

Tigecycline：新一代 Glycylcycline 抗生素

謝效丞¹ 陳彥旭²

1 高雄市立小港醫院 感染科 2 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 感染科

高度抗藥性的革蘭氏陽性和陰性細菌造成的感染在院內及社區間逐漸普遍。新發展的抗生素 tigecycline 不僅對革蘭氏陽性和陰性細菌有抗菌活性，而且克服了 tetracycline 的抗藥機轉，對許多高度抗藥性菌種擁有臨床活性。臨床試驗發現對複雜性皮膚感染和複雜性腹腔內感染與其他抗生素(vancomycin 或 imipenem/cilastatin) 在臨床及細菌學上的治療效益類似，而且獲得 FDA 通過對這兩類疾病的使用。最常見的副作用以腸胃道的症狀為主。Tigecycline 的上市，讓臨床醫師在對治療高度抗藥性菌種的感染可有另一選擇。

前 言

繼 linezolid 和 daptomycin 之後，近年來，新類型的抗生素逐漸被發展出來。新一代的抗生素 tigecycline 於 2005 年 6 月被美國 FDA 核准上市。Tigecycline 結構屬於 glycylcycline，抗菌活性廣泛，包含許多抗藥性革蘭氏陽性菌(vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*)、抗藥性革蘭氏陰性菌(*Enterobacteriaceae*, non-*Enterobacteriaceae* except *Pseudomonas*)、厭氧菌和非典型菌種 (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), Rapid growing *Mycobacteria*。目前 FDA 通過主要用來治療因 *Escherichia coli* 感受株, VRE, MSSA 和 MRSA, *Streptococcus agalactiae*, *S. anginosus* group, *S. pyogenes* 及 *Bacteroides fragilis* 引起的複雜性皮膚感染(complicated skin and skin structure infections, cSSSIs)，和 *Citrobacter freundii* 感受株, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, vancomycin 感受性 *E. faecalis*, MSSA 和 MRSA, *S. agalactiae*, *S. anginosus* group, *B. fragilis*, *B. thetaotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*, *Clostridium perfringens* 及 *Peptostreptococcus micros* 之複雜性腹腔內感染(complicated intra-abdominal infections, cIAIs)[1]。

化學特性

在 1990 年代早期，為了解決 tetracycline 抗藥性的問題，由 tetracycline 新合成出來的衍生物，於 minocycline 第 9 個碳基上加上 N,N-dimethylglycylamino (DMG) 取代基而形成新一代的 glycylcycline 抗生素，之後在 DMG 取代基上修飾成 9-t-butylglycylamino 進而生成 tigecycline。其化學名為 (4S,4aS,5aR,12aS)-9-[2-(tert-butylamino)acetamido]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naphthacene-carboxamide。結構如圖一所示[1]。

藥理作用機轉與臨床試驗

自 60 年前 tetracycline 被研發出來之後，許多抗藥性菌種已散布全世界。新一代的 tigecycline 主要是針對其抗藥機轉而研發的。因此 tigecycline 與 tetracycline 的作用機轉都是結合在細菌核糖體 30S subunit 的相近位置上(A site)來抑制蛋白質合成，達到抑菌效果。不過 tigecycline 對此結合部位的親和力更好，是 tetracycline 的

5 倍[2]。除此之外，tetracycline 的兩個抗藥機轉(tetracycline efflux pump 及 ribosomal protection)對 tigecycline 沒有效用。但是對於一些擁有 intrinsic resistance 的菌種，對 tigecycline 的感受度下降，例如 *P. aeruginosa* 至少有 3 種 3-protein multidrug efflux pump systems (Mex-XY-OprM, MexAB-OprM, Mex-CD-OprJ) 以及其他有 multicomponent efflux transporters (AcrAB and AcrEF efflux pump systems) 之革蘭氏陰性細菌(包含 *Morganella morganii*, *Proteus spp.*, *Klebsiella pneumoniae* 某些菌株及 *E. coli*)。

在體外試驗(in vitro)的研究上，tigecycline 的抗菌範圍廣泛，包含許多革蘭氏陽性及陰性菌種[3]，而且對大多數革蘭氏陽性需氧菌的 MIC $90 < 4$ mcg/mL(表一)[3,4]。另外對於高抗藥性革蘭氏陰性需氧菌(如 *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Morganella morganii*, and *Proteus spp.*)的體外活性 MIC $90 < 4$ mcg/mL[3]。而其他如 *Bacteroides spp.*, *Clostridium difficile*, *Chlamydia pneumoniae*, *Eikenella corrodens*, *Mycoplasma pneumoniae* 及 rapid growing non-tuberculous *Mycobacteria spp.* 的 in vitro MIC $90 < 0.25$ mcg/mL。Tigecycline 雖然對 *Legionella spp.* 在動物臨床試驗上的輕度感染，較長的治療有效，但是感受度活性仍然在評估中[5]。

口服 tigecycline 曾在動物臨床上實驗，卻發現較靜脈注射的臨床效用低約 50 倍。因此，之後的人體試驗都只用靜脈注射[6]。

到目前為止的人體臨床試驗報告，主要針對複雜性皮膚感染(cSSSIs)與複雜性腹腔內感染(cIAIs)。cSSSIs 的臨床試驗總共收集 833 個病人，其中 422 人使用 tigecycline(100 mg loading dose, 50mg q12h maintained dose)，411 人使用 vancomycin 和 aztreonam (V/A)，實驗結果顯示整體臨床治癒率 tigecycline 86.5%，V/A 88.6%；結論是對 cSSSIs 的臨床效益及安全性上，V/A 與 tigecycline 是相同的[7]。

另一個針對 cIAIs 的臨床試驗收集了 1382 個病患，685 人使用 tigecycline，697 人使用 imipenem/cilastatin (IMC)；同樣的，實驗結果顯示整體臨床治癒率 tigecycline 86.7%，IMC 87.1%，在對 cIAIs 的臨床效益及安全性上，IMC 與 tigecycline 是沒有差別的[8]。

藥物動力學與藥物治療

目前美國 FDA 只通過對上述兩個臨床試驗的疾病(複雜性皮膚及皮膚結構感染和複雜性腹腔內感染)的治療。針對健康成年人，tigecycline 的建議使用劑量是靜脈注射，初始劑量為 100 mg，維持劑量為 50 mg 12 小時一次。使用時，需緩慢滴入約 30-60 分鐘；使用天數從 5 天至 12 天，依疾病嚴重程度而不同[1]。根據美國及歐洲的研究顯示，注射後的半衰期為 37-67 小時，系統清除率為 0.2-0.3 L/h/kg，有大容量的組織分佈率(steady-state volume of distribution: 7-10 L/kg)[9]。動物實驗中，用含具放射線同位素碳 14 的 tigecycline 注射至老鼠體內，並於 0, 1, 8, 24, 72, 168 小時取各組織驗其放射線濃度，發現 AUC(area under curve)最高是 bone，其次是 bone marrow, salivary gland, thyroid, spleen and kidney；組織藥物清除率較血清慢，因此大部分的平均組織/血清濃度比大於 1[10]；另一個小型 single-dose study，在病患接受手術或內科術式前注射 tigecycline 100mg，4 小時後檢驗組織濃度，結果見表二 [1]。此外，在兔子實驗 penicillin-resistant *S. pneumoniae* 的腦膜炎研究中，顯示 tigecycline 對 CNS 的穿透力足夠，且具有臨床效益[11]。

Tigecycline 並不會完全被代謝，大約只有 10% 被代謝成 glucuronide 及 N-acetyl 的衍生物，大部分由原結構經肝腎排泄(約 60% 經膽汁/糞便排除，22% 由尿液排出)[9]。對於腎功能不全的病患，使用 tigecycline 不需要調整劑量，但是對嚴重肝功能不全的病患(Child C)須調整維持劑量為 25 mg 每 12 小時[1]。

關於年齡、性別以及民族之間，研究顯示與正常人的藥物動力學上並無差異，因此 tigecycline 在這些族群使用時無需調整劑量[1]。

藥物交互作用與藥物不良反應

Tigecycline 泡製時需使用 0.9% saline 或 5% dextrose。在用 Y-site 時，合併使用的藥物可以是 dopamine, dobutamine, lidocaine, potassium chloride, ranitidine, theophylline，但不建議合併使用 amphotericin B, chlorpromazine, methylprednisolone 或 voriconazole[1]。Tigecycline 已知不會抑制 cytochrome P450 isozymes (1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4) 的代謝作用。現今已做的研究中，digoxin 與 tigecycline 合併使用，對 tigecycline 的藥物動力學並無影響，而對 digoxin 而言也無差別[12]。另一個 tigecycline 與 warfarin 合併使用的臨床試驗中，R-和 S-warfarin 的清除率分別下降 40% 和 23%，但是 international normalized ratio (INR) 沒有改變；因此，對於需要合併使用的病患，雖然不必調整劑量，但是須追蹤其凝血功能。

對於藥物不良反應方面，以腸胃道症狀為主，噁心和嘔吐最為常見。通常與劑量有關，而且病患如果有進食比空腹的症狀較為緩和。在維持劑量 25 mg (初始劑量 50 mg) 及 50 mg (初始劑量 50 mg) 每 12 小時，使用 7-14 天的試驗中，噁心發生率分別為 22% 和 35%，嘔吐為 13%、19%，腹瀉為 11%、9%，頭痛為 8%、5%；全部病患中，有 5 位肝功能異常，2 位 alkaline phosphatase 上升，1 位血尿素氮上升，以及 1 位貧血[13]。

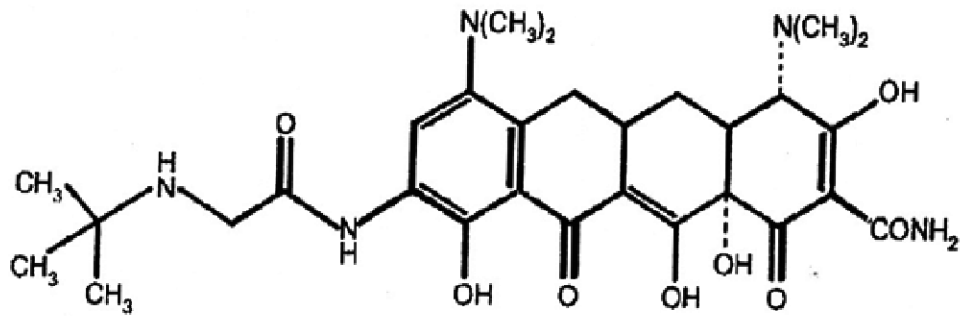
如同 tetracycline 類的抗生素一樣，tigecycline 對於懷孕的女性和小於 8 歲的孩童是絕對禁忌，因為會影響骨化作用和造成骨頭、牙齒的變色[1]。但是小於 18 歲的病患使用 tigecycline 的效益與安全性未被評估。其它 tetracycline 的不良反應如畏光性、胰臟炎、反同化作用的副作用可能會發生在使用 tigecycline 的病患上，但是沒有被報告出來，仍需進一步臨床評估。

結 論

近年來，抗藥性菌種在院內感染中造成嚴重的問題。新一代半合成的抗生素 Tigecycline，由於無懼於許多抗藥機轉，對於嚴重感染症使用單一藥物是個可信賴的抗生素，其抑菌範圍包含 vancomycin-resistant enterococcus, methicillin-resistant *S. aureus* 和許多抗藥性革蘭氏陰性菌。不過，對 tigecycline 的抗藥菌種 *P. aeruginosa*，及降低敏感性的 *Proteus spp.* 已被發現。

因為體外的抗菌活性無法正確評估臨床效益，所以需要更進一步的臨床試驗。除此之外，tigecycline 與其他抗生素的合併使用的效益不明，仍然需要評估。而目前 FDA 只過 cSSSIs 和 cIAIs 的治療，對於其他適應症的使用，臨床試驗仍在進行中。

Tigecycline 即將在台灣上市，對於病患可說是一大福音。但是臨床醫師仍需小心使用，避免誘發抗藥菌種出現。



圖一 Tigecycline 的化學結構式

表一 Tigecycline 對於全球 6,792 株革蘭氏陰性及革蘭氏陽性臨床分離菌株之試管內活性

Drug (no. tested)	MIC (mg/mL)		% Susceptible	% Resistant
	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
<i>Enterobacteriaceae</i> (3201)	0.25	1	96.7	0.7
<i>Enterococcus faecalis</i> (333)	0.06	0.12	99.1	0.9
<i>Enterococcus faecalis</i> , VRE (11)	0.06	0.12	100	0
<i>Enterococcus faecium</i> (68)	0.06	0.25	95.6	4.4
<i>Enterococcus faecium</i> , VRE (77)	0.03	0.06	100	0
<i>K. pneumoniae</i> , ESBL-producing (92)	1	2	91.3	2.2
<i>Enterobacter cloacae</i> (597)	0.5	2	93.6	1.8
<i>A. baumannii</i> (427)	0.5	1	na	na
<i>E. coli</i> Non-ESBL (893)	0.12	0.25	100	0
<i>E. coli</i> ESBL-producing (24)	0.25	0.5	100	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (489)	0.12	0.25	99.8	0.2
MRSA(348)	0.12	0.25	98.9	1.1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , Penicillin-resistant (46)	0.06	0.25	na	na
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , Penicillin-susceptible (279)	0.12	0.5	na	na

註：摘自參考文獻 [3,4]

表二 Tigecycline 在組織與血清的分布率

組 織	組織血清濃度比
膽囊 (6)	38 倍
大腸 (5)	2.1 倍
肺 (1)	8.6 倍
關節液 (5)	0.58 倍
骨頭 (6)	0.35 倍

註：摘自參考文獻 [1]

參考文獻

1. Tygacil, Philadelphia, Penn; Wyeth Pharmaceuticals; 2005.
2. Bergeron J, Ammirati M, Danley D, et al:
Glycylcycline bind to
the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade
Tet(M) and Tet(O)-mediated
ribosomal protection. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2226-8.
3. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, et al:
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 Dis 2005;52:215-27.
4. Frische TR, Kirby JT, Jones RN: In vitro activity
of tigecycline (GAR-936) tested against

11,859 recent clinical isolates associated with community-acquired respiratory tract infection and gram-positive cutaneous infections *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;49:201-9

5. Edestein PH, Weiss WJ, Edestein MA: Activities of tigecycline (GAR-936) against *Legionella pneumophila* in vitro and in guinea pigs with *L. pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:533-40.

6. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, et al: In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycylicycline, the 9-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936). *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:738-44.

7. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, et al: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infection: result of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41:341-53.

8. Babinchak T, Ellis-Grosse EJ, Dartois N, et al: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005;41:354-66.

9. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, et al: The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of Tigecycline. *Clin Infect Dis* 2005;41:333-40.

10. Tombs NL: Tissue distribution of Gar-936, a broad-spectrum antibiotic, in male rats [abstract]. Program and abstract of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents

and

Chemotherapy, (ICAAC) (San Francisco);
Washington, DC: American Society for Microbiology,
1999:413.

11.Fang GD, Weiss WJ, Scheld WM: Compara tive efficacy of
GAR-936, a novel glycylyccline,
alone and in combination with vancomycin against penicillin-resistant
Streptococcus pneumoniae (PRSP) experimental
meningitis in rabbit [abstract]. Program and abstractof the.
39th Interscience Conference on Antimicrobial
Agents and Chemotherapy, (ICAAC)(San
Francisco); Washington, DC: American Society for
Microbiology,2000:51.

12.Zimmerman JJ, Harper D, Matschke K, et al:
Pharmacokinetics and
pharmacodynamics of
tigecycline and digoxin coadministered to healthy men [abstract].
Presented at: the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
(ICAAC); October 30 November 2,2004; Washington, DC. Abstract
A-460.

13.Postier RG, Green SL, Klein SR, et al:
Results
of a multicenter, randomized,
open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and
skin-structure
infections in hospitalized patients. Clin Ther
2004;26:704-14.