycline. These tetracycline analogues are specifically designed to overcome mechanisms of tetracycline resistance, namely resistance mediated by acquired efflux pumps and/or ribosomal protection. Presently, tigecycline is the only glycylcycline antibiotic for clinical use.

Tigecycline is a broad-spectrum bacteriostatic parenteral agent active against many Gram-positive bacteria, Gram-negative bacteria and anaerobes, including activity against multidrug-resistant strains. It has no activity against *Pseudomonas* spp. or *Proteus* spp. It is given by slow intravenous infusion – single dose of 100 mg is given first, followed by 50 mg every twelve hours. The most common side effects of tigecycline are diarrhea, nausea and vomiting. The drug is licenced for the treatment of complicated skin and soft tissue as well as intra-abdominal infections.

Key words: glycylcyclines, tigecycline, antibiotics.

Klin Farmakol Farm 2008; 22(3): 113–115

Glycylcykliny jsou novou skupinou antibiotik odvozenou od tetracyklinů (1, 2, 3). Prvním a zatím jediným antibiotikem z této skupiny zavedeným do klinické praxe je **tigecyklin**.

Historie tetracyklinových antibiotik začala v laboratořích společnosti Lederle v Pearl River ve státě New York, kde Benjamin Duggar objevil mikroorganismus nazvaný *Streptomyces aureofaciens*, který produkuje antibiotikum aureomycin, později známé pod názvem chlortetracyklin. Chlortetracyklin byl zaveden do klinické praxe v roce 1948 (4). Od té doby bylo do běžného používání zavedeno několik dalších tetracyklinových antibiotik, jako jsou tetracyklin a oxytetracyklin. Dnes jsou však preferovány především látky II. generace – minocyklin a především doxycyklin, vyznačující se nejvýhodnějšími farmakokinetickými vlastnostmi.

Cílem dalšího výzkumu bylo získat antibiotikum, které by bylo schopné odolat nejčastějším mechanismům bakteriální rezistence vůči tetracyklinům a které by zároveň mělo ještě širší spektrum antibakteriálního účinku, zahrnující i původně primárně rezistentní mikroorganismy.

Na počátku vývoje glycylcyklinů byla snaha najít vhodnou chemickou skupinu k substituci pozice C-9 na základní tetracyklinové molekule. Takto vytvořené molekuly však měly pouze zachované původní antibakteriální spektrum tetracyklinů, přičemž sice byly o něco méně ovlivňovány mechanismy tetracyklinové

rezistence, avšak celkově se významně nelišily od ostatních tetracyklinů (5).

Až substitucí t-butylglycylamido skupiny na pozici C-9 minocyklinu vzniká tigecyklin – první představitel nové skupiny glycylcyklinů. Tigecyklin je schopen odolat bakteriálními mechanismy rezistence vůči tetracyklinům (bakteriální eflux a změna vazebného místa na ribozomu) a má – ve srovnání s tetracyklinovými antibiotiky – rozšířené spektrum účinnosti, zahrnující i multirezistentní kmeny (2, 5, 6).

Tigecyklin (Tygacil®, Wyeth) byl zaregistrován v Evropské unii, tzn. i v České republice v roce 2006. Jedná se o širokospektré antibiotikum, které představuje novou možnost terapie polymikrobních infekcí způsobených i multirezistentními kmeny bakterií. V současném období, kdy farmaceutický výzkum přináší do klinické praxe jen málo nových nebo ales-

poň zásadně modifikovaných molekul antibiotik a kdy současně narůstá výskyt multirezistentních bakterií (6, 7, 8), je tigecyklin vítanou výjimkou.

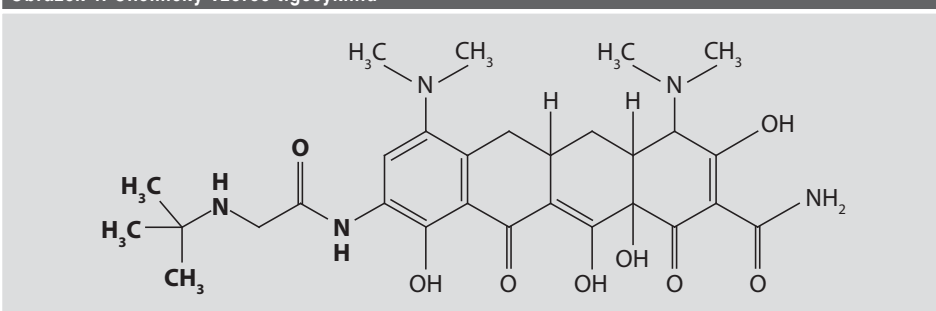
Chemická struktura

Tigecyklin je chemicky 9-t-butylglycylamido derivát minocyklinu (obrázek 1). Jeho chemický sumární vzorec $C_{29}H_{39}N_5O_8$ a molekulární hmotnost 585,65. Substituce na pozici 9 minocyklinu vytváří prostorovou zábranu pro uplatnění mechanismů rezistence na tetracyklinová antibiotika (3) a je zřejmě také zodpovědná za rozšířené spektrum účinnosti.

Mechanismus účinku a farmakodynamika

Tigecyklin patří mezi antibiotika, která inhibují proteosyntézu (9, 10). Blokuje translaci proteinu

Obrázek 1. Chemický vzorec tigecyklinu



v bakteriích vazbou na ribozomální podjednotce 30S a blokuje vstup molekul aminoacyl-tRNA do A místa ribozomu. To zabrání inkorporaci aminokyselinových zbytků do prodlužujících se peptidových řetězců.

Tigecyklin má na většinu bakterií bakteriostatický účinek, na některé kmeny působí i baktericidně, například na *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* (1). Pro podrobné posouzení, zda tigecyklin vykazuje převážně bakteriostatický nebo baktericidní účinek, bude zapotřebí získat více dat z klinického používání antibiotika.

In vivo bylo prokázáno, že tigecyklin má výrazný postantibiotický efekt, zejména na kmeny *S. pneumoniae* (až 9 hodin) a také na *E. coli* a další gramnegativní bakterie (2–5 hodin) (6, 7, 9).

Antimikrobiální spektrum

Tigecyklin je širokospektré antibiotikum účinné na celou řadu klinicky významných bakterií. Ve svém spektru zahrnuje bakterie grampozitivní, gramnegativní, anaerobní i atypické včetně některých multirezistentních kmenů (3, 5, 9). Antibakteriální aktivita tigecyklinu zahrnuje účinnost na penicilin rezistentní *Streptococcus pneumoniae*, na kmeny *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli* včetně těch, které produkují širokospektré betalaktamázy (ESBL) a také kmeny methicilin rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA) i vankomycin rezistentní *Enterococcus spp.* (VRE) (5, 6, 11).

Z gramnegativních bakterií vykazuje nižší citlivost *Pseudomonas aeruginosa* (5, 6, 7), *Proteus mirabilis* (6), *Burkholderia cepacia* (5, 6), *Stenotrophomonas maltophilia* (5, 6). Tigecyklin vykazuje také nižší účinnost na *Ureaplasma urealyticum* (6, 7). Toto antibiotikum může naopak být variantou terapie infekcí způsobených *Acinetobacter baumannii* včetně multirezistentních kmenů, i když zde je třeba předem zjistit citlivost in vitro (2, 12).

Rezistence

Chemická struktura tigecyklinu umožňuje překonávat oba dva hlavní mechanismy rezistence na tetracyklinová antibiotika – bakteriální efflux a změnu vazebného místa na ribozomu (1, 5, 6, 13).

Tigecyklin se váže na 30S podjednotku ribosomu 5x silněji než minocyklin nebo tetracyklin (13). Pravděpodobně proto mikroorganismy rezistentní na tetracyklin nemohou tuto vazbu narušit, tzn. účinnost antibiotika není ovlivněna změnou vazebného místa na ribozomu. Bakteriální efflux není tigecyklinem indukován nebo tento mechanismus není schopen transportovat tigecyklin ven z buňky (13). Mezi tigecyklinem a jinými skupinami antibiotik nebyla zatím pozorována zkřížená rezistence (6). S širším používáním se však dá vznik rezistence mikrobu k tigecyklinu očekávat (14).

Farmakokinetika

Tigecyklin je k dispozici ve formě 50 mg prášku pro přípravu infuzního roztoku. K přípravě infuzního roztoku je možné použít injekční roztok 0,9% chloridu sodného nebo injekční roztok 5% glukózy (15). Podává se intravenózně ve 30 až 60 minutové infuzi.

Tigecyklin se váže na proteiny plazmy od 71 % do 89 % (6). Farmakokinetické studie prokázaly rychlou distribuci do tkání.

Méně než 20 % tigecyklinu je před eliminací metabolizováno na glukuronid, jeho epimer a N-acetyl metabolit tigecyklinu.

Významnou vlastností tigecyklinu je jeho velmi dlouhý eliminační poločas – po jednorázovém podání je kolem 20 hodin a po opakovaném podání dosahuje v závislosti na dávce 37–66 hodin. To se odráží v dávkování jednou za 12 hodin a diskutuje se i o možném prodloužení dávkových intervalů po několikadenním nasycovacím období.

In vitro studie prokázaly, že tigecyklin není metabolizován cytochromem P-450 ani neinhibuje žádnou z následujících izoform: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 (6, 14).

Primárně se tigecyklin vylučuje žlučí do stolice v nezměněné formě a z malé části ve formě metabolitů. Glukuronidace a renální exkrece jsou sekundárními eliminačními cestami (6).

Farmakokinetika tigecyklinu se vyznačuje velkým distribučním objemem V_d 7–17 L/kg (9), velmi dobrým průnikem do tkání a poměrně dlouhým biologickým poločasem (tabulka 1).

Farmakokinetické parametry tigecyklinu nejsou závislé na věku a pohlaví pacienta, na příjmu potravy ani na funkci ledvin, a proto není potřeba v těchto případech upravovat dávkování (5, 7).

Indikace

Tigecyklin je zatím dle zaregistrovaných indikací určen k terapii komplikovaných infekcí kůže a měk-

kých tkání a komplikovaných intraabdominálních infekcí (17, 18). V léčbě komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání byly provedeny dvě rozhodující studie fáze III klinického hodnocení (18), ve kterých byl tigecyklin porovnáván s kombinací vankomycin/aztreonam u dospělých pacientů s infekcí kůže a podkoží nebo s podkožními abscesy. Studie byly jako většina studií této fáze typu „non-inferiority“ a tigecyklin v nich prokázal stejnou účinnost a bezpečnost jako uvedená kombinace antibiotik. Další dvě studie fáze III (17) porovnávaly účinnost a bezpečnost tigecyklinu a imipenem/cilastatinu u komplikovaných intraabdominálních infekcí – především komplikované apendicitidy, cholecystitidy, abdominálních abscesů a perforací střeva, I zde byla prokázána non-inferiorita tigecyklinu v porovnání s komparační terapií.

Vzhledem ke spektru účinnosti se jeví jako perspektivní jeho použití i k terapii pneumonií, ať už komunitních či nemocničních.

Tigecyklin představuje alternativu betalaktamových antibiotik a fluorochinolonů pro iniciační empirickou terapii závažných a komplikovaných bakteriálních infekcí nebo jako iniciační terapie tam, kde je potřebný dobrý průnik do tkání a kde se předpokládá výskyt multirezistentních kmenů (7, 16, 19). Doposud však chybí dostatek údajů o použití u kriticky nemocných pacientů, a tudíž by v této skupině tigecyklin neměl být lékem první volby (14).

Tigecyklin je vhodnou alternativou pro pacienty s alergií na betalaktamová antibiotika (7).

Dávkování

Tigecyklin je určen k použití u pacientů starších 18 let. Doporučuje se podat v iniciační dávce 100 mg a poté aplikovat 50 mg každých 12 hodin po dobu 5 až 14 dní. Podává se intravenózně ve 30 až 60 minut trvající infuzi.

Dávkování není nutno upravovat u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater. U pacientů

Tabulka 1. Farmakokinetika tigecyklinu (15)

Dávka mg	Farmakokinetické parametry po jednorázovém podání				
	C_{max}^a μg/mL	V_{ss}^b L/kg	AUC ^b μg h/mL	CL _T L/h/kg	$T_{1/2}$ h
50	0,38 ± 0,06	6,5 ± 2,0	2,56 ± 0,53	0,28 ± 0,04	18 ± 3,6
100	0,93 ± 0,22	7,5 ± 0,77	4,87 ± 1,41	0,30 ± 0,08	22 ± 10
Dávka mg	Farmakokinetické parametry po opakované aplikaci každých 12 h				
	C_{max}^a μg/mL	V_{ss} L/kg	AUC ^b μg h/mL	CL _T L/h/kg	$T_{1/2}$ h
50	0,62 ± 0,09	7,2 ± 0,50	3,07 ± 0,38	0,20 ± 0,02	37 ± 12
100	1,17 ± 0,18	9,1 ± 2,91	4,98 ± 0,93	0,24 ± 0,05	66 ± 23

Vysvětlivky:

^a koncentrace 1 hodinu po infuzi

^b AUC od času 0 do nekonečna pro jednorázové podání a 12 hodin do steady state pro opakované dávkování

C_{max} maximální koncentrace

V_{ss} distribuční objem v ustáleném stavu

AUC plocha pod křivkou

CL_T celková clearance tigecyklinu

$T_{1/2}$ biologický poločas

s těžkým jaterním poškozením (Child Pugh C) se dávka upravuje na 25 mg po 12 hodinách.

Není nutno upravovat dávkování u pacientů s renální insuficiencí nebo u pacientů na hemodialýze (1).

Nežádoucí účinky

Tigecyklin je celkově dobře snášen. Nausea, vomitus a průjem byly nejčastějšími nežádoucími účinky v rámci registračních studií. Většinou se jednalo o mírné nebo středně závažné nežádoucí reakce s nejčastějším výskytem během prvních dvou dnů léčby; pouze u 5 % pacientů bylo nutno léčbu přerušit (1, 15, 17, 18, 20). I další nežádoucí účinky jsou podobné teracyklinovým, především fotosenzibilizace a bolesti hlavy, a dále iritace v místě aplikace. Díky podobné chemické struktuře je pravděpodobný shodný účinek na růst kostí a zubů jako mají tetracykliny. Z tohoto důvodu je tigecyklin kontraindikován v těhotenství, u kojících matek a dětí. Předpokládá se, že alergie na tetracyklinová antibiotika může být zkřížená s glycylycylky, proto je v těchto případech doporučeno postupovat s maximální opatrností.

Interakce

Tigecyklin vykazuje velmi nízké riziko lékových interakcí. In vitro studie na mikrozómech lidských jater prokázaly, že tigecyklin neovlivňuje metabolismus léčiv zprostředkovaný následujícími izoformami cytochromu P 450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C19, 2D6 a 3A4 (15).

Při současném podání tigecyklinu a warfarinu zdravým dobrovolníkům se objevil pokles clearance warfarinu a zvýšení AUC. Mechanismus této interakce není dosud objasněn. Tato interakce může vést k prodloužení protrombinového času a aktivovaného

parciálního tromboplastinového času (aPTT), proto je nutné důkladně sledovat příslušné koagulační testy, pokud jsou současně podávána nepřímá antikoagulantia (19).

Závěr

Tigecyklin je širokospektré antibiotikum vhodné k iniciální empirické terapii zejména nozokomiálních polymikrobních infekcí, včetně těch způsobených multirezistentními kmeny (MRSA, VRE, ESBL). Jeho zavedení do klinické praxe může snížit selekční tlak dnes často používaných skupin antibiotik jako jsou

chinolony, karbapenemy a cefalosporiny (6). Je alternativou pro pacienty s alergií na betalaktamová antibiotika. Tigecyklin je schválen pro terapii komplikovaných nitrobršních infekcí a komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání.

Zpracováno s podporou výzkumného záměru MSM 6198959216

Mgr. Vladimíra Vojtová

Ústav farmakologie LF UP Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
e-mail: vojtova@wo.cz

Literatura

1. Frampton JE, Curran MP. Tigecycline. *Drugs* 2005; 65(18): 2623–2635.
2. Paterson DL. Clinical experience with recently approved antibiotics. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 486–490.
3. Noskin GA. Tigecycline: A new Glycylcycline for Treatment of Serious Infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S303–314
4. Levy SB. Antibiotický paradox. Jak se nesprávným používáním ruší jejich léčebná moc. Nakladatelství Academia, Středisko společných činností AV ČR, Praha 2007.
5. Garrison MW, Neumiller JJ, Setter SM. Tigecycline: An Investigational Glycylcycline Antimicrobial with Activity Against Resistant Gram-Positive Organisms. *Clin Ther* 2005; 27(21): 12–22.
6. Townsend ML, Pound MW, Drew RH. Tigecycline: a new glycylcycline antimicrobial. *Int J Clin Pract*, December 2006; 60 (12): 1662–1672.
7. Fraise AP. Tigecycline: The answer to beta-lactam and fluoroquinolone resistance? *J Infect* 2006; 53: 293–300.
8. Wilcox MH. Tigecycline and the Need for a New Broad-Spectrum Antibiotic Class. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7(1): 69–80.
9. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Tigecycline. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S333–340.
10. Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 470–480.
11. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ. In vitro activity of tiegacycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 215–227.
12. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(1):128–131.
13. Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 185–192.
14. Slover CM, Rodvold KA, Danziger LH. Tigecycline: a novel broad-spectrum antimicrobial. *Ann Pharmacother*. 2007; 41(6): 965–972.
15. Souhrn údajů o přípravku SPC Tygacil, Wyeth.
16. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: A Critical Analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 518–524.
17. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. 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: S354–367.
18. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. 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. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S341–353.
19. Halstead DC, Abid J, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and Enterobacteriaceae collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *J Infect* 2007; 55(1): 49–57.
20. Stein GE. Safety of Newer Parenteral Antibiotics. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S293–302.

www.klinickafarmakologie.cz
www.solen.cz

archiv
na dobré
adrese