

TİGESİKLİN

Nursel ÇALIK, Murat AKOVA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA
makova@hacettepe.edu.tr

ÖZET

Kimyasal olarak bir minosiklin derivesi olan tigesiklin, FDA tarafından onaylanan ilk glisilsiklin antibiyotiktir. Bu antibiyotik çok sayıda Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmaya in-vitro etkinlik göstermektedir. Bu bakteriler arasında metisilin-dirençli Staphylococcus aureus, vankomisin-dirençli enterokoklar ve geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sentezleyen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae izolatları yer almaktadır. Tigesiklin ayrıca çok sayıda anaerobik bakteri ile, hızlı üreyen tüberküloz dışı mikobakteriler dahil atipik etkenlere de in-vitro duyarlılık göstermektedir. Tigesiklin esas olarak safra yoluyla atılır. Dolayısıyla böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Klinikte parenteral olarak komplike intraabdominal ve cilt-yumuşak doku infeksiyonlarında kullanımı onaylanmıştır. İlacın yakın zamanda bu endikasyonlarda ülkemizde de piyasaya verilmesi beklenmektedir.

Anahtar sözcükler: glisilsiklin, komplike cilt-yumuşak doku infeksiyonları, komplike intraabdominal infeksiyonlar, tigesiklin

SUMMARY

Tigecycline

Tigecycline is chemically a minocycline derivative and it is the first glycycline antibiotic approved by FDA. The drug is active against many Gram-positive and -negative organisms, including methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant enterococci and extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. It is also active against many anaerobic bacteria, as well as atypical pathogens, including rapidly growing, nontuberculous mycobacteria. Tigecycline is eliminated primarily via biliary excretion. Therefore, no dosage adjustment is required in renal insufficiency. It has been approved as a parenteral therapeutic alternative for complicated skin/skin-structure and intra-abdominal infections. Tigecycline is expected to be marketed in Turkey, soon with the above mentioned use of indications.

Keywords: complicated intraabdominal infections, complicated skin and soft tissue infections, glycycline, tigecycline

Bir minosiklin türevi olan tigesiklin, Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onaylanan glisilsiklin grubundan ilk antibiyotiktir. Yapısal olarak tetrasiklinlere benzerlik göstermesine karşın tigesiklin, tetrasikline karşı bakterilerin geliştirdikleri iki önemli direnç mekanizmasından etkilenmemektedir. Bunlardan ilkinde tetrasikline özgül pompa mekanizması için tigesiklin zayıf substrat özelliği göstermektedir. İkinci direnç mekanizması olan ve bakteri ribozomlarında tetrasiklin bağlanmasını engelleyen Tet(M) proteininin neden olduğu değişiklikten tigesiklin etkilenmemekte ve ribozomlara bağlanabilmeyi sürdürmektedir. Tigesiklin, yeni antibiyotik geliştirilmesinin oldukça azaldığı günümüzde, pek çok Gram pozitif ve Gram negatif bakteriye karşı gösterdiği etkinlik nedeniyle

le klinik kullanımda önemli bir yere sahip olacağı izlenimi vermektedir.

Kimyasal yapı ve etki mekanizması

Tigesiklin (Tygacil®) yapıcı tetrasiklinlere benzer; merkezde dört-halkalı karboksilik iskelete sahiptir ve D-9 pozisyonunda modifiye glükamido grubu bulundurur. Minosiklinin 9-t-butilglükamido derivesidir⁽²⁴⁾. Enterobacteriaceae ve Acinetobacter türlerinde tetrasiklin direncinden sorumlu Tet(A-E) ve stafilokoklardaki dirençten sorumlu olan Tet(K) efluks pompalarından etkilenmediği için tetrasiklinlerden daha geniş etki spektrumuna sahiptir. Tigesiklin, geri dönüşlü olarak 30S ribozomal alt birimine bağlanır ve protein sentezini inhibe eder^(3,26). Bağlanma noktası tetrasiklinlerden farklı olduğu için

Tet(M) proteininden etkilenmez ve tetrasiklin-den beş kat daha güçlü olarak bağlanır⁽²⁾. Genel olarak bakteriyostatiktir ancak bazı mikroorganizmalara karşı bakterisidal aktivitesi olduğu bildirilmiştir^(15,22).

Etki spektrumu

Tigesiklin aerobik Gram pozitif, Gram negatif ve anaerob patojenlere karşı etkinlik gösterir. Tigesiklin in-vivo olarak metisiline duyarlı ve dirençli *Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus pyogenes*, vankomisine-duyarlı *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus micros* türlerine karşı etkili bulunmuştur⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Yukarıda sayılanlara ek olarak *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus faecium*, vankomisine dirençli (VRE) ve duyarlı *E.faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus epidermidis* (vankomisine duyarlı ve dirençli), *Staphylococcus haemolyticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophilia*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Pasteurella multocida*, *Serratia marcescens* ve *Stenotrophomonas maltophilia* türlerine karşı da in-vitro etkinlik gösterilmiştir⁽¹⁸⁾.

Geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sentezleyen *E.coli* izolatlarında tigesiklin aktivitesinin imipenem-silastatine benzer olduğu gösterilmiştir (MIC₉₀: 0.25 mg/L)⁽²⁷⁾. *K.pneumoniae* için MIC₉₀ değeri tigesiklin ile 1 mg/L iken imipenem-silastatin ile 5 mg/L olarak bulunmuştur.

Uluslararası, çok merkezli bir in-vitro duyarlılık araştırması olan 'Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST)' çalışmasında 3989 toplum kökenli ve hastane kökenli Gram pozitif ve Gram negatif izolatta tigesiklin aktivitesi incelenmiştir: *Enterobacteriaceae* türlerinin çoğunluğunda imipenem-silastatine benzer MIC₉₀ değerleri görülmüştür. MRSA, penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) ve VRE türleri de dahil bir çok Gram pozitif izolatta tigesiklin MIC₉₀ değerleri daha düşük saptanmış-

tır⁽⁶⁾.

Acinetobacter türleri çoklu ilaç direnci olan bir diğer grup patojendir ve OXA karbapenemaz veya metallo-beta-laktamaz enzim üretimi sonucu karbapenemlere dirençli suşların sıklığı artmaktadır⁽²³⁾. Tigesiklin karbapenemaz üreten *Acinetobacter* suşlarına karşı etkili bulunmuştur (MIC₉₀ ≤2 mg/L).

Tigesiklin, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* ve *Bacteroides* türlerine karşı anaerobik aktivite göstermiştir. Tigesiklinin *B.fragilis* için MIC₉₀ değeri 8 mg/L, metronidazol için MIC₉₀ 2 mg/ml olarak bulunmuştur. Yüksek antimikrobiyal direncin olduğu bölgelerde metronidazol, imipenem, amoksisilin-klavulanat veya piperasilin-tazobaktama tigesiklin alternatif olarak kullanılabilir^(4,5).

Tigesikline gentamisin eklenmesi ile VRE ve vankomisin dirençli *S.aureus* izolatlarında daha iyi antibakteriyel aktivite gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Bu verilerin klinik etkisini anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tigesiklinin *Pseudomonas aeruginosa* için MIC₉₀ değeri 16 mg/L'nin üzerindedir^(8,14,20). *Proteus mirabilis* ve *Proteus vulgaris* MIC₉₀ değerleri de sırasıyla 8 ve 4 mg/L olarak bulunmuştur^(20,30). *P.aeruginosa* ve *Proteus* türlerindeki direncin efluks pompalarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

S.maltophilia'nın tigesiklin direnci levofloksasine benzer ancak trimetoprim-sulfametoksazolden daha düşüktür⁽¹³⁾. *Mycoplasma pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis*'e karşı etkinliği vardır. *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus* ve *Mycobacterium chelonae* karşı MIC₉₀ değerleri doksisisikline göre oldukça düşüktür⁽³¹⁾.

Farmakolojik özellikler

Tigesiklin intravenöz olarak kullanılır ve lineer farmakokinetiğe sahiptir. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) 100 mg dozundan 0.911 mg/L, günde iki defa 50 mg uygulandığında 10 gün sonunda C_{max} 0.621 mcg/ml bulunmuştur. Dağılım hacminin geniş olması ve dokulara hızlı yayılması tedavi için önemlidir ancak bakteremi tedavisi planlandığı zaman düşük C_{max} düzeylerine dikkat edilmeli-

dir⁽²¹⁾. Plazma yarılanma ömrü 36 saattir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 71- % 89 civarındadır. Farklı dokularda, serumdakine göre bulunma oranı şu şekildedir: safra kesesinde 38 kat, kolonda 2.1 kat, alveol hücrelerinde 78 kat, akciğerde 8.6 kat, epitel sıvısında % 32. Cilt vezikül sıvılarına geçişi ortalama % 74'dür. Kemik ve sinoviyal sıvılara geçişi kötüdür.

Atılımı safra yoluyla veya feçesle (% 59), böbrek yoluyla (% 32) olur ve % 22'si değişmeden idrarla atılır. İdrarla atılımı düşük olduğu için üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılması önerilmemektedir. Sitokrom P450 enziminden bağımsız olarak etki gösterdiğinden ilaç etkileşimi azdır.

Glisilsiklinler zamana bağımlı öldüren antibiyotiklerdir. İn-vitro, tigesiklin farklı organizmalara farklı postantibiyotik etki gösterir: *E.coli* 1.8 saat, *S.aureus* 4.1 saat. Bakteriostatik olan tigesiklin bazı çalışmalarda bakterisidal etki göstermiştir: MRSA sıçan endokarditi ve MSSA ile tavşan osteomyelit modellerinde^(9,16) ve tavşanlarda oluşturulan PRSP suşlarına karşı bakterisidal aktivite görülmüştür⁽¹¹⁾.

Klinik etkinlik

Tigesiklin ile komplike deri/yumuşak doku infeksiyonları ve intraabdominal infeksiyonların tedavisi için dört adet çift kör randomize çalışmanın sonuçları mevcuttur. Hastane ve toplumdan edinilmiş pnömoni tedavisinde etkinliğini araştırmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Komplike cilt infeksiyonu olan 833 hastanın tigesiklin veya vankomisin-aztreonam olmak üzere randomize edildiği benzer iki çalışmada klinik tedavi başarısı (tigesiklin için % 86.5 ve vankomisin-aztreonam için % 88.6) ve mikrobiyolojik başarı oranları (tigesiklin için % 86, vankomisin-aztreonam için % 88) benzer bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Monomikrobiyal, polimikrobiyal infeksiyonu olanlarda veya bakteremisi olanlarda benzer başarı oranları görülmüştür. MRSA eradikasyonu konusunda da tigesiklin vankomisin-aztreonam kadar etkili bulunmuştur (% 78 vs % 76). Bu çalışmalarda tigesikline direnç gelişimine rastlanmamıştır.

Komplike olmuş intraabdominal infeksi-

yonu olan hastalarda düzenlenmiş iki adet çift kör, randomize faz 3 çalışmada tigesiklin, imipenem-silastatin ile karşılaştırılmıştır⁽¹⁾. Toplam 1382 hastanın dahil olduğu çalışmaların analizinde klinik kür oranları benzer bulunmuştur (% 86). Bakteri eradikasyonu da benzerlik göstermiştir: en sık izole edilmiş patojen olan *E.coli* için eradikasyon oranları tigesiklin grubunda % 86 ve imipenem-silastatin grubunda % 87 olmuştur. GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* olan 15 hastada tigesiklin ile eradikasyon sağlanmıştır. Anaeroblar için de eradikasyon oranları aeroblara benzerlik göstermiştir. *B.fragilis* ve *C.perfringens* için tigesiklin ile eradikasyon % 78 ve % 95 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların sonuçları komplike yumuşak doku ve intraabdominal infeksiyonlarda tigesiklinin standart tedavilere göre etkisinin daha düşük olmadığını göstermiştir. Ancak hastaların çoğunlukla toplum kaynaklı infeksiyonlara sahip olduğu ve çok azında ciddi komorbid durumların bulunduğu unutulmamalıdır.

Kullanım dozu

Önerilen tigesiklin dozu 100 mg yükleme dozunu takiben idame doz olarak 12 saatte bir 50 mg'dır. İlaç intravenöz yoldan 30-60 dakika içinde verilmelidir. Oral formu mevcut değildir. Günlük 300 mg dozun üzerinde yan etkilerden dolayı kullanılamaz.

Yapılan az sayıda çalışmalarda, böbrek bozukluğu olan veya hemodiyalize giren hastalarda doz ayarlamasına gerek olmadığı görülmüştür^(7,28). Hafif ve orta dereceli karaciğer bozukluğunda doz ayarlaması gerekmez ancak ciddi karaciğer yetmezliği olanlar için önerilen doz 100 mg yükleme dozunu takiben 12 saatte bir 25 mg'dır⁽⁷⁾.

Yan etkiler

Yapılan faz 3 çalışmalarda tigesiklin ile tedaviye ilişkin istenmeyen etkilerin görülme sıklığı vankomisin-aztreonam ve imipenem ile belirgin farklılık göstermemiştir. En sık görülen yan etkiler bulantı (% 24-35), kusma (% 19), ishal (% 8.5), dispepsi (% 3.7)'dir^(1,10). Tigesiklin ile yapılan hayvan çalışmalarında düşük doğum ağırlıklı fetüse, minör iskelet anormallikle-

rine ve fetal kayıplara yol açtığı görülmüştür. Gebe kadınlarda yapılmış çalışma olmadığından gebelik kategorisi D'dir. Ratlarda yapılan çalışmalarda süte geçtiği görülmüş ancak insan çalışmaları henüz yapılmamıştır. Bu nedenlerle gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılması önerilmez. Çocukluk yaş grubunda kullanılmasına ilişkin klinik veriler yoktur, ancak tetrasikline yapısal benzerlik gösterdiğinden kullanılması önerilmez. Bu yapısal benzerlik nedeniyle tetrasiklin allerjisi olanlarda kullanılmamalıdır. Dişlerde renklenme, enamel hipoplazisi, kemik gelişim bozuklukları, fotosensitivite, psödotümör serebri, pankreatit, azotemi, asidoz, hipofosfatemi ve kan üre nitrojeni seviyelerinde yükselme gibi tetrasikline bağlı yan etkiler görülebilir⁽²⁹⁾.

Tigesiklin sitokrom P450 enzim sistemi ile etkileşmediğinden ve proteine orta düzeyde bağlandığından ilaç etkileşimi fazla beklenmemektedir ve bugüne kadar bildirilmemiştir. Digoksin ve warfarin ile etkisi incelendiğinde tigesiklinin bu ilaçların kan seviyesini artırdığı ve klerensini azalttığı saptanmıştır, fakat klinik önem yaratmadığı görülmüştür⁽³²⁾. Ancak birlikte kullanılacaksa uluslararası normalize oran (INR) ölçümlerinin düzenli olarak yapılması önerilmektedir. Ayrıca oral kontraseptiflerin etkisini azaltabileceği için bir arada kullanıldıkları zaman dikkatli olunmalıdır.

Direnç gelişim mekanizması

Tigesiklin klinik kullanımında çok uzun süredir bulunmadığı için direnç gelişimi çok anlaşılamamıştır. Çoklu ilaç dirençli efluks pompalarının gelişmesi dirençten sorumlu tutulmaktadır. Faz 3 çalışmalarında beş dirençli suş tanımlanmıştır: iki *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *Morganella morganii* ve *A.baumannii*. Bu dirençlerden kromozom-aracılı efluks pompasının up-regülasyonu sorumlu gibi görünmektedir.

Hastanelerde florokinolonlar, sefalosporinler ve karbapenemler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımları sonucu dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon görülmektedir ve bu durum kollatereal hasar olarak adlandırılır. Tigesiklin bu ilaçların kullanımını azaltır ve bu hasarı azaltabilir⁽²⁵⁾.

Sonuç

Tigesiklin klinik kullanıma en son giren antimikrobiyal ajandır ve yapılan klinik çalışmalarda komplike deri, yumuşak doku infeksiyonları ve komplike intraabdominal infeksiyonlarda standart tedaviler kadar etkili bulunmuştur. MRSA, *Enterobacteriaceae* türleri, GSBL üreten Gram negatifler ve çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter* türleri ve dirençli Gram pozitif kokların etken olabileceği polimikrobiyal infeksiyonlarda tercih edilebilecek bir antibiyotiktir. *P.aeruginosa*'ya aktivitesinin olmaması ve serumda düşük seviyede bulunması kullanımını kısıtlamaktadır. Kullanım endikasyonu olan infeksiyonlar dışında etkili olduğunun gösterilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Babinchack T, Ellis-Grosse EJ, Dartois N, Rose GM, Loh E, Tigecycline Study Group: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of complicated intraabdominal infections: analysis of pooled clinical data, Clin Infect Dis 2005;41(Suppl 5):S354-67.
2. Bauer G, Berens C, Projan SJ, Hillen W: Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed FE2+ cleavage of 16S rRNA, J Antimicrob Chemother 2004;53(4):592-9.
3. Bergeron J, Ammirati M, Danley D et al : Glycylcyclines bind to the high affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)-and Tet(O)-mediated ribosomal protection, Antimicrob Agents Chemother 1996;40(9):2226-8.
4. Betriu C, Culebras E, Gomez M, Rodriguez-Avial I, Picazo JJ: In vitro activity of tigecycline against Bacteroides species, J Antimicrob Chemother 2005;56(2):349-52.
5. Betriu C, Rodriguez-Avial I, Sanchez BA, Gomez M, Alvarez J, Picazo JJ, Spanish Group of Tigecycline: In vitro activities of tigecycline (GAR-939) against recently isolated clinical bacteria in Spain, Antimicrob Agents Chemother 2002;46(3):892-5.
6. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM et al: In vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program;2004), Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52(3):173-9.
7. Data on file: Wyeth Pharmaceuticals, Philadelphia (2005).
8. Dean CR, Visalli MA, Projan SJ, Sum PE, Bradford PA: Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in Pseudomonas aeruginosa PA01, Antimicrob Agents

- Chemother 2003;47(3):972-8.
9. Edelstein PH, Weiss WJ, Edelstein MAC: Activities of tigecycline (GAR-936) against *Legionella pneumophila* and in guinea pigs with *L.pneumophila pneumonia*, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(2):533-40.
 10. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam, *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S341-53.
 11. Fang GD, Weiss WJ, Scheld WM: Comparative efficacy of GAR-936, a novel glycylycylone, alone and in combination with vancomycin against highly penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) experimental meningitis in rabbits [abstract B-868], 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC (2000).
 12. Fraise AP: Tigecycline: The answer to beta-lactam and fluoroquinolone resistance? *J Infect* 2006;53(5):293-300.
 13. Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN: Antimicrobial activity of tigecycline tested against organisms causing community-acquired respiratory tract infection and nosocomial pneumonia, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(3):187-93.
 14. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K: Comparative in vitro activities of GAR-936 against aerobic and anaerobic animal and human bite wound pathogens, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(10):2747-51.
 15. Hoellman DB, Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC: Antipneumococcal activities of GAR-936 (a new glycylycylone) compared to those of nine other agents against penicillin-susceptible and -resistant pneumococci, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(4):1085-8.
 16. Lefort A, Lafaurie M, Massias L et al : Activity and diffusion of tigecycline (GAR-936) in experimental enterococcal endocarditis, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(1):216-22.
 17. Livermore DM: The threat from the pink corner, *Ann Med* 2003;35(4):226-34.
 18. Livermore DM: Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J Antimicrob Chemother* 2005;56(4):611-4.
 19. Mercier RC, Kennedy C, Meadows C: Antimicrobial activity of tigecycline (GAR-936) against *Enterococcus faecium* and *Staphylococcus aureus* used alone or in combination, *Pharmacotherapy* 2002;22(12):1517-23.
 20. Milatovic D, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC: Activities of the glycylycylone tigecycline (GAR-936) against 1924 recent European clinical bacterial isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(1):400-4.
 21. Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S: Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(1):220-9.
 22. Murphy TM, Deitz JM, Petersen PJ, Mikels SM, Weiss WJ: Therapeutic efficacy of GAR-936, a novel glycylycylone in a rat model of experimental endocarditis, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(11):3022-7.
 23. Pachon-Ibanez ME, Jimenez-Mejiaz ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J: Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(11):4479-81.
 24. Pankey GA: Tigecycline, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):470-80.
 25. Paterson DL: 'Collateral Damage' from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy, *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S341-5.
 26. Projan SJ: Preclinical pharmacology of GAR-936, a novel glycylycylone antibacterial agent, *Pharmacotherapy* 2000;20(9Pt.2):S219-23.
 27. Stein GE, Craig WA: Tigecycline: a critical analysis, *Clin Infect Dis* 2006;43(4):518-24.
 28. Troy S, Muralidharan G, Micalizzi M et al: The effects of renal disease on the pharmacokinetics of tigecycline (GAR-936), 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL (2003).
 29. Tygacil (tigecycline) package insert: Wyeth Pharmaceuticals, Philadelphia (2005).
 30. Visalli MA, Murphy E, Projan SJ, Bradford PA: AcrB multidrug efflux pump is associated with reduced levels of susceptibility to tigecycline (GAR-936) in *Proteus mirabilis*, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(2):665-9.
 31. Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann L, Wilson RW: Comparison of the in vitro activity of the glycylycylone tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracyclines, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(10):3164-7.
 32. Zimmerman JJ, Harper D, Matschek K et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamic of tigecycline and digoxin co-administered to healthy men, 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC (2004).