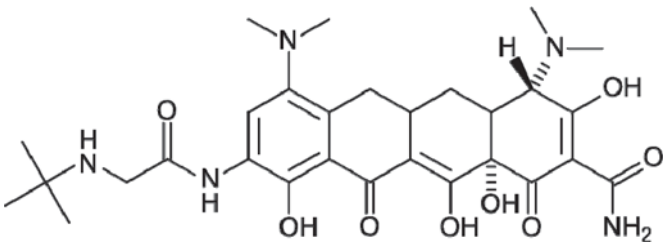
ยาน่ารู้

Tigecycline

ภราดร ช่วงชื่น ภ.บ.*



N-[(5aR,6aS,7S,9Z,10aS)-9-[amino(hydroxy)methylidene]-4,7-bis(dimethylamino)-1,10a,12-trihydroxy-8,10,11-trioxo-5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a,11-decahydrotetracen-2-yl]-2-(tert-butylamino)acetamide

ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 17 มิถุนายน ค.ศ. 2005

ข้อมูลทางเคมี (GAR-936)

สูตร	C29H39N5O8
มวลโมเลกุล	585.65 g/mol

เภสัชจลนศาสตร์

Protein binding	71 - 89%
Excretion	59% ทางน้ำดี, 33% ทางไต

Mean (CV%) Pharmacokinetic Parameters of Tigecycline

	Single Dose 100 mg (N=224)	**Multiple Dose 100 mg initially, followed by 50 mg every 12 hours (N=103)**
C_{max} (μg/mL) 30-minute infusion	1.45 (22%)	0.87 (27%)
C_{max} (μg/mL) 60-minute infusion	0.90 (30%)	0.63 (15%)
AUC (μg•h/mL)	5.19 (36%)	-

	Single Dose 100 mg (N=224)	Multiple Dose 100 mg initially, followed by 50 mg every 12 hours (N=103)
AUC_{0-24h} (μg•h/mL)	-	4.70 (36%)
C_{min} (μg/mL)	-	0.13 (59%)
$t_{1/2}$ (h)	27.1 (53%)	42.4 (83%)
CL (L/h)	21.8 (40%)	23.8 (33%)
CLr (mL/min)	38.0 (82%)	51.0 (58%)
Vss (L)	568 (43%)	639 (48%)
Distribution	500 - 700 L (7 - 9 L/kg)	

ตารางเปรียบเทียบความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อเมื่อให้ยาขนาดแรก 100 mg ที่ 4 ชั่วโมง

Tissue	n	Tigecycline Concentration	Compared With Serum Concentrations
Gallbladder	6	0.24-20.7 μg/g	38-fold
Lung	1	0.65-1.89 μg/g	8.6-fold
Colon	5	0.09-0.995 μg/g	2.1-fold
Synovial fluid	5	0.03-0.18 μg/g	0.58-fold
Bone	6	Below quantifiable limits to 0.27 μg/g	0.35-fold

Pregnancy category D

เภสัชวิทยา

เป็นยาในกลุ่ม glycylcyclines โครงสร้างคล้ายยา tetracycline ตำแหน่งที่ D-9 ทำหน้าที่เป็น broad spectrum antibiotic ออกฤทธิ์จับที่ 30S ribosome โดยจับมากกว่า 5 เท่าของยา tetracycline และมีฤทธิ์เป็น bacteriostatic ยานี้ไม่สามารถถูกขับออกโดย macrolide หรือ tetracycline efflux pumps จากเชื้อดื้อยา

ข้อบ่งชี้ในการใช้

ใช้ในผู้ป่วย complicated skin and skin structure infections (cSSSI) และ complicated intra-abdominal infections (cIAI) ออกฤทธิ์ต่อเชื้อ gram-positive bacteria, gram-negative bacteria และ anaerobes เช่นเชื้อดื้อยา methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) และ *Acinetobacter baumannii* ยานี้ไม่มีผลต่อเชื้อ *Pseudomonas spp.* หรือ

Proteus spp. โดยสามารถใช้รักษาการติดเชื้อที่ผิวหนังและ soft tissue

ขนาดยาที่ใช้

ยานี้มีในรูปแบบฉีด โดยให้ slow intravenous infusion (30 - 60 นาที) ครั้งแรกในขนาด 100 mg จากนั้นให้ขนาด 50 mg ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 - 14 วัน ผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง severe hepatic impairment ให้ขนาดยาแรก 100 mg จากนั้นให้ขนาดยา 25 mg ทุก 12 ชั่วโมง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง ไม่อนุญาตให้ใช้ในผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี

อาการข้างเคียงจากการใช้ยา

อาการข้างเคียงคล้ายกับยา tetracyclines คือ คลื่นไส้ (29.5%) อาเจียน (19.7%) และท้องเสีย (12.7%) ซึ่งพบในระดับน้อยถึงปานกลางในช่วง 2 วันแรกของการให้ยา อาจพบอาการเจ็บบวม ระคายเคียงบริเวณที่ฉีด อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นหรือลดลงได้

ประสิทธิภาพของยา

มีการศึกษาแบบ two randomized, double-blind, active-controlled, multinational, multicenter ในผู้ป่วย complicated skin and skin structure infections (cSSSI) จำนวน 1,116 ราย ได้รับยา Tigecycline 100 mg ขนาดแรกตามด้วย 50 mg ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 - 14 วัน และเปรียบเทียบกับได้รับยา Vancomycin 1 g IV ทุก 12 ชั่วโมง + Aztreonam 2 g IV ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 - 14 วัน พบว่า Cure rate เท่ากับ 86.5%(365/422) และ 88.6%(364/411) ตามลำดับ($P < 0.001$) แบ่งตามการวินิจฉัย Deep soft tissue infection 86.3% (227/263) และ 87.3% (226/259), Major abscesses 87.1% (101/116) และ 91.4% (106/116), Infected ulcers 80.0% (24/30) และ 82.6% (19/23), Burns 100% (9/9) และ 100% (9/9)

Cure rate แบ่งตามเชื้อที่พบ

Microorganism	Tigecycline	Vancomycin + Aztreonam
Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus (MSSA)	89.9% (125/139)	93.7% (118/126)
Methicillin-resistantStaphylococcus aureus (MRSA)	78.4% (29/37)	76.5% (26/34)
Streptococcus pyogenes	93.9% (31/33)	88.9% (24/27)
Escherichia coli	84.4% (27/32)	86.7% (26/30)
Bacteroides fragilis	75.0% (6/8)	80.0% (4/5)

การศึกษาแบบ two randomized, double-blind, active-controlled, multinational, multicenter ในผู้ป่วย complicated intra-abdominal infections (cIAI) จำนวน 1,642 ราย ได้รับยา Tigecycline 100 mg ขนาดแรกตามด้วย 50 mg ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 - 14 วัน และเปรียบเทียบกับการได้รับยา Imipenem/cilastatin 500/500 mg ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 - 14 วัน พบว่า Cure rate เท่ากับ 86.1%(441/512) และ 86.2%(442/513) ตามลำดับ(P < 0.0001) แบ่งตามการวินิจฉัย Complicated appendicitis 88.2% (232/263) และ 89.3% (234/262), Complicated cholecystitis 97.1% (67/69) และ 94.6% (70/74), Perforation of the intestines 74.5% (38/51) และ 72.5% (29/40), Intra-abdominal abscess 78.4% (40/51) และ 77.8% (35/45), Complicated diverticulitis 71.9% (23/32) และ 71.4% (30/42), Gastric and duodenal perforations 92.0% (23/25) และ 92.0% (23/25), Peritonitis 88.9% (16/18) และ 90.0% (18/20)

Cure rate แบ่งตามเชื้อที่พบ

Microorganism	**Tigecycline**	**Vancomycin + Aztreonam**
Escherichia coli	85.4% (281/329)	86.9% (298/343)
Klebsiella pneumoniae	88.5% (46/52)	88.3% (53/60),
Bacteroides fragilis	77.0% (67/87)	81.1% (60/74)

การศึกษา In vitro ของยา tigecycline เปรียบเทียบกับยาอื่นต่อเชื้อดื้อยา gram-positive และ gram-negative ใน TEST study ตั้งแต่ปี 2004 ถึง 2007

Antibacterial	**N**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**% S**	**% R**	**MIC rang**
MRSA						
Tigecycline	437	0.12	0.25	100	NA	0.03 - 0.5
Linezolid	437	2	2	100	NA	$\leq$ 0.5 - 4
Vancomycin	437	1	1	100	0	0.25 - 2
VR E. *faecium*						
Tigecycline	47	0.06	0.12	NA	NA	0.03-0.25
Linezolid	47	2	2	97.9	0	1 - 4
Vancomycin	47	$\geq$ 64	$\geq$ 64	0	100	32 - $\geq$ 64

Antibacterial	N	MIC_{50}	MIC_{90}	% S	% R	MIC rang
Imipenem-*R Acinetobacter*						
Tigecycline	104	0.5	2	NA	NA	0.12 - 8
Piperacillin-tazobactam	104	≥ 256	≥ 256	1.9	95.2	4 - ≥ 256
Cefepime	104	≥ 64	≥ 64	3.8	83.7	4 - ≥ 64
Imipenem	104	≥ 32	≥ 32	0	100	16 - ≥ 32
Levofloxacin	104	8	≥ 16	4.8	68.3	0.25-≥ 16
Amikacin	104	64	≥ 128	13.5	74	2 - ≥ 128
ESBL+ *K. pneumoniae*						
Tigecycline	280	0.5	2	93.6	1.8	0.12 - 8
Imipenem	280	0.5	1	99.5	0.5	<0.06-16
Levofloxacin	280	8	≥ 16	33.6	58.9	0.008-≥ 16
Amikacin	280	8	≥ 128	76.8	14.3	≤ 0.5-≥32
ESBL+ *E. coli*						
Tigecycline	194	0.25	0.5	100	0	0.06 - 2
Piperacillin-tazobactam	194	8	32	86.1	3.6	0.25 - ≥ 256
Imipenem	110	0.25	0.5	0.5	0	≥ 0.06 - 8
Amikacin	194	4	16	16	3.1	≤0.05-≥ 128

N = Number, MIC = Minimum Inhibitory Concentration, S = Suceptibility, R= Resistant

เนื่องจากมีการศึกษาใน in vitro พบว่ายา tigecycline มีประสิทธิภาพที่ดีต่อเชื้อดื้อยาแต่ยังมีข้อมูลน้อยทาง Clinic จึงมีการศึกษา retrospective เพื่อดูถึง clinical และ microbiological outcomes ในเชื้อดื้อยา Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii (MRAB) จำนวนผู้ป่วย 34 รายได้รับ tigecycline พบว่า 23 (63%) รายให้ผลที่ดีในการรักษา ตรวจไม่พบเชื้อจำนวน 10 ราย อัตราการตายโดยรวม 41% (14 ราย) มีจำนวน 9 รายเสียชีวิตโดย sepsis พบจำนวน 1 รายที่ดื้อต่อยานี้ ซึ่งอาจต้องรอข้อมูลทางการศึกษาที่มากกว่านี้

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ผู้ป่วยที่ได้รับยา Warfarin ควรติดตาม Prothrombin time

Incompatibilities

amphotericin B และ diazepam

การเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิ 20˚- 25˚C (68˚ - 77˚F) เมื่อผสมแล้วเก็บที่อุณหภูมิห้องได้ 24 ชั่วโมงและที่อุณหภูมิ 2˚ - 8˚C (36˚- 46˚F) ได้ 45 ชั่วโมง

เอกสารอ้างอิง

1. Available from: URL: http:// www.wyeth.com/hcp/tygacil/ (Accessed 18 Feb 2009)
2. Available from: URL: http://en. wikipedia. org/wiki/Tigecycline (Accessed 18 Feb 2009)
3. Flavia R., Patricia G., Bernardo R., et al. Rates of Antimicrobial Resistance in Latin America (2004-2007) and in vitro Activity of the Glycylcycline Tigecycline and of Other Antibiotics. Brazilian journal of infectious disease. Oct 2008; (12): 405-15.
4. Gordon NC., Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant Acinetobacter baumannii with tigecycline. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Jan 21, 2009.
5. Maria EP., Manuel EJ., Cristina P, et al. Activity of Tigecycline (GAR-936) against Acinetobacter baumannii Strains, Including Those Resistant to Imipenem. Antimicrobial agent and chemotherapy. Nov 2004; (48): 4479-81.