

Jolanta BARANOWSKA

TYGECYKLINA
nowa szansa leczenia
ciężkich zakażeń szpitalnych

II Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii

KAiIT

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 2

im. WAM

ZAKAŻENIA SZPITALNE TO CENA ZA POSTĘP W MEDYCYNIE

1. Liczne rezerwuary MDR w środowisku szpitalnym
2. Wzrastająca populacja pacjentów z deficytami immunologicznymi (onkologia, hematologia, OIT).
3. Wzrost ilości procedur inwazyjnych
4. Zmiana wrażliwości bakterii na antybiotyki.
5. Wzrost ilości szczepów opornych i wieloopornych
6. Pojawianie się nowych mechanizmów odporności.
7. Niewielki postęp we wprowadzaniu nowych antybiotyków (trudna rejestracja, wątpliwe zyski, firmy farmaceutyczne nastawione na choroby przewlekłe).

TYGECYKLINA

Pierwszy antybiotyk nowej grupy -glicylcyklin -pochodnych minocykliny.

Zarejestrowana w 2005 roku przez FDA
(US Food and Drug Administration)

W lutym 2006 w Europie przez EMEA
(European Medicines Agency)

Udowodniona skuteczność TYGECYKLINY wobec:

Gram dodatnich

1. *Enterococcus spp.* w tym VRE
2. *Streptococcus* w tym *S.pneumoniae*, także aktywna wobec szczepów opornych na penicylinę, tetracykliny i makrolidy.
3. *S.aureus* w tym MRSA-0,5mg/l VISA-1mg/l.
4. CoNS(*S.epidermidis*)

Gram ujemnych

1. *Haemophilus influenzae*

2. *Enterobacteriaceae* także dla szczepów ESBL i AmpC; MIC dla tych szczepów w przedziale 0,06-8mg/l

-*E. coli*,

-*Klebsiella*,

-*Serratia*,

-*Stenotrophomonas maltophilia*)

♦

Beztlenowców

1. *Bacteroides* (najmniej aktywna wobec *Bacteroides fragilis*)

2. *Clostridium perfringens*

3. *Peptococcus*

Inne drobnoustroje wrażliwe

1. *Mycoplasma pneumoniae*

2. *Chlamydia pneumoniae*

3. *Mycobacterium*

ZMIENNA AKTYWNOŚĆ (oporność nabyta) wobec

1. *Acinetobacter spp.* aktywna jeśli zakażenie przebiega bez bakteriemii (stężenia w surowicy <MIC)

2. *Proteus mirabilis*

3. *Morganella morgani*

4. *Providencia spp.*

BRAK SKUTECZNOŚCI!!!

wobec

Pseudomonas aeruginosa

(oporność dziedziczna)

Farmakodynamika

1. Półsyntetyczna pochodna minocykliny należąca do grupy tzw GLICYLCYKLIN. Unikatowa struktura pozwoliła na ominięcie mechanizmów oporności na tetracykliny, które rozwinęły się w czasie 50 lat stosowania tej grupy antybiotyków
2. Pokonuje mechanizmy oporności na tetracykliny blokowania rybosomu oraz *efflux*
3. Działa przez hamowanie syntezy białka; wiąże się z podjednostką 30S rybosomu, hamuje translację w komórce bakteryjnej .
4. Wykazuje głównie działanie bakteriostatyczne , niekiedy bakteriobójcze* (*S. aureus Kl. pneumoniae E. coli*)*

Farmakokinetyka

1. Podawana wyłącznie dożylnie.
2. W 60% wiąże się z białkami osocza
3. Dobra dystrybucja tkankowa
4. Źle penetruje do kości, torebki maziowej i OUN.
5. Dobra penetracja do płuc, płynu zapalnego, płynu otrzewnowego.

Farmakokinetyka c.d.

6. Metabolizowana w wątrobie ale bez udziału enzymów cytochromu P-45
7. Eliminacja drogą żółci (60%)
8. Średni okres półtrwania po podaniu wielu dawek wynosi 42 godziny
9. Aby uzyskać efekt terapeutyczny tygecyklina powinna osiągnąć poziom powyżej MIC przez ponad 50% czasu pomiędzy (zależność od AUC)

Wskazania

CIĘŻKIE POWIKŁANE ZAKAŻENIA SKÓRY I TKANEK MIĘKKICH.

POWIKŁANE ZAKAŻENIA WEWNĄTRZBRZUSZNE

Dawkowanie

TYGECYKLINA podawana jest w dawce uderzeniowej 100 mg, a następnie w dawce 50mg co 12 godzin w infuzji 30-60minut

Szczególne grupy pacjentów.

- 1.Brak rekomendacji do stosowania u dzieci i kobiet w ciąży.
- 2.U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby(grupa C (Child- Pugh) zmiana dawkowania:
1 dawka - 100mg, potem 25mg co12 h
- 3.Nie konieczności modyfikacji dawki w niewydolności nerek i u chorych dializowanych.

Podsumowanie:

1. **Tygacyklina** (rej . 2006) cechuje się wysoką aktywnością i szerokim spektrum.
2. Skuteczna w zakażeniach wieloopornych także mieszanych.
3. Doskonała dystrybucja w tkankach
 - w jamie brzusznej skuteczność porównywalna z Imipenemem
 - w tkankach miękkich i skórze z Wankomycyną+Aztreonam

**PRZYPADEK- 1
PACJENTA
LECZONEGO W ODDZIALE
INTENSYWNEJ TERAPII
USK NR 2 im. WAM**



22-LETNI PACJENT
SKIEROWANY ZOSTAŁ ZE SZPITALA
WOJEWÓDZKIEGO DO OIT USK NR2
Z ROZPOZNANIEM

„NACIEK ZAPALNY W MIEDNICY MAŁEJ”

WYWIAD CHOROBOWY

1. Wielomiejscowe obrażenia w postaci:
 - a. złamania mostka z obustronną odmą opłucnową
 - b. złamania kręgu Th8 z przemieszczeniem i uciskiem rdzenia na tym poziomie

2. Po 19. dniowej hospitalizacji w szpitalu wojewódzkim przyjęty do USK im. WAM z powodu niewydolności oddechowej i tu rozpoznano:
 - a. ropniak opłucnej
 - b. stłuczenie i zapalenie płuc
 - c. porażenie lewego fałdu głosowego (przedłużona intubacja)

3. Chory był leczony w ścisłej współpracy z torakochirurgami:
 - a. Drenaż ssący jam opłucnowych
 - b. Bronchoskopie
 - c. HFJV
 - d. Antybiotykoterapia zgodna z posiewem (MRSE)
4. Operacyjne zespolenie złamania kręgosłupa (diapason)
5. Pacjent z poprawą wypisany do domu (paraplegia-rehabilitacja)



PO 6 TYGODNIACH OD OPUSZCZENIA SZPITALA
– PODEJRZENIE ZAKAŻENIA UKŁADU
MOCZOWEGO

CHORY (rodzice) NIE WYRAZIŁ ZGODY NA
LECZENIE W TAMTEJSZYM SZPITALU
I ZOSTAŁ PONOWNIE PRZYJĘTY DO OIT USK
NR2 W ŁODZI



BADANIE PRZEDMIOTOWE

- ◆ postępujące osłabienie
- ◆ tachykardia do 140/min
RR 140/80 mm Hg
- ◆ gorączka do 38,5–39⁰ C
- ◆ błądź skóry i śluzówek
- ◆ niewielkie owrzodzenia i odleżyny na kończynach dolnych
- ◆ od dermatomu Th11 zaburzenia czucia
- ◆ paraplegia
- ◆ rana po operacji n-chir. zagojona bez odczynu zapalnego

BADANIA LABORATORYJNE

- ◆ anemizacja 2,9 mln μ /L HB-7,7G/dL
- ◆ nadpłytkowość 900 TYS/ μ L
- ◆ WBC 18,5TYS/ μ L
- ◆ jonogram, glikemia, mleczały
– wartości prawidłowe
- ◆ badanie moczu: pH 7,5 pojedyncze leukocyty, obecne białko-0,14g/l

POSIEWY

- ◆ mocz - Staphylococcus aureus – MRSA
- ◆ krew - 3x posiew - wyhodowano MRSA
- ◆ tkanki pobrane śródoperacyjnie - MRSA

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

- ◆ mierne powiększenie śledziony
- ◆ rozległy naciek zapalny sięgający od dołu biodrowego po lewego na połowę lewego uda
- ◆ naciek ze zwapnieniami obejmujący prawy staw biodrowy

LECZENIE

1. chirurgiczne - laparotomia zwiadowcza

- a. cięciem lędźwiowo-brzusznym po stronie lewej znaleziono zbiornik płynu
- ewakuowano 200ml ropy
- b. z cięcia w połowie uda cewnik przez kanał przywodzicieli do przestrzeni zaotrzewnowej
- c. z cięcia dodatkowego w okolicy lędźwiowej drugi cewnik do przestrzeni zaotrzewnowej
- d. podłączono kroplówkę płuczącą

2. OGÓLNE

- a. w drugiej dobie pobytu rozpoczęto empiryczną terapię iv **TYGACiLEM** w pierwszej dawce 100mg, a po 12 godzinach 2x dziennie po 50mg
- b. diflucan 2x 200mg
- c. furagin
- d. clexan
- e. żywienie enteralne

DALSZE LOSY PACJENTA

- ◆ w 6. dobie leczenia - w stanie dobrym skierowany do Kliniki Chirurgii
- ◆ kontynuacja antybiotykoterapii Tygacilem do 8. doby
- ◆ drenaż przepływowy do 10. doby
- ◆ kontrolne CT – bez nieprawidłowych zbiorników płynowych
- ◆ w 11. dobie wypisany do domu w stanie dobrym





PRZYPADEK 2

- ◆ 21-LETNI PACJENT SKIEROWANY ZOSTAŁ DO OIT Z POWODU NIEWYDOLNOŚCI ODDECHOWEJ POWSTAŁEJ NA SKUTEK OBRZĘKU GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH PO URAZIE TWARZOCZASZKI

WYWIAD CHOROBOWY

1. Chory nieprzytomny z obrażeniami głowy i krocza znaleziony został przez policję w parku. w późniejszym dochodzeniu ustalono, iż przyczyną urazu było pobicie.
2. Mężczyzna doznał wielomiejscowych obrażeń w postaci:
 - a. złamania żuchwy z 2 szczelinami złamania i przemieszczeniem odłamów
 - b. złamania rękojeści mostka
 - c. masywnego obrzęku tkanek miękkich części twarzowej i okolicy skroniowej
 - d. krwiaka moszny

POSTĘPOWANIE W OIT

- ◆ Chory skierowany został do OIT przez PR nieprzytomny, zaintubowany, wentylowany respiratorem
- ◆ Bezpośrednio po przyjęciu wykonano CT głowy, klatki piersiowej i brzucha nie znajdując wskazań do pilnej interwencji chirurgicznej
- ◆ Pacjenta prowadzono w anlgosedacji remifentanylem, z uwagi na kilkakrotne wystąpienie napadów włączono leczenie przeciwdrgawkowe
- ◆ Od 2-ej doby stwierdzono narastanie ilości ropnej wydzieliny w drogach oddechowych; wykonano bronchoskopię z toaletą drzewa oskrzelowego.
- ◆ Od 3-ej doby chory zaczął wysoko gorączkować

W badaniach laboratoryjnych (3 doba) stwierdzono

- ◆ anemizację obniżenie RBC 4,7 do 3,09 mln
- ◆ małopłytkowość obniżenie z 247 do 111 TYS/ μ L
- ◆ wzrost CRP od 2,03 do 238 bez wzrostu PCT

Materiał na posiewy pobrany został w 1-ej dobie a w 3-j dobie otrzymano ich wyniki

- ◆ MOCZ – jałowy
- ◆ BAL- MRSA - oporny na :
wszystkie PC oraz PC z inhibitorami,
karbapenemy
cefalosporyny.

LECZENIE

1. Od 3-ej doby podjęto leczenie **TYGECYKLINĄ** w dawce początkowej 100 mg, a potem 50mg co 12 godzin.
w 6-ej dobie pacjent przestał gorączkować,
2. Pacjent przytomny , w logicznym kontakcie okresowo pobudzony w 6-ej dobie odłączony od respiratora
3. Od 8-ej doby stwierdzono poprawę wyników badań:
prawidłowe wartości WBC i płytek krwi,
wzrost RBC
dwukrotny spadek CRP
4. W wykonanych (10 doba) posiewach z dróg oddechowych nie stwierdzono MRSA, wyhodowano *Pseudomonas aeruginosa* + *Acinetobacter baumani* bez cech klinicznych infekcji

DALSZE LOSY PACJENTA

W 9. dobie leczenia - w stanie dobrym skierowany do Kliniki Chirurgii Szcękowo-Twarzowej

Kontynuowano antybiotykoterapię **TYGACILEM** do 12 doby

LECZENIE CHIRURGICZNE

Prowadzone było przez specjalistów chirurgii szczękowo-twarzowej i laryngologów; obejmowało:

1. W 3. dobie operacyjne zespolenie żuchwy
2. W 4. dobie tracheotomia oraz założenie dojelitowej sondy w gastroskopii- co umożliwiło odłączenie od respiratora
3. W 8. dobie powtórne operacyjne reponowanie odłamów żuchwy z pozostawieniem wyciągu międzyszczękowego.
4. codzienne zmiany opatrunków i prowadzenie leczenia miejscowego jamy ustnej

TYGECYKLINA

SZEROKIE SPEKTRUM PRZECIWBAKTERYJNE I DOBRA PENETRACJA NARZĄDOWA POZWOLIŁY NA EMPIRYCZNE ZASTOSOWANIE TYGECYKLINY U PACJENTÓW Z ZAKAŻONYMI OBRAŻENIAMI SKÓRY I TKANEK MIĘKKICH, ZAPOBIEGAJĄC UOGÓLNIENIU INFEKCJI.

TYGECYKLINA -antybiotyk o rozszerzonym spektrum aktywności

Tygecyklina rozszerzone spektrum aktywności

	MDR Gram+	Gram+	Gram-	MDR Gram-	Beztlenowce	Atypowe	Pseudomonas
Tygecyklina	Rozszerzone Spektrum Aktywności						
Karbapenemy *		*					*
Piperacylina/tazobaktam		*			*		*
Cefalosporyny III gen.		*					**
Chinolony **		*			**	*	**

Źródło: Wyeth GMALiterature Review

* Z wyłączeniem Ertapenemu nie działa na Pseudomonas ssp.

** W zależności od specyficznego leku

TYGECYKLINA

ZOSTAŁA WPISANA PRZEZ FDA
NA LISTĘ LEKÓW STOSOWANYCH
EMPIRYCZNIE

Z UWAGI NA 85% ERADYKACJĘ
PATOGENU PO ZAKOŃCZONEJ
TERAPII.



