



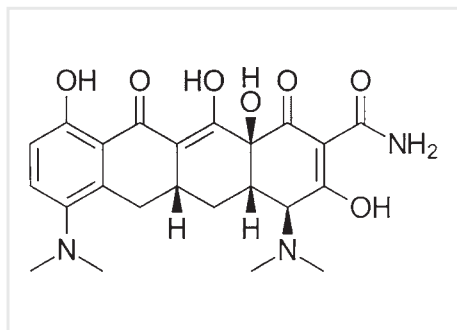
دانستنی‌هایی درباره تایگه سایکلین

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

هوشمندانهای را پیدا کنند که با استفاده از آنها بتوانند اثر انهدامی آنتی‌بیوتیک علیه خود را خنثی کنند. به عنوان مثال، باکتری‌ها خود را مجهز به پمپ‌های موسوم به efflux pomp کرده و آنها را در غشای سیتوپلاسمی خود مستقر و به طور انتخابی این آنتی‌بیوتیک‌ها را از سیتوپلاسم خود خارج و مانع از تغلیظ آنها در درون سیتوپلاسم خود می‌شوند. تاکتیک دیگری که باکتری‌ها برای مقابله با تتراسایکلین‌ها به کار می‌گیرند تولید پروتئینی به نام ribosomal resistance protein (RRP) است که ریبوزم باکتری را از اتصال به تتراسایکلین محافظت می‌کنند.

۱- آنتی‌بیوتیک‌های پرمصرف مثل پنی‌سیلین‌ها، ونکومایسین و تتراسایکلین‌ها در نهایت به علت پیدایش مقاومت در باکتری‌ها محکوم به خارج شدن از چرخه درمان هستند. به این جهت، کوشش برای به دست آوردن آنتی‌بیوتیک‌های جدید با نحوه عملکرد متفاوت برای مقابله با باکتری‌های چندگانه مقاوم (multidrug resis- tant) همیشه در صدر فعالیت‌ها بوده است. استفاده بیش از صد سال از تتراسایکلین‌ها برای درمان عفونت‌ها در انسان و حیوان و همچنین به عنوان growth promoter باعث شده که بیشتر باکتری‌ها توانایی استفاده از مکانیسم‌های



شکل ۱ - ساختار شیمیایی ماینوسایکلین

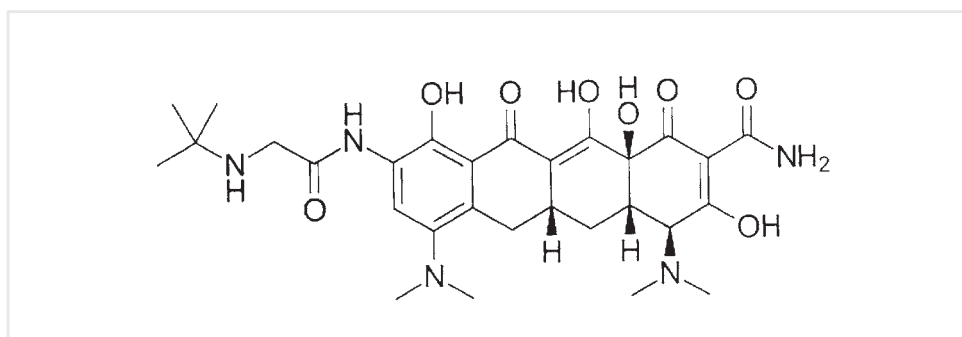
۴ - تایگهسایکلین ساختار شیمیایی شبیه به ماینوسایکلین دارد (شکل ۱ و ۲). این آنتی‌بیوتیک مشتق نیمه سنتتیک ماینوسایکلین است. تایگهسایکلین نیز مثل ماینوسایکلین به ساب‌یونیت 30S ریبوزوم باکتری‌ها متصل شده و از اتصال آمینوآسیل tRNA₅ به سایت A ریبوزوم (16 S rRNA) جلوگیری کرده و مانع ساخته شدن پپتید و رشد باکتری‌ها می‌شود. به‌طوری که از شکل (۱ و ۲) مشاهده می‌شود تفاوت عمده بین ساختار ماینوسایکلین

۲ - تایگهسایکلین (Tigecycline):

تایگهسایکلین تنها دارو از گروه داروهای گلاسیل‌سایکلین (glycylcycline class) است که مورد مصرف بالینی پیدا کرده است. این آنتی‌بیوتیک در سال ۲۰۰۵ توسط FDA برای درمان عفونت‌های مقاوم به چند دارو (multi-drug resistant infections) تأیید شده است.

۳ - استرپتوکوکوس نومونیای مقاوم به

پنی‌سیلین، استافیلوکوک‌های طلایی مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، استافیلوکوکوس اپی‌درمیدیس مقاوم به متی‌سیلین (MRSE) و انواع آنتروکوکوس مقاوم به ونکومایسین (VRE) به تایگهسایکلین حساس هستند. علاوه بر این‌ها، تعداد دیگری از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی نیز به تایگهسایکلین حساس بوده ولی انواع پروتئوس و سودوموناس به این آنتی‌بیوتیک حساس نمی‌باشند. تایگهسایکلین علیه بعضی از ارگانیسم‌های بی‌هوازی مثل باکترئید فراژیلیس، انواع پیتواستریپتوکوکوس و پروپیونی باکتریوم آکنز مؤثر می‌باشد.



شکل ۲ - ساختار شیمیایی تایگهسایکلین

(ribosomal protection) صورت می‌گیرد. گلاسیل‌سایکلین‌ها با هدف مقابله با این مکانیسم‌های مقاومت تولید شده‌اند. تایگه‌سایکلین اولین آنتی‌بیوتیک از این گروه است که در کلینیک مورد استفاده قرار گرفته است. این آنتی‌بیوتیک با تغییراتی در ساختار شیمیایی تتراسایکلین‌ها تولید شده که این تغییرات باعث شده که دارو علیه باکتری‌های مقاوم به تتراسایکلین مؤثر باشد. آنتی‌بیوتیک‌های گلاسیل مثل تتراسایکلین‌ها دارای یک ساختار چهارحلقه‌ای کاربوکسیلیک با استخلاف گروه N-آلکیل گلیسیل‌آمیدو در موقعیت D9 می‌باشند.

۸ - فارماکوکینتیکس تایگه‌سایکلین:

تایگه‌سایکلین از راه خوراکی جذب چندان ندارد و لذا فرم خوراکی ندارد. دارو از راه داخل وریدی تزریق می‌شود. برای به‌دست آوردن پارامترهای فارماکوکینتیک تایگه‌سایکلین، دارو از راه داخل وریدی تزریق و پارامترها اندازه‌گیری شده‌اند. تایگه‌سایکلین حدود ۷۱ تا ۸۹ درصد به پروتئین‌های خون متصل می‌شود و حجم توزیع آن ۷ تا ۹ لیتر برای هر کیلوگرم است. غلظت تایگه‌سایکلین در کیسه صفرا، ریه و کولون بیشتر از غلظت آن در خون است در حالی که غلظت آن در استخوان و مایع سینوویال کمتر از غلظت آن در خون می‌باشد. مقداری از این آنتی‌بیوتیک در بدن از طریق گلوکوکورونیداسیون متابولیزه می‌شود. قسمت عمده آن به‌صورت دست نخورده و مقداری نیز به‌صورت متابولیت از طریق صفرا و روده دفع شده و حدود ۲۰ درصد آن بدون تغییر از طریق ادرار

و تایگه‌سایکلین در وجود استخلاف یک گروه N-آلکیل - گلی‌سیل‌آمیدو (N و N- دی‌متیل‌گلی‌سیل‌آمیدو) در موقعیت D9 مولکول می‌باشد. اتصال تایگه‌سایکلین به ریبوزوم شبیه تتراسایکلین‌ها بوده ولی Orientation متفاوت داشته و میل ترکیبی آن ۵ برابر بیشتر از تتراسایکلین‌ها می‌باشد.

۵ - تغییر در مولکول تایگه‌سایکلین در مقایسه با سایر تتراسایکلین‌ها باعث گسترده‌تر شدن فعالیت ضدباکتری آن و کاهش توانایی باکتری‌ها برای مقاوم شدن به آن (در مقایسه با سایر تتراسایکلین‌ها) شده است.

۶ - ارگانسیم‌های گرم مثبت به مقاوم

شدن علیه آنتی‌بیوتیک‌ها ادامه می‌دهند. تعداد آنتی‌بیوتیک‌های آلترناتیو موجود برای مقابله با آن‌ها محدود است (مثل ونکومایسین، لینه‌زولید، داپتومایسین و کوئینوپریستین - دالفوپریستین). به این جهت تلاش برای تولید آنتی‌باکتری‌های سالم‌تر و مؤثر علیه ارگانسیم‌های مقاوم ادامه دارد که تایگه‌سایکلین یکی از کشفیات مهم در این زمینه می‌باشد.

۷ - تتراسایکلین‌ها آنتی‌بیوتیک‌های طیف گسترده‌ای هستند که از دهه ۱۹۰۰ وارد بازار مصرف شده‌اند ولی امروزه به‌علت پیدایش مقاومت گسترده نسبت به این آنتی‌بیوتیک‌ها، موارد مصرف محدودی دارند. به‌طوری که اشاره شد مقاومت به آن‌ها معمولاً از طریق تولید پمپ‌های خارج‌کننده تتراسایکلین از سیتوپلاسم باکتری‌ها (tetracycline efflux) یا تولید پروتئین‌های محافظت‌کننده ریبوزوم

دفع می‌شود. نیمه عمر حذف دارو ۳۶ ساعت است.

۹- موارد مصرف تایگه‌سایکلین: تایگه‌سایکلین داروی آلترناتیو برای درمان عفونت‌های گرم مثبت و گرم منفی مقاوم، به‌ویژه در بیماران با سابقه آلرژی به پنی‌سیلین می‌باشد. از تایگه‌سایکلین باید در مواردی استفاده شود که عفونت توسط میکروارگانیسم‌های گرم مثبت مقاوم و نیز ارگانیسم‌های گرم منفی و بی‌هوازی ایجاد شده باشد. تایگه‌سایکلین نباید در بیمارانی مصرف شود که مبتلا به عفونت با ارگانیسم‌های مقاوم نبوده و یا عفونت آن‌ها به ونکومایسین حساس باشد. از تایگه‌سایکلین برای درمان بیماران مبتلا به $SSSI_{\text{C}}$ (عفونت‌های شدید پوست و بافت‌های زیر پوست) و عفونت‌های شدید داخل شکمی که حساس به این دارو باشند استفاده می‌شود. در صورت استفاده از تایگه‌سایکلین در بیماران بستری در ICU، باید در بیمارانی که احتمال ابتلا به عفونت سودوموناسی داشته باشند از آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر سودوموناس آئروژینوز نیز استفاده شود. تایگه‌سایکلین در درمان عفونت‌های جریان خون (bloodstream infections) نیز بررسی شده و نتایج بالینی خوبی مشاهده شده است.

۱۰- برای اجتناب از بروز مقاومت به تایگه‌سایکلین، این دارو باید موقعی برای درمان بیماران مبتلا به عفونت توسط ارگانیسم‌های گرم مثبت مصرف شود که درمان با سایر داروها با شکست مواجه شده باشد.

۱۱- دوز تایگه‌سایکلین و روش مصرف آن: پس از دوز حمله ۱۰۰ میلی گرمی، دوز توصیه شده برای تایگه‌سایکلین ۵۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت

است. راه مصرف دارو، تزریق داخل وریدی است. به پودر موجود در ویال ۵/۳ میلی لیتر نرمال سالین یا دکستروز ۵ درصد اضافه کرده و سپس آن را به ۱۰۰ میلی لیتر سرم اضافه کرده و از راه داخل وریدی در عرض ۳۰ تا ۶۰ دقیقه انفوزه می‌شود. طول دوره درمان برای $SSSI_{\text{C}}$ و عفونت‌های داخل شکمی ۵ تا ۱۴ روز (بسته به شدت عفونت) و برای نومونیای باکتریال کسب شده از محیط ۷ تا ۱۴ روز می‌باشد.

۱۲- در بیماران با آسیب کبدی شدید، کلیرنس و نیمه عمر تایگه‌سایکلین افزایش می‌یابد. توصیه شده در این بیماران به دنبال دوز حمله ۱۰۰ میلی گرمی از دارو با دوز نگهدارنده ۲۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت می‌باشد.

۱۳- در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی یا بیماران ESRD تحت دیالیز، تعدیل دوز برای تایگه‌سایکلین توصیه نمی‌شود.

۱۴- تایگه‌سایکلین علیه اشریشیاکلی، کلبسیلا نومونیا، آنتروکوکوس و استافیلوکوکوس اورئوس باکتریواستاتیک بوده و علیه استرپتوکوکوس نومونیا اثر باکتریسیدی نشان می‌دهد.

۱۵- اثر تایگه‌سایکلین روی آنزیم‌های سیتوکرم P450 کبدی: تایگه‌سایکلین این سیستم آنزیمی را تحریک یا مهار نمی‌کند و لذا اثر داروهایی را که توسط این سیستم متابولیزه می‌شوند تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. داروهایی که این سیستم آنزیمی را تحریک یا مهار می‌کنند نیز کلیرنس تایگه‌سایکلین را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند.

۱۶- عادی ترین اثرات جانبی تایگه‌سایکلین شامل اثرات جانبی ایجاد شده توسط تتراسایکلین‌ها

منابع

1. Bauer G. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug - directed Fe^{2+} cleavage of 16SrRNA. J Antimicrob chemo 2004; 53: 592 - 599.
2. Greer ND. Tigecycline (Tygacil): The first in the glycylicycline class of antibiotics. Baylor univesity medical center procedings. 2006; 19(2): 155 - 161.
3. Kasbekar N. Tigecycline: A new glycylicycline antimicrobial agent. AJHP 2006; 63(13): 1235 - 1243.
4. Olson M. Functional, Biophysical and structural bases for antibacterial activity of tigecycline. Antimicrob Agents Chemotherap 2006; 50: 2156 - 2166.
5. Starzengruber P. antimalarial activity of tigecycline, a novel glycylicyclin antibiotic. Antimicrob Agents Chemotherap 2009; Jul 13 dio: 101228/SSV 00312 - 09.
6. Townsend ML. Tigecycline in the treatment of complicated intra-abdominal and complicated skin and skinstructure infections. Ther Clin Risk Manag 2007; 3(6): 1059 - 1070.
7. Wang J. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of bloodstream infections: a systematic review and meta - analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrobials 2012; 16: 24 - 25.

یعنی تهوع، استفراغ و اسهال می‌باشد. مثل هر آنتی‌بیوتیک دیگر، تایگه‌سایکلین نیز ممکن است ایجاد کولیت پسودومامبرانوس (کولیت ناشی از آنتی‌بیوتیک یا AAC) کند.

۱۷ - در بچه‌های زیر ۸ سال به علت این که می‌تواند باعث بدرنگ شدن دندان‌های دایمی در حال ظاهر شدن شود نباید مصرف شود.

۱۸ - تایگه‌سایکلین در دوران حاملگی: این دارو در طبقه‌بندی داروها در دوران حاملگی در گروه D قرار دارد. در دوران حاملگی باید از مصرف تایگه‌سایکلین اجتناب شود.

۱۹ - حساسیت متقاطع بین تایگه‌سایکلین و تتراسایکلین‌ها: با توجه با تشابه ساختار تتراسایکلین‌ها و تایگه‌سایکلین، حساسیت متقاطع (Cross - reactivity) می‌تواند بین این دو اتفاق افتد و لذا در بیمارانی که حساسیت شناخته شده به تتراسایکلین‌ها داشته باشند تایگه‌سایکلین باید با احتیاط مصرف شود.

۲۰ - اثر تایگه‌سایکلین در مالاریای فالسیپاروم مقاوم: تایگه‌سایکلین علیه پلاسمودیوم فالسی پاروم مقاوم به کلروکین به‌خوبی مؤثر است.