

## Antibiotic-preventing Newborns with an Emphasis on Tygesicline

Azizi HR<sup>1</sup>, Alazemani Nodeh F<sup>2</sup>, \*Ahmadi Y<sup>3</sup>

1- MSc Critical Care Nursing, Baqiyatallah Nursing faculty, Tehran, Iran.

2- PhD Student of Nursing Education, Iran faculty of Nursing, Tehran, Iran

3- MSc Nursing medical and Surgical, Instructor, Iran, Tehran, AJA University of Medical Sciences, Faculty of Nursing, Department of medical and Surgical (**Corresponding Author**)

Email: haj\_sh\_13@yahoo.com

### Abstract

**Introduction:** Misuse of antibiotics is one of the issues that can have different health and economic consequences. the purpose of this study was to investigate the history of using antibiotics, the advantages and disadvantages of overuse of antibiotics and, finally, the benefits of taking antibiotic tygesicline. the aim of the present study was to identify new antibiotic-based antibiotics with an emphasis on tygesicline.

**Methods:** This research is a descriptive and documentary review that is gathered by referring to print and electronic resources printed between 2010 and 2018 through scientific databases such as Pubmed, Sciencedirect, Springer, Google Scholar.

**Results:** Several antibiotics have been used to inhibit growth and eliminate germs, but the development of resistance and the emergence of side effects have severely restricted the use of these factors in recent years, the efficacy of using tygesicline antibiotics in the treatment of infectious diseases has been proven.

**Conclusions:** The use of antibiotic tygesicline as one of the effective medicines in the treatment of antibiotics has increased the current pharmacological effects of increased sensitivity, selectivity and multidimensional capacity. this article explores the benefits and limitations of taking tactile antibiotics.

**Keywords:** Antibiotics, Taygisicline, Prevention, Mechanism of action.

## تازه های پیشگیری با آنتی بیوتیک با تأکید بر داروی تیگاسایکلین

حمیدرضا عزیزی<sup>۱</sup>، فرشید الازمنی نوده<sup>۲\*</sup>، \*یزدان احمدی<sup>۳</sup>

- ۱- کارشناس ارشد پرستاری مراقبت های ویژه، دانشکده پرستاری بقیه الله، تهران، ایران.  
 ۲- دانشجوی دکتری تخصصی آموزش پرستاری، دانشکده پرستاری و مامانی ایران، تهران، ایران.  
 ۳- کارشناس ارشد پرستاری داخلی و جراحی، مری، ایران ، تهران، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پرستاری، گروه داخلی و جراحی (نویسنده مسئول)  
 ایمیل: haj\_sh\_13@yahoo.com

### چکیده

**مقدمه:** مصرف نا بجای آنتی بیوتیکها یکی از مواردی است که می تواند پیامدهای مختلف بهداشتی و اقتصادی را در برداشته باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی نوآوری های صورت گرفته در حوزه ای آنتی بیوتیک ها، بخصوص تتراسایکلین ها، مزايا و معایب مصرف بی رویه ای آنتی بیوتیک های موجود و در نهايیت مزاياي استفاده از آنتی بیوتیک تیگاسایکلین به عنوان يك داروي جديد می باشد. هدف پژوهش حاضر تازه های پیشگیری با آنتی بیوتیک با تأکید بر داروی تیگاسایکلین می باشد.

**روش کار:** اين پژوهش از نوع مرور توصيفي و سندکاوي است که با مراجعيه به منابع چاپی و الکترونيکی چاپ شده در بین سالهای ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۸ و از طريق پايگاه داده های علمي شامل Pub Med, Sciedencedirec , Springer , Google Scholar اطلاعات جمع آوري شده است.

**یافته ها:** آنتی بیوتیک های متعددی جهت مهار رشد و از بین بردن میکروب ها بکار گرفته شده اند اما توسعه مقاومت و ظهور اثرات جانبی، استفاده از این عوامل را به شدت محدود کرده اند که در سال های اخیر کارايی استفاده از آنتی بیوتیک تیگاسایکلین در درمان بیماری های عفونی به اثبات رسیده است.

**نتیجه گیری:** همچنان استفاده از آنتی بیوتیک تیگاسایکلین به عنوان يكی از داروهای موثر در درمان به جای آنتی بیوتیک های داری عوارض دارویی فعلی باعث افزایش قابلیت انتخاب و ظرفیت چند بعدی برای درمان بیماری ها گردیده است. در این مقاله به بررسی مزايا و محدودیت های استفاده از آنتی بیوتیک تیگاسایکلین می پردازیم.

**کلیدواژه ها:** آنتی بیوتیک، تیگاسایکلین، پیشگیری، مکانیسم عمل.

و مرگ و میر حاصل از اين بيماري ها در قرن اخير به دليل شناخت عوامل ضدميكروبی می باشد (۳). استفاده از آنتی بیوتیک ها با توليد تجاری پنسیلين در اوخر دهه ۱۹۴۰ آغاز گردید و ادعا می شد موقفيتی بزرگ تا دهه ۱۹۷۰-۱۹۸۰ باشد، یعنی تا زمانی که آنتی بیوتیک های جديفتر و قوي تر معرفی شدند. با وجود انجام پژوهش های وسیع و سرمایه گذاری های فراوان، همراه با توسعه داروهای ضدميكروبی، مقاومت نيز نسبت به اين عوامل گسترش پيدا كرد. به طوری که افزایيش سرعت مقاومت باكتريالي، استفاده از قويترین آنتی بیوتیک ها را بی اثر كرده است. باكتري های مقاوم به آنتی بیوتیک ها مورد بررسی قرار گرفتند تا با کشف آنتی بیوتیک های جديفتر و اصلاح داروهای موجود

### مقدمه

آنتی بیوتیک ها مواد شیمیایی هستند که از دو راه طبیعی و مصنوعی به دست می آیند. آنتی بیوتیک های طبیعی از میکرووارگانیسم هایی مانند قارچ ها و باكتري ها گرفته می شوند. امروزه با پیشرفت شیمی پزشکی، بيشتر آنتی بیوتیک ها حاصل تغييرات مولکولي بر روی آنتی بیوتیک های طبیعی هستند. بيماري های عفونی از طريق عوامل پاتogenي مانند ویروس ها (HIV، هپاتيت C و تب دانگر)، پارازيت ها (مالاريا، تربیانوزم ها و لیشمانيا)، باكتري ها (توبرکولوزيس و وبا) و قارچ ها ايجاد می شوند (۱، ۲). در اوایل قرن بیستم، بيماري های عفونی علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان بودند. کاهش شیوع بيماري های عفونی

سوی اداره غذا و داروی ایالات متحده داده شد و در تاریخ ۱۷ زوئن ۲۰۰۵ تأیید شد<sup>(۶)</sup>. بر اساس تحقیقات جدید استفاده ترکیبی از آنتی بیوتیک تیگاسایکلین با درمان های رایج می تواند کلید ریشه کردن لوسومی میلوبیدی مزمن (CML) باشد. محققان، سلول های بیماران CML را ایزوله کردند و آن ها را با تیگاسایکلین و ایماتینیب تیمار کرده و مشاهده کردند که این ترکیب در از بین بردن سلول های بنیادی CML و همچنین کند کردن پیشرفت بیماری، مؤثر است. آنچه دانشمندان را شگفت زده کرد این بود که ترکیب این دو دارو، سلول های بنیادی CML را به طور انتخابی از بین می برد. این روش می تواند وارد مراحل کار آزمایی بالینی شود و راه درمان نوینی برای بیماران CML باشد.<sup>(۷)</sup>

### کاربردهای پژوهشی تیگاسایکلین

تیگاسایکلین برای درمان انواع مختلف عفونت های باکتریایی از جمله عفونت های پوستی و ساختاری پیچیده، عفونت های داخل شکمی و بیماری های پنومونی باکتریایی به دست آمده از جامعه مورد استفاده قرار می گیرد. تیگاسایکلین می تواند پوست و ساختار عفونت ناشی از؛ اشرکلیا کولی، انتروکوکوس فکالیس گولی حساس به ونکومایسین، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA)، استرپتوکوک آکالاکتی، استرپتوکوکوس آنزیزوروس گرب، استرپتوکوک پیکوژنر، انتروباکتر کولاکائی، کلبسیلا پنومانیا، باکتریودس فراجیلیس مورد استفاده قرار گیرد. تیگاسایکلین همچنین برای درمان عفونت های داخل شکمی پیچیده Citrobacter freundii، Enterobacter cloacae، Escherichia coli، Klebsiella oxytoca، Klebsiella pneumoniae، Enterococcus Staphylococcus faecalis مقاوم به ونکومایسین، MRSA)، Streptococcus aureus anginosus grp. Bacteroides fragilis، Bacteroides thetaiotaomicron، Bacteroides uniformis، Bacteroides vulgatus، Clostridium Peptostreptococcus micros، perfringens استفاده قرار گیرد. تیگاسایکلین ممکن است برای درمان پنومونی باکتریایی حساس به پنی سیلین و Haemophilus influenzae که بتالاکتاماز و لژیونلا پنوموفیلا تولید نمی کند، مورد استفاده قرار گیرد. تیگاسایکلین به صورت داخل

از لحاظ شیمیایی به مقاومت دارویی غلبه شود<sup>(۴, ۵)</sup>. تقریباً همه از آنتی بیوتیک جهت درمان عفونت باکتریایی استفاده کرده اند، اما بسیاری از ما حقیقتاً نمی دانیم داروهای آنتی بیوتیک چگونه باکتری ها را از بین می بردند. این مقاله در خصوص انواع مختلف آنتی بیوتیک و چگونگی عملکرد آنها اطلاعاتی را در اختیارتان قرار می دهد. آنتی بیوتیک های باکتریو استاتیک بجای از بین بردن مستقیم باکتری ها، مانع از رشد آنها می شوند. از آنجا که باکتری های بیماری زا سرکوب می شوند، سیستم ایمنی بدن می تواند به راحتی باعفونت مبارزه کند. آنتی بیوتیک ها داروهای درمانی هستند که به منظور مهار رشد باکتری ها یا از بین بردن آنها به طور مستقیم و بدون ایجاد اثرات مضر در بدن، فرمول بندی شده اند. همانطور که از نام آن پیداست، آنتی بیوتیک ها به طور اختصاصی باکتری ها را هدف قرار داده؛ در حالی که داروهای ضد قارچی و ضد ویروسی به ترتیب بر علیه قارچ ها و ویروسها عمل می کنند. اما در واقع آنتی بیوتیک ها چگونه باکتری ها را از بین می بردند؟ انواع مختلف آنتی بیوتیک ها به طور متفاوت کار کرده و نژادهای باکتریایی انتخابی را از بین می بردند، که در این جا از بین آنها به مکانیسم عمل، مزايا و معایب استفاده از آنتی بیوتیک تیگاسایکلین پرداخته می شود.

### روش کار

این پژوهش از نوع مرور توصیفی و سند کاوی است که با مراجعه به منابع چاپی و الکترونیکی چاپ شده در بین سالهای ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۸ و از طریق پایگاه داده های علمی Pub Med, Sciedencedirec, Springer, Google Scholar اطلاعات جمع آوری شده است.

### معرفی آنتی بیوتیک تیگاسایکلین

تیگاسایکلین یک آنتی بیوتیک است که برای درمان تعدادی از عفونت های باکتریایی مورد استفاده قرار می گیرد. تیگاسایکلین یک گلیسلیسکلین است که به صورت داخل وریدی تجویز می شود. تیگاسایکلین به عنوان یک آنتی بیوتیک مشتق شده از تتراسایکلین، تغییرات ساختاری آن فعالیت های درمانی خود را گسترش داده است تا شامل موجودات گرم مثبت و گرم منفی، از جمله آنتی بیوتیک ها باشد. تیگاسایکلین توسط Pfizer تحت نام تجاری تیگاسایکلین عرضه می شود. این یک تصویب سریع از

بیوتیکها از پیچیدگیهای درمانیست.

بر اساس تحقیقات جدید استفاده ترکیبی از آنتیبیوتیک تیگاسایکلین (Tigecycline) با درمان‌های رایج می‌تواند کلید ریشه کردن لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) باشد. لوسمی میلوئیدی مزمن یا CML (خلاصه شده "chronic myeloid leukemia") نوعی سرطان خون است که باعث می‌شود سلول‌های بنیادی طبیعی خون به سلول‌های بنیادی لوسمی یا CML تبدیل شوند. این سلول‌های بنیادی CML باعث تولید تعداد بسیار زیادی از سلول‌های لوسمی می‌شوند که اگر درمان نشوند منجر به مرگ خواهد شد. تحقیقی که در دانشگاه Glasgow صورت گرفته است و نتایج آن در Nature medicine به چاپ رسیده است، اثبات می‌کند که ترکیب تیگاسایکلین با داروی ایماتینیب (Imatinib) که یک مهارکننده تیروزین کیناز (TKI) است، می‌تواند در درمان CML مؤثر باشد.<sup>(۹)</sup> محققان، سلول‌های بیماران CML را ایزوله کردند و آن‌ها را با تیگاسایکلین و ایماتینیب تیمار کرده و مشاهده کردند که این ترکیب در از بین بردن سلول‌های بنیادی CML و همچنین کند کردن پیشرفت بیماری، مؤثر است. آنچه داشمندان را شگفتزده کرد این بود که ترکیب این دو دارو، سلول‌های بنیادی CML را به طور انتخابی از بین دو برداشت. این روش می‌تواند وارد مراحل کار آزمایی بالینی شود و راه درمان نوینی برای بیماران CML باشد. این مطالعه برای اولین بار اثبات کرد که سلول‌های بنیادی CML از نظر متابولیکی از سلول‌های بنیادی خون تمایز هستند و همین امر می‌تواند در هدف‌گذاری اختصاصی آن‌ها مؤثر باشد. امروزه برای درمان بیماران CML از مهارکننده‌های تیروزین کیناز مانند ایماتینیب استفاده می‌شود، این دارو برای از بین بردن غالب سلول‌های لوسمی مؤثر است اما قادر به از بین بردن سلول‌های بنیادی CML که در واقع منشأ بیماری می‌باشند، نیست. در واقع مهارکننده‌های تنها پیشرفت بیماری را کند می‌کند و بهندرت به درمان می‌انجامد، لذا بیماران باید در تمام طول عمرشان از این دارو استفاده کنند که مشکلاتی همچون هزینه سنگین، عوارض جانبی و... را به دنبال دارد.<sup>(۱۰)</sup>

### مکانیسم عمل

تیگاسایکلین، glycylcycline، با مهار سنتز پروتئین در سطح ریزوژوم باکتری توسط مسدود کردن اتصال

وریدی داده شده و در برابر انواع مختلف پاتوژن‌های باکتری گرم مثبت و گرم منفی فعالیت می‌کند که بسیاری از آنها به آنتیبیوتیک‌های موجود مقاوم هستند. در بررسی های آزمایشگاهی انجام شده بر روی تیگاسایکلین مشخص شد که این دارو با موفقیت آزمایشات فاز III را انجام داد که در آن حداقل و نکوماسین وریدی و آسترلونوم برای درمان عفونت‌های ساختاری پوستی و پوستی، و ایمپینم و cilastatian برای تزریق داخل عروق برای درمان عفونت‌های شکمی در داخل شکم، حداقل برابر بود.<sup>(۶)</sup>

تیگاسایکلین در برابر بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت، باکتری‌های گرم منفی و بی‌هوایی - از جمله فعالیت در MRSA، Stenotrophomonas maltophilia، Haemophilus influenzae و Neisseria gonorrhoeae MIC در  $2\mu\text{g} / \text{ml}$  و گونه‌های مقاوم در برابر چندین دارو مانند Acinetobacter baumannii کاربرد دارد. و در نهایت این که این دارو برای درمان عفونت‌های پوستی و بافت نرم و همچنین عفونت‌های داخل شکمی مجاز است. انجمن اروپایی میکروب شناسی بالینی و عفونت توصیه می‌کند که تیگاسایکلین به عنوان یک درمان موفق ممکن است برای عفونت کلستریدیوم دیفیسیل شدید و یا پیچیده یا مقاوم باشد. تیگاسایکلین همچنین می‌تواند در جمعیت آسیب‌پذیر مانند بیماران مبتلا به اسهال و بیماران مبتلا به سرطان مورد استفاده قرار گیرد. همچنین تیگاسایکلین همچنین ممکن است برای استفاده در leukemia حاد میلوئید مناسب باشد.<sup>(۸)</sup> در مورد میزان و نحوه‌ی مصرف می‌توان گفت که تیگاسایکلین توسط انفوزیون داخل وریدی آهسته (۳۰ تا ۶۰ دقیقه) هر ۱۲ ساعت داده می‌شود. افراد دارای اختلال عملکرد کبدی باید دوز کمتری دریافت کنند. برای بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیه میزان دوز مصرفی اهمیت ندارد.

### استفاده از آنتیبیوتیک تیگاسایکلین برای درمان بیماران با عفونت مقاوم

از مهمترین مشکلات درمانی امروز، عفونت‌های بیمارستانی است. از باکتری‌های شایع عفونت زا در بخش‌های با بیماران سوختگی که به علت آسیب بافتی، مستعد عفونت شده اند، سودوموناس آثروجينوزا و اسیتوباکتر بومانی هستند. مقاومت بالای سویه‌های عامل این عفونت‌ها به آنتی

افزایش است (۱۳).

شایع ترین پاتوژن های مقاوم به درمان (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*) در حال حاضر علت اکثر عفونت های بیمارستانی هستند و به طور موثر از اثرات داروهای ضد باکتریایی به حساب می آیند (۱۰). همچنین گلیسیلیکوسین های کلاس جدید از داروهای ضد باکتری هستند و باکتری ها در واکنش به آنتی بیوتیک های مقاوم شده اند. آنها به شکل ساختاری مرتبط با تتراسایکلین هستند و مانند تتراسایکلین های کلاسیک از طریق مهار پروتئین در باکتری عمل می کنند (۱۴). فعالیت گلیسیلوسکلین در حضور چندین مکانیسم مقاومت است که بر سایر کلاس های عوامل ضد میکروبی تاثیر می گذارد. تیگاسایکلین اولین عضو گلیسیلیکلین است. این یک داروی باکتریایی است. این آنتی بیوتیک در شرایط آزمایشگاهی علیه طیف وسیعی از باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک مقاوم و مقاوم به آنتی بیوتیک مقاوم است (از جمله انتروکوکسی مقاوم در برابر نکومایسین، *S. aureus* مقاوم به متی سیلین و استرپتوکوک پنومونیه مقاوم به پنسیلین)، مایکوپلاسم، لژیونلا و گونه های کلامیدیا). با این حال، تیزیکیکلین علیه *Proteus*, *Morganella* و *P. aeruginosa* فعال نیست و مقاومت *A. baumannii* *Providencia* گزارش شده است (۱۱).

تیگاسایکلین توسط FDA ایالات متحده برای درمان عفونت های ساختاری پوستی و پوستی (cSSSI)، عفونت های داخل شکمی (cIAI) و پنومونی (CAP) به کار رفته در جامعه (CAP) بر اساس چندین آزمایش تصادفی کنترل شده (RCTs) گزارش نشده است. از tigecycline با توجه به موفقیت بالینی

### موارد منع مصرف دارو، هشدارها و اقدامات احتیاطی

تیگاسایکلین برای استفاده در بیمارانی که حساسیت به تیزیکیکلین یا کلاس تتراسایکلین آنتی بیوتیک ها دارند شناخته شده است.

- بعد از مطروف این دارو واکنش های آنافیلاکسی / آنافیلاکتوئید با تیگاسایکلین گزارش شده است، و ممکن

tRNA به محل A ریبوزوم عمل می کند. تیگاسایکلین فعال در برابر *in vitro* ضد باکتری در برابر طیف گسترده ای از پاتوژن ها است. تیگاسایکلین فعال در برابر گونه های باکتریایی است که دارای ژن های مقاوم در برابر تتراسایکلین کلاسیک هستند که از حفاظت ریبوزوم یا یک پمپ تتراسایکلین عبور می کنند. چندین مکانیزم مقاومتی مرتبط با فاصلاب شناسایی شده اند که باعث کاهش فعالیت (*Proteus spp.*, *Morganella spp.*, *Providencia spp.* و *P. aeruginosa spp.*) نمی شوند (۱۱).

### اثرات جانبی تیگاسایکلین

تیگاسایکلین به عنوان یک مشتق تتراسایکلین، اثرات جانبی مشابهی را به کلاس آنتی بیوتیک نشان می دهد. علائم گوارشی (GI) شایع ترین عارضه گزارش شده است (۷). عوارض جانبی رایج تیگاسایکلین عبارتند از تهوع و استفراغ (۲۶٪ افراد دارای نشانه های تهوع و ۱۸٪ استفراغ خفیف یا متوسط دارند و معمولاً در طی دو روز اول درمان اتفاق می افتد) عوارض جانبی نادر، شامل تورم، درد و سوزش در محل تزریق، بی اشتھایی، زردی، اختلال عملکرد کبدی، خارش، پانکراتیت حاد و افزایش زمان پروترومبین است. بنابراین لازم است در مواردی که افراد مبتلا به حساسیت تتراسایکلین، زنان باردار و کودکان مصرف می شوند، احتیاط لازم است. در هنگام حاملگی حاکی از آن است که آسیب جنین در هنگام بارداری ایجاد می شود و بنابراین به عنوان رده بارداری طبقه بندی می شود (۱۲). در مطالعات حیوانی نتیجه ی مطالعات نشان داد که تیگاسایکلین در موش و خرگوش، از جفت عبور کرده و در بافت جنین یافت شده است و با وزن کم هنگام تولد همراه است و نیز کم شدن استخوان در بدن همراه است. گرچه این درمان تراویژنیک محسوب نمی شود، باید از تیک هایکینین اجتناب شود مگر اینکه مزایا بیش از خطر باشد. علاوه بر این، استفاده از آن در دوران کودکی سبب تغییر رنگ رنگ زرد و قهوه ای دندان می شود و نباید مورد استفاده قرار گیرد، مگر اینکه لازم باشد. به همین ترتیب، گزارش های بالینی از پانکراتیت حاد ناشی از تیگاسایکلین، ارتباط خاص با بیماران که همچنین با فیروز کیستیک تشخیص داده شده، وجود دارد. اثربخشی و ایمنی استفاده از آنتی بیوتیک تیگاسایکلین با توجه به این که مقاومت به آنتی بیوتیک های موجود در حال

بیماری های مقاوم در برابر داروهای مکرر و مستمر مقاوم در معرض پنومونی مورد ارزیابی قرار نگرفته است. - تیگاسایکلین برای درمان پنومونی در بیمارستان تجویز نشده است.

- اینمنی و کارآیی تیگاسایکلین در بیماران مبتلا به پنومونی بیمارستانی مشخص نشده است. در مطالعه بیماران مبتلا به پنومونی بیمار، زیر گروه بیماران مبتلا به پنومونی که تیگاسایکلین دریافت کردند، کمتر بود (۱۵).

هنگام مصرف مونوتراپی تیگاسایکلین در بیماران مبتلا به عفونت های پیچیده داخل شکمی (cIAI) که به صورت روان شناختی بالینی ظاهر می شود، باید احتیاط شود. در Phase ۳ مطالعات IAI (۱۶۴۲ نفر)، ۶ بیمار تحت درمان با ایمپینم / درمان با تیگاسایکلین و ۲ بیمار تحت درمان با تیگاسایکلین دارای نمره APACHE II بالایی بود (میانگین = ۱۳) در مقایسه با ۲ بیمار تحت درمان با ایمپینم / چیلستاتین APACHE II) نمرات ۴ و ۶). با توجه به تفاوت در نمرات پایه APACHE II بین گروه های درمان و تعداد کلی کلی، ارتباط این نتیجه به درمان نمی تواند ثابت شود. ۶ بیمار تحت درمان با تیگاسایکلین دارای نمره APACHE II بالایی بود (میانگین = ۱۳) در مقایسه با ۲ بیمار تحت درمان با ایمپینم / چیلستاتین APACHE II) نمرات ۴ و ۶) به دست آورند. با توجه به تفاوت در نمرات پایه APACHE II در بین گروه های درمان و تعداد کلی کلی، ارتباط این نتیجه به درمان نمی تواند ثابت شود.

### موارد منع مصرف و احتیاطی در بیماری های قلبی عروقی

تأثیر تیگاسایکلین بر روی دفع انسداد قلب پس از تزریق تیگاسایکلین به طور قطعی نمیتواند از اطلاعات بالینی حذف شود. عوارض و نشانگان بالینی با استفاده از تیگاسایکلین در بیماران با طول عمر QTc، بیماران مبتلا به هیپوکالمی، بیماران دریافت کننده کلاس IA (مانند کینیدین، پروکین آمید) یا داروهای ضد آریتمی کلاس III (به عنوان مثال، آمیودارون، سوتالول) یا در سایر موارد پرواپریومیک، وجود دارد (۱۲). مطالعات فارماکوکنیتیک بین تیژیکلین و داروهایی که فاصله QTc را افزایش می دهند مانند سیازید، ارتیوکسیسین، آنتی سایکوتیک ها و داروهای ضد افسردگی

است به مدت طولانی ایجاد شود.

- آنتی بیوتیک های کلاس گلیسیلیسکلین به طور ساختاری مشابه آنتی بیوتیک های تراسایکلین هستند و ممکن است عوارض جانبی مشابهی داشته باشند. چنین اثراتی ممکن است شامل حساسیت به نور، پوسیده و تومور سرایی، پانکراتیت و اثر ضد آنابولیک باشد (که منجر به افزایش BUN استئوتومی، اسیدوز و هیپر فسفاتمی می شود).

- پانکراتیت حاد، از جمله موارد مرگ و میر، در ارتباط با درمان تیگیکسیلین است که در چندین مورد گزارش شده است.

- تشخیص پانکراتیت حاد باید در بیماران مصرف کننده تیگاسایکلین که عالیم بالینی، نشانه ها یا اختلالات آزمایشگاهی حاکی از پانکراتیت حاد است، مورد توجه قرار گیرد.

- مواردی نیز در بیماران بدون عوامل شناخته شده پانکراتیت گزارش شده است که در آنها بیماران معمولاً پس از قطع تیگاسایکلین بهبود می یابند بنابراین باید در مورد مواردی که مبتلا به پانکراتیت شده اند، باید به قطع درمان با تیگاسایکلین مراجعه شود.

- تیگاسایکلین ممکن است با تغییر رنگ دندان دائمی در انسان در طول توسعه دندان (نیمی از بارداری، نوزاد و کودکی تا سن ۸ سالگی) همراه باشد. نتایج مطالعات انجام شده در موش های صحرایی با تیگاسایکلین باعث تغییر رنگ پوست می شود.

- همچنین در طی درمان آنتی بیوتیک، عفونت، پروتوسوس یا Pseudomonas spp ممکن است در دستگاه تناسلی و دستگاه تنفسی رخ دهد.

اقدامات احتیاطی برای بیماران زیر در طول درمان پیشنهاد می گردد و بیماران باید در طول درمان مراقب باشند:

- تیگاسایکلین برای درمان عفونت های پا دیابتی نشان داده نمی شود.

- اینمنی و کارآیی تیگاسایکلین در بیماران مبتلا به عفونت های پا دیابتی ثابت نشده است.

- تیگاسایکلین برای درمان پنومونی شدید مبتلا به جامعه تجویز نشده است.

- اینمنی و کارآیی تیگاسایکلین در افراد مبتلا به پنومونی شدید جامعه مورد مطالعه قرار نگرفته است.

- تیگاسایکلین در آزمایشات بالینی برای استفاده در برابر

تحت درمان با تیگاسایکلین گزارش شده است. بیماران مبتلا به تست عملکرد غیر کبدی در حین تیگاسایکلین درمانی باید به علت ضعف عملکرد کبدی و ریسک / منافع ادامه تیگاسایکلین درمانی مورد ارزیابی قرار گیرند (۱۱).

### جمعیت و پژوهش

زنان باردار: مطالعات کافی و کترول شده تیگاسایکلین در زنان باردار وجود ندارد. تیگاسایکلین در این گروه از بیماران باید مورد استفاده قرار گیرد، مگر اینکه منافع بالقوه برای مادر، خطر ابتلا به جنین را بیشتر از هرگونه خطر باشد تیگاسایکلین ممکن است سبب آسیب جنین هنگام بارداری شود. نتایج مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که تیگاسایکلین از جفت عبور می‌کند و در بافت‌های جنینی یافت می‌شود. کاهش وزن جنین و افزایش شیوع ناهنجاری‌های جزئی اسکلتی در موش و خرگوش (با تاخیر همراه با استخوان سازی) و از دست دادن جنین در خرگوش‌ها با تیگاسایکلین مشاهده شده است.

### مادران بسته در بیمارستان

دفع شدن این دارو در شیر مادران به صورت علمی ثابت شده است اما احتمال آن وجود دارد. از آنجا که بسیاری از داروها در شیر مادر دفع می‌شوند بنابراین خطر بالقوه تغییر رنگ دائمی دندان / استخوان (زرد خاکستری و قهوه‌ای) کودک وجود دارد، تیگاسایکلین باید به یک زنان در حال پرستاری تجویز شود.

اطفال (کمتر از ۱۸ سال): تیگاسایکلین باید در کودکان زیر ۸ سال به علت خطر تغییر رنگ دندان‌ها استفاده شود. اینمنی و اثربخشی در کودکان زیر ۱۸ سالگی مشخص نشده است. بنابراین استفاده در بیماران زیر ۱۸ سال توصیه نمی‌شود (۲).

### مقدار و نحوه مصرف

بر اساس داده‌های فارماکوکنیتیک در بیماران مبتلا به اختلالات شدید کبدی، دوز تیگاسایکلین باید تغییر کند بنابراین تنظیم دوز رژیم غذایی تیگاسایکلین توصیه می‌شود، یک دوز اولیه ۱۰۰ میلی‌گرم است و به دنبال آن ۵۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت است. همچنین تزریق داخل وریدی (IV) از تیگاسایکلین باید در حدود ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در هر ۱۲ ساعت تجویز شود.

مدت زمان توصیه شده برای درمان عفونت‌های پوستی

سه حلقه‌ای انجام نشده است.

اثر تیگاسایکلین در بیماران با طول عمر مادرزادی QT نیز مورد بررسی قرار نگرفته است. همچنین طولانی شدن QTc ممکن است با افزایش غلظت، تحويل دارویی افزایش یابد؛

### دستگاه گوارش

بیماری Clostridium difficile مرتبط با بیماری (Clostridium difficile) CDAD با استفاده از بسیاری از عوامل ضد باکتری، از جمله تیگاسایکلین گزارش شده است.

CDAD ممکن است به شدت از اسهال خفیف تا کولیت کشنده رنج ببرد. مهم است که این تشخیص را در بیماران مبتلا به اسهال، یا علائم کولیت، کولیت پوسیدومیان، مگاکولون سمی یا پروفوریشن کولون پس از تجویز هر گونه عامل ضد باکتری، در نظر بگیریم، گزارش شده است CDAD بیش از ۲ ماه پس از مصرف داروهای ضد باکتری رخ داده است. درمان با عوامل ضد باکتری می‌تواند فلور طبیعی کولون را تعییر دهد و ممکن است بیش از حد رشد Clostridium difficile را تأیید کند.

Clostridium difficile تولید سوموم A و B را ایجاد می‌کند که به توسعه CDAD کمک می‌کند.

CDAD ممکن است منجر به مرگ و میر ناشی از بیماری شود. CDAD می‌تواند مقاوم به درمان ضد میکروبی باشد.

اگر تشخیص CDAD مشکوک یا تایید شود، اقدامات درمانی مناسب باید آغاز شود. موارد خفیف CDAD معمولاً به قطع داروهای ضد باکتریایی که در برابر Clostridium difficile کار نمی‌کنند پاسخ نمی‌دهند. در موارد متوسط تا شدید، باید به مدیریت با مایعات و الکترولیت‌ها، مکمل‌های پروتئینی و درمان با یک عامل ضد باکتری بالینی موثر در برابر Clostridium difficile توجه کرد (۵).

از ریابی جراحی باید به صورت بالینی نشان داده شود زیرا ممکن است در بعضی موارد شدید مداخلات جراحی مورد نیاز باشد.

### کبدی / صفراءوی / پانکراس

افزایش تجمع بیلیروبین، زمان پروتروموبین و ترانس آمیناز در بیماران تحت درمان با تیگاسایکلین دیده می‌شود. موارد جداگانه اختلال عملکرد کبدی و نارساپی کبدی در بیماران

به مدت ۴۸ ساعت پس از انتقال فوری محلول آماده شده به کیسه IV انجام شود. اگر شرایط ذخیره سازی بعد از بازسازی، بیش از ۲۵ درجه سانتیگراد / ۷۷ درجه فارنهایت باشد، تیگاسایکلین باید بالافصله استفاده شود.

غلاشت محلول مخلوط ۱ میلی گرم در میلی لیتر (۱۰۰ میلی گرم بار در روز ۱۰۰ میلی لیتر) و یا ۰,۵ میلی گرم در میلی لیتر (۵۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر) می باشد.

هنگامی که از یک سایت Y استفاده می شود، تیگاسایکلین با داروهای زیر و یا رقیق کننده ها در صورت استفاده با ۰,۹٪ تزریق کلرید سدیم، USP یا ۰,۵٪ تزریق دکستروز USP می تواند مورد استفاده قرار گیرد:

- تزریق دوپامین HCl، USP (۱,۶ میلی گرم در میلی لیتر در تزریق کلرید سدیم ۰,۹٪)

- تزریق لیدوکائین HCl، USP (۲,۰ mg / mL در تزریق کلرید سدیم ۰,۹٪)

- تزریق رینگر لاکتان، USP (کیسه ۲۵۰ میلی لیتر)

- کنسانتره تزریق کلرید پتاسیم، USP (۰,۰۴ mEq / mL در تزریق کلرید سدیم ۰,۹٪)

- تزریق رانیتیدین، USP (۰,۶ میلی گرم بر میلی لیتر در تزریق کلرید سدیم ۰,۹٪)

- توفیلین (۱,۶ mg / ml در ۰,۵٪ تزریق دکستروز)

- تزریق Dobutamine، USP (۱,۰ میلی گرم در میلی لیتر در ۰,۹٪ تزریق کلرید سدیم)

- تزریق آمیکاسین سولفات، USP (۲,۵ mL در ۵,۰ mg / mL در تزریق کلرید سدیم ۰,۹٪)

- تزریق جنتامایسین، USP (۱,۴ میلی گرم بر میلی لیتر در تزریق کلرید سدیم ۰,۹٪)

- تزریق ترومایسین، USP (۱,۴ میلی گرم در میلی لیتر در تزریق کلرید سدیم ۰,۹٪)

- تزریق هالوپریدول، USP (۰,۲ میلی گرم در میلی لیتر در تزریق کلرید سدیم ۰,۹٪)

- تزریق متولوپرامید، USP (۳ میلی گرم در میلی لیتر در تزریق کلرید سدیم ۰,۹٪)

- تزریق مورفین سولفات، USP (۰,۵ میلی گرم بر میلی لیتر در تزریق کلرید سدیم ۰,۹٪)

- تزریق بوتارتات نوراپی نفرین، USP (۴ میکروگرم در میلی لیتر در تزریق ۰,۵٪ تزریق دکستروز)

و پوستی تیگاسایکلین و یا برای عفونت های پیچیده داخل شکمی ۵ تا ۱۴ روز است.

مدت زمان توصیه شده برای درمان پنومونی به جامعه تیگاسایکلین فقط از عفوتنهای خفیف تا متوسط (۷ تا ۱۴ روز است. مدت زمان درمان باید با شدت و محل عفونت و پیشرفت بالینی و باکتریال بیمار هدایت شود.

### بیماران با نارسایی کبدی

هیچ تنظیم دوزهای تیگاسایکلین در بیماران مبتلا به اختلال کبدی خفیف تا متوسط (Child Pugh A) و Child Pugh B ضروری نیست.

بر اساس مشخصات فارماکوکینتیک تیگاسایکلین در بیماران مبتلا به اختلالات شدید کبدی (Child Pugh C)، دوز تیگاسایکلین باید به ۱۰۰ میلی گرم تعییر یافته و به هر دلیلی ۲۵ میلیگرم هر ۱۲ ساعت تغییر کند.

بیماران مبتلا به اختلالات شدید کبدی (Child Pugh C) باید با احتیاط تحت درمان قرار گیرند و برای واکنش درمان مورد بررسی قرار گیرند. بیماران مبتلا به نارسایی کلیه بر اساس داده های فارماکوکینتیک، هیچ تعییر دوزهای تیگاسایکلین در بیماران مبتلا به اختلال کلیوی یا در بیماران تحت همودیالیز ضروری نیست (۱۲).

### نحوه تزریق

۵ میلی لیتر از محلول تهیه شده از ویال را بیرون آورده و به داخل کیسه ای ۱۰۰ میلی لیتر برای تزریق اضافه می کنند. حداکثر غلاشت در کیسه IV باید ۱ میلی گرم در میلی لیتر باشد.

هر بار که محلول و ظرف اجاهه داده می شود، قبل از تجویز، داروهای تزریقی داخل وریدی باید به صورت بصری برای ذرات و تعییر رنگ (به عنوان مثال سبز یا سیاه) بررسی شوند.

روش های تزریق داخل وریدی مناسب شامل تزریق کلرید سدیم ۰,۹٪، USP، تزریق تزریق دهفورث ۰,۵٪ و تزریق لاکتان رینگر، USP. می باشد. پس از آماده سازی، تیگاسایکلین ممکن است در دمای اتاق نگهداری شود (نباید بیش از ۲۵°C / ۷۷°F تا ۲۴ ساعت (تا ۶ ساعت در بطری و زمان باقیمانده در کیسه IV).

در عوض، تیگاسایکلین با تزریق کلرید سدیم ۰,۹٪، USP یا تزریق ۰,۵٪ تزریق دکستروز با USP مخلوط می شود در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتیگراد (۳۶ تا ۴۶ درجه فارنهایت)

Caco-2 نشان می دهد که تیگاسایکلین شار دیگوکسین را مهار نمی کند، که نشان می دهد تیگاسایکلین یک مهار کننده P-گلیکوپروتئین (P-gp) نیست. این اطلاعات درون آزمایشگاهی با عدم تاثیر تیگاسایکلین بر ترشح دیگوکسین مطابقت دارد که در مطالعه متابولیسم درون *in vivo* شرح داده شده است. تیگاسایکلین یک زیر مجموعه P-gp بر اساس یک مطالعه درون آزمایشگاهی با استفاده از یک سلول نسبت به بیان P-gp است. سهم بالقوه حمل و نقل به وسیله P-gp به انعطاف پذیری تیگاسایکلین شناخته شده نیست استفاده همزمان از مهار کننده های P-gp (به عنوان مثال، کتونازول یا سیکلوسپورین) یا القا کننده های P-gp (به عنوان مثال، ریفامپیسین) می تواند بر روی تری گلیکلین تاثیر گذار باشد.<sup>(۵)</sup>

#### تداخل دارویی در استفاده هی همزمان

استفاده همزمان از آنتی بیوتیک ها با قرص های ضد بارداری ممکن است داروهای ضد بارداری خوارکی کمتر موثر باشد.

- تیگاسایکلین (۱۰۰ میلیگرم پس از آن ۵۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت) و دیگوکسین (۵ میلی گرم و به دنبال آن ۰،۲۵ میلی گرم هر ۲۴ ساعت) به افراد سالم در یک مطالعه متابولیسم به تحمل دارویی منجر شد.

- تیگاسایکلین تاثیر کمی بر کاهش Cmax دیگوکسین داشته، ولی هیچ تاثیری بر AUC و یا پاکسازی دیگوکسین نمی گذارد. این تغییر کوچک در Cmax اثرات فارماکودینامیک پایدار دیگوکسین را تحت تاثیر تغییرات فواصل ECG اندازه گیری نمی کند. علاوه بر این، دیگوکسین بر مشخصات فارماکوکنیتیک تیگاسایکلین بین تاثیر نمی گذارد. بنابراین، وقتی تیگاسایکلینین با دیگوکسین تجویز می شود، تنظیم دوز لازم نیست.

- مصرف همزمان تیگاسایکلین (۱۰۰ میلیگرم و سپس ۵۰ میلیگرم هر ۱۲ ساعت) و وارفارین (۲۵ میلیگرم تک دوز) به افراد سالم موجب کاهش ترشح R-وارفارین و S-وارفارین به ترتیب ۴۰ و ۲۳ درصد و یک مورد افزایش AUC به اثرات وارفارین را در INR تغییر نمی دهد. علاوه بر این، وارفارین بر مشخصات فارماکوکنیتیک تیگاسایکلین تاثیر نمی گذارد. با این حال، اگر تیگنوسکلینین با وارفارین تجویز شود، زمان پرتوژنومیین یا سایر آزمون ضد انعقاد مناسب

- امولسیون تزریقی پروپوفول ۱۰٪ (۱۰ میلی گرم در میلی لیتر در تزریق کلرید سدیم ۹٪).

- Piperacillin سدیم / تازوباتام سدیم (EDTA فرمول) پودر برای تزریق

۴۰ میلی گرم / تازوباتام ۵ میلی گرم / میلی لیتر در ۹٪ تزریق کلرید سدیم)

داروهای زیر نباید به طور همزمان از طریق همان سایت Y به عنوان تیگاسایکلین : آمفوتیریسین B، آمفوتیریسین B لیپید، دیاپیام، اسوزومنپرازول و امپرازول تجویز شود (۱۵).

#### اور دوز

هیچ اطلاعات خاصی در مورد درمان اور دوز با تیگاسایکلین وجود ندارد.

در یک مطالعه ی آزمایشگاهی تزریق داخل وریدی تیگاسایکلین در یک دوز ۳۰۰ میلیگرم به مدت ۶۰ دقیقه در افراد داوطلب سالم منجر به افزایش میزان تهوع و استفراغ شد. در مطالعات مسمومیت یک دوز IV با تیگاسایکلین در مoshهای صحراei، متوسط دوز مرگ (LD<sub>50</sub>) ۱۲۴ میلیگرم در کیلوگرم در کیلوگرم و در زنان ۹۸ میلیگرم در کیلوگرم بود. در موش صحراei، LD<sub>50</sub> تخمین زده شده ۱۰۶ میلی گرم بر کیلوگرم در هر دو جنس بود و در نهایت این که تیگاسایکلین در مقادیر قابل توجهی توسط همودیالیز حذف نمی شود.

#### تداخل دارویی

مطالعات درون آزمایشگاهی در میکررزم های کبدی انسان نشان می دهد که تیگاسایکلین، متابولیسم را به واسطه هر ایزوفریک سیتوکروم (CYP) P450 های زیرزمینی مهار نمی کند. مطالعات خاصی برای بررسی اثرات تیگاسایکلین انجام نشده است. در القاء آنزیم میکروسالی داده های قرار گرفتن در معرض و اینمی نشان می دهد هیچ گونه شواهدی از افزایش وزن کبد در طی دوزهای متعدد که معمولا با القاء آنزیم همراه است مشاهده نشده است. بنابراین انتظار نمی رود تیگاسایکلین متابولیسم داروهای متابولیزه شده توسط این آنزیم ها را تغییر دهد. علاوه بر این، به علت تجمع اکسیکلین به طور گستردگی متabolize نمی شود، انتظار می رود که رهاسازی تیگنوسکلین توسعه داروهایی که فعالیت های این ایزوفرم های CYP450 را مهار و یا منع می کنند، تحت تاثیر قرار گیرد. مطالعات درون آزمایشگاهی با استفاده از سلول های ۲

باید کنترل شود.

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه و بررسی های مشابه دیگر، روشن است که تجویز و مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها از مهمترین معضلات جامعه پزشکی در عصر حاضر بوده و دلالت بر درصد بالای تجویز نادرست آنتی بیوتیک در بین پزشکان عمومی دارند که علاوه بر تاثیر مستقیم در

### References

- P Tallury AM, L. M Byrne, S Santra. Advanced Drug Delivery Reviews. 2010;62:424–37.
- T. S Hauck SG, Y. Gao, W C.W. Chan, . Advanced DrugDeliveryReviews.2010;62:438–48.
- Abbasi Asl M SS, Zamani Esmailabadi S, Nikchi P, Soleimani F. Fuzzy clustering of medical sciences universities in Iran on the basis of medical indices in 2008. J Health Administration. 2014;(17):(55):43-50.
- L Zhang DP, C.M.J Hu, C.M. Huang. Current Medicinal Chemistry. 2010;17:585-94.
- L. D Hogberg AH, O Cars. Trends in Pharmacological Sciences. 2010; 31: 509-15.
- N S. Tigecycline: a review of a new glycylcycline antibiotic. Journal of Dermatological Treatment. 2005;16:207–12.
- Pournaras SK, Vasiliki; Spanakis, Nicholas; Gennimata, Vasiliki; Tsakris, Athanassios. Current perspectives on tigecycline resistance in Enterobacteriaceae: susceptibility testing issues and mechanisms of resistance. International Journal of Antimicrobial Agents. 2016; 48 (1):11–8.
- N S. Tigecycline: a review of a new glycylcycline antibiotic. Journal of Dermatological Treatment. 2005;16 (4):207–12.
- Hemphill MT JK. «Tigecycline-induced acute pancreatitis in a cystic fibrosis patient: A case report and literature review. J Cyst Fibros. 2015;15 (1):e9–11. .
- Boucher HW TG, Bradley JS et al. Bad bugs, no drugs: no- ESKAPE. An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009. 2009;48:1–12.
- LR P. A review of tigecycline - the first glycylcycline. Int J Antimicrob Agents 2008;4:S215–22.
- Skrtić MS, S; Jhas, B; Gebbia, M; Wang, X; Wang, Z; Hurren, R; Jitkova, Y; Gronda, M; Maclean, N; Lai, CK; Eberhard, Y; Bartoszko, J; Spagnuolo, P; Rutledge, AC; Datti, A; Ketela, T; Moffat, J; Robinson, BH; Cameron, JH; Wrana, J; Eaves, CJ; Minden, MD; Wang, JC; Dick, JE; Humphries, K; Nislow, C; Giaever, G; Schimmer, AD Inhibition of mitochondrial translation as a therapeutic strategy for human acute myeloid leukemia. Cancer Cell. 2011; 20 (5):674–88.
- Hemphill MT JK. Tigecycline-induced acute pancreatitis in a cystic fibrosis patient: A case report and literature review. J Cyst Fibros. 2015; 15 (1): e9–11.
- Bradford PA W-SD, Petersen PJ. In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 2009. 2005;41:S315–32.
- Rose W RM. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. harmacotherapy. 2006;26 (8):1099–110.