

Izabela Karpiuk¹, Stefan Tyski^{1,2}

**POSZUKIWANIE NOWYCH PREPARATÓW DO TERAPII PRZECIWBAKTERYJNEJ.
I. NOWE ANTYBIOTYKI I CHEMIOTERAPEUTYKI
DOPUSZCZONE DO OBROTU**

**LOOKING FOR THE NEW PREPARATIONS FOR ANTIBACTERIAL THERAPY
I. NEW ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTICS ON THE MARKET**

¹ Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii, Narodowy Instytut Leków, Warszawa

² Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

STRESZCZENIE

Rozwój nowych mechanizmów oporności oraz stosunkowo łatwe i szybkie przekazywanie genów oporności pomiędzy komórkami jest przyczyną pojawiania się w ostatnich latach dużej liczby szczepów bakteryjnych opornych na wiele leków stosowanych w terapii. W związku z tym, bardzo ważne jest intensywne poszukiwanie nowych, skutecznych związków, które mogą znaleźć zastosowanie jako substancje czynne produktów leczniczych, pozwalające na eradykację istotnych klinicznie, niebezpiecznych bakterii. W XXI wieku do lecznictwa wprowadzono 3 nowe grupy leków przeciwbakteryjnych: oksazolidynony, lipopeptydy oraz pleuromutyliny. Związki z tej ostatniej grupy np. tiamulina, stosowane były wcześniej, lecz tylko w lecznictwie weterynaryjnym. Poczynając od 2000 roku zarejestrowano również 18 nowych związków przeciwbakteryjnych ze znanych grup terapeutycznych. Najliczniejszą grupę spośród chemioterapeutyków stanowią chinolony. Wśród związków pochodzenia naturalnego należy wymienić: nowe karbapenemy, cefalosporyny V generacji oraz telitromycynę, tygecyklinę, telawancynę i fidaksozomycynę.

Niniejsza praca stanowi I część cyklu związanego z poszukiwaniem nowych środków do terapii przeciwbakteryjnej i dotyczy nowych preparatów i związków dopuszczonych do obrotu w różnych obszarach świata, poczynając od 2000 roku. Następne części cyklu poświęcone będą związkom, które są w trakcie badań klinicznych.

SŁOWA KLUCZOWE: *nowe antybiotyki, chemioterapeutyki, leki przeciwbakteryjne*

ABSTRACT

Development of new mechanisms of resistance and relatively easy and fast transferring of resistance genes between cells have resulted in emergence of large number of multi-drug resistant bacteria in recent years. Therefore, it is important to intensively search for new, effective compounds possessing antibacterial potential and apply them as active ingredients of medicinal products. This procedure may lead to eradication of clinically relevant, dangerous bacteria. In the twenty-first century, three new classes of antibacterial agents: oxazolidinones, lipopeptides and pleuromutilins were introduced into the therapy. Compounds from the last group, such as tiamulin, were used previously, but only in veterinary. New 18 antimicrobial compounds, belonging to known therapeutic groups, have been registered since 2000. The largest group among antibacterial chemotherapeutics is quinolones. Group of natural compounds includes: new carbapenems, cephalosporins of V generation and other agents, like telithromycin, tigecycline, telavancin and fidaxomicin.

This article is a part of the series associated with searching for new antibacterial agents and it relates to new antibiotics and antibacterial chemotherapeutics approved for the world-wide market since 2000. The next parts of this cycle will be devoted to compounds ongoing the clinical trials.

KEY WORDS: *novel antibiotics, chemotherapeutics, antibacterial drugs*

WSTĘP

Poczynając od odkrycia właściwości przeciwwłó-
wych arsfenaminy (preparat 606, Salvarsan) w 1909 r.
przez *Sahachiro Hatę* pracującego w laboratorium *Paula Ehrlicha*, ojca chemioterapii oraz odkrycia penicyliny
w 1928 roku przez *Aleksandra Fleminga*, trwa wyścig
pomiędzy człowiekiem starającym się opracować
skuteczne leki przeciwdrobnoustrojowe a bakteriami
wytwarzającymi nowe mechanizmy oporności, pozwa-
lające na rozwój i namnażanie w obecności stosowa-
nych w terapii produktów leczniczych. Ponadto geny
kodujące białka, odpowiedzialne za oporność, mogą
znajdować się w ruchomych elementach genetycznych,
jak plazmidy i integrony i podlegać przekazywaniu
nie tylko pomiędzy szczepami tego samego gatunku,
lecz także między odległymi filogenetycznie grupami
drobnoustrojów.

Europejska Agencja Leków (EMA - *European Medicines Agency*) wraz z Europejskim Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC - *European Centre for Disease Prevention and Control*) podają szacunkową liczbę 25 000 chorych, którzy corocznie umierają w wyniku zakażeń wywołanych przez szczepy bakterii wielolekoopornych (1). Fakt niewielkiej liczby nowych antybiotyków, które pomyślnie przechodzą kolejne etapy badań klinicznych osiągając status leku, budzi również niepokój epidemiologów (2, 3). W latach 1940-1962 wprowadzono na rynek co najmniej 15 nowych grup antybiotyków i chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych (3). W latach 80-tych XX wieku do lecznictwa wprowadzono cefalosporyny III i IV generacji, preparaty złożone zawierające β -laktamy i inhibitory β -laktamaz, a także karbapenemy i szereg fluorochinolonów. Potem nastąpiła wieloletnia przerwa, po której dopiero w 2000 roku zarejestrowano linezolid – lek należący do nowej grupy związków, oksazolidynonów.

Wśród szczepów najczęściej wywołujących bakterięmię oraz cechujących się szczególną opornością, EMA wraz z ECDC wyróżniają: *Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę (MRSA), średnio wrażliwe oraz odporne na wankomycynę *S. aureus* (VISA/VRSA) oraz *Enterococcus* sp. (VRE) np. *E. faecium*, a także *Streptococcus pneumoniae* odporne na penicylinę (PRP), Gram-ujemne pałeczki odporne na III-generację cefalosporyn i na karbapenemy (1). Obecnie największe niebezpieczeństwo stanowią pałeczki Gram-ujemne wytwarzające metalo- β -laktamazy (MBL) oraz karbapenemazy typu KPC (4).

NOWE KLASY ANTYBIOTYKÓW
DOPUSZCZONYCH DO OBROTU

Od 2000 roku do obrotu wprowadzono jedynie trzy nowe klasy antybiotyków i chemioterapeutyków:

- * oksazolidynony: jedyny przedstawiciel linezolid (Zyvox; Pfizer) chemioterapeutyk dopuszczony do obrotu przez FDA w 2000 r. w trzech postaciach farmaceutycznych: tabletek, roztworu do wlewu dożylnego oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Linezolid został zatwierdzony procedurą narodową przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) w lutym 2002 r. w postaci preparatu o nazwie Zyvoxid. Związek ten posiada spektrum aktywności przeciwbakteryjnej obejmujące tlenowe ziarenkowce Gram-dodatnie, takie jak: odporne na metycylinę gronkowce, średnio wrażliwe na glikopeptydy *S. aureus* (GISA), odporne na wankomycynę *S. aureus* (VRSA) i *Enterococcus* sp. oraz odporne na penicylinę *S. pneumoniae* (PRP) (5). Linezolid jest stosowany w szpitalnych i pozaszpitalnych zapaleniach płuc, powodowanych przez wrażliwe na penicylinę szczepy *S. pneumoniae*, zakażeniach skóry i tkanek miękkich, powodowanych przez *S. aureus* i *S. pyogenes* oraz zakażeniach, w tym w przypadkach bakteriemii, powodowanych przez szczepy *E. faecium* (6). Linezolid wyróżnia się unikatowym mechanizmem działania. Wykazano, że linezolid hamuje biosyntezę białek poprzez oddziaływanie z podjednostką 50S rybosomu blokując połączenie aminoacylo-tRNA z miejscem A centrum peptydylotransferazy i tym samym uniemożliwiając proces translacji białek (7);
- * lipopeptydy: daptomycyna (Cubicin; Cubist) półsyntetyczny cykliczny antybiotyk otrzymywany w wyniku fermentacji *Streptomyces roseosporus*. Cubicin został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA – *Food and Drug Administration*) we wrześniu 2003 roku (EMA – styczeń 2006 r., Japońska Agencja Wyrobów Medycznych i Farmaceutycznych (PMDA – *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*) – lipiec 2011 r.) w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji (8). Cubicin dostępny jest w Polsce (Novartis Europharm Ltd.) i stosowany jest w terapii powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich wywołanych przez: *S. aureus* włącznie z MRSA, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *E. faecalis* wrażliwe na wankomycynę. W 2006 r. FDA rozszerzyła wskazania do stosowania daptomycyny o prawostronne zapalenie wsierdza oraz bakterięmię wywołane przez MSSA i MRSA. Mechanizm działania daptomycyny opiera się na zaburzeniu transportu

przez błonę komórkową bakterii. Ten proces powoduje jej szybką depolaryzację, a w efekcie wypływu jonów potasu i apoptozę komórki (9);

- * pleuromutyliny, dotychczas stosowane w weterynarii, pierwszym przedstawicielem tej grupy w terapii u ludzi jest retapamulina (Altanax, Altargo; Glaxo-SmithKline). Jest to półsyntetyczna pochodna pleuromutylin, dopuszczona do obrotu w kwietniu 2007 r. przez FDA i miesiąc później przez EMA, w postaci 1% maści stosowanej w zakażeniach miejsca operowanego oraz w leczeniu liszajca u dorosłych i dzieci powyżej 9 miesiąca życia (10). Retapamulina wykazuje *in vitro* aktywność przeciwbakteryjną wobec szerokiego spektrum bakterii tlenowych: MSSA, MRSA, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, paciorkowców z grupy *viridians*, *Micrococcus* sp., *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Corynebacterium* sp. Retapamulina hamuje aktywność peptydylotransferazy i częściowo blokuje wiązanie tRNA z miejscem P podjednostki 50S rybosomu, zaburzając w ten sposób proces translacji białek (11).

NOWE PRODUKTY LECZNICZE - POCHODNE ZNANYCH KLAS ANTYBIOTYKÓW

Od roku 2000 do lecznictwa na świecie wprowadzono również 18 nowych związków przeciwbakteryjnych ze znanych grup terapeutycznych. Część z tych związków została odkryta lub wynaleziona na Dalekim Wschodzie i nie jest dostępna na rynkach krajów Unii Europejskiej. Dziesięć z nich to substancje pochodzenia naturalnego, a osiem stanowią chemioterapeutyki przeciwbakteryjne – chinolony:

1. balofloksacyna – zaaprobowana przez Koreańską Agencję ds. Żywności i Leków (KFDA – *Korea Food and Drug Administration*) w grudniu 2001 r. w postaci preparatu o nazwie Q-Roxin (tabletki, 100 mg, Choongwae Pharma). Balofloksacyna posiada szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej wobec Gram-ujemnych i Gram-dodatnich bakterii włącznie z MRSA i *S. pneumoniae*. Q-Roxin stosuje się w leczeniu zakażeń układu moczowego oraz zapaleń narządów miednicy i szyjki macicy (12);
2. pazufloksacyna – wprowadzona na rynek japoński w 2002 r. i dostępna pod nazwą Pasil (Toyama Chemical Co.) lub Pazucross (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals) występuje pod postacią leku parenteralnego (13). Pazufloksacyna należy do fluorowanych chinolonów III generacji i posiada szerokie spektrum działania obejmujące bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne oraz beztlenowce. Aktywność przeciwbakteryjna pazufloksacyny wobec *S. aureus* wrażliwych na chinolony, MRSA, *H. influenzae* β-laktamazo ujemnych, opornych na ampicylinę, *K. pneumoniae* wytwarzających β-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESβL) oraz *P. aeruginosa* opornych na imipenem/cylastatynę, jest wyższa w porównaniu do aktywności ceftazydymu, ceftriaksonu, imipenemu z cylastatyną oraz meropenemu (14). Pazufloksacyna jest skierowana do leczenia: zakażeń dolnych dróg oddechowych, dróg moczowych, zakażeń jamy brzusznej, narządów rodnych oraz wtórnych zakażeń po urazach, oparzeniach i operacjach. W 2005 roku poszerzono wskazania do stosowania pazufloksacyny o zakażenia szczepami *Legionella* sp. (13);
3. gemifloksacyna – dostępna w postaci preparatu Factive (tabletki, 320 mg, Oscient Pharmaceuticals) została zaaprobowana do stosowania przez FDA w kwietniu 2003 r. w leczeniu ostrego bakteryjnego zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli powodowanego przez *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* lub *M. catarrhalis* oraz pozaszpitalnego zapalenia płuc o etiologii *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *K. pneumoniae* (15). W czerwcu 2009 r. podmiot odpowiedzialny powiadomił EMA o wycofaniu wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu Factive na terenie Europy z powodu zastrzeżeń złożonych przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*) EMA. Uzasadnieniem podjętej decyzji było podejrzenie genotoksyczności, a także zastrzeżenia dotyczące niewystarczającej liczby dowodów na skuteczność preparatu Factive u pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc w pięciodniowym leczeniu. Komitet również zauważył, że przedstawione informacje nie potwierdzają celowości stosowania preparatu Factive w leczeniu przewlekłego zapalenia oskrzeli (16);
4. tosufloksacyna – zatwierdzona w styczniu 2006 r. przez PMDA, dostępna jedynie w Japonii w postaci 0,3% roztworu do oczu o nazwie Ozex (Toyama Chemical Co.) lub Tosuflo (Nidek Co.). Preparat stosuje się w terapii zapalenia powiek, gruczołu łzowego, spojówek oraz rogówki. Tosufloksacyna ma kontrowersyjny profil bezpieczeństwa w stosunku do innych fluorochinolonów, może wywoływać ciężką małopłytkowość i uszkodzenie nerek (17);
5. sytafloksacyna (DU-6859a) – zaaprobowana do leczenia w styczniu 2008 r. przez PMDA pod postacią tabletek w dawce 50 mg i 10% granulatu o nazwie Gracevit (Daiichi Sankyo Co.). Sytafloksacyna jest skuteczna wobec gronkowców opornych na metycylinę, *S. pneumoniae* i paciorkowców o obniżonej wrażliwości na lewofloksacynę i inne chinolony, a także wobec enterokoków. Posiada także aktyw-

ność przeciwbakteryjną wobec klinicznych izolatów *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa* oraz *Acinetobacter baumannii*. Aktywność *in vitro* sytafloksacyny wobec beztlenowców jest porównywalna do aktywności imipenemu lub metronidazolu (18). Wskazania do stosowania preparatu Gracevit są zakażenia dróg oddechowych, dróg moczowych, bakteryjne infekcje ginekologiczne, otolaryngologiczne i stomatologiczne;

6. antofloksacyna – aminowa pochodna lewofloksacyny zatwierdzona przez Chińską Państwową Agencję ds. Żywności i Leków (SFDA – *State Food and Drug Administration*) w 2009 r. w postaci tabletek, zsyntetyzowana przez Shanghai Institute of Materia Medica we współpracy z Chińską Akademią Nauk i Anhui Global Pharmaceutical, Inc. Aktywność przeciwbakteryjna antofloksacyny jest znacznie większa w porównaniu do aktywności znanych fluorochinolonów: cyprofloksacyny, sparfloksacyny, czy ofloksacyny wobec gronkowców opornych na chinolony i metycylinę. Badania farmakokinetyki wykazały dobre wchłanianie antofloksacyny, wysoki współczynnik biodostępności i korzystny czas połowicznego rozpadu (19). Antofloksacyna jest stosowana w zakażeniach skórnych, dróg oddechowych i dróg moczowych;
7. bezyfloksacyna – zsyntetyzowana w Japonii, zaaprobowana przez FDA w maju 2009 r. pod nazwą Besivance (Bausch & Lomb) w postaci 0,6% zawiesiny do oczu. Wskazaniem do stosowania bezyfloksacyny jest zapalenie spojówek wywołane przez: maczugowce grupy *Corynebacterium* CDC G, a także *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus salivarius*, *H. influenzae* oraz *Moraxella lacunata* (20);
8. garenoksacyna – niefluorowany chinolon wynaleziony przez Toyama Chemical Co. i zaaprobowany do stosowania przez PMDA w lipcu 2007 r. pod nazwą Geninax (tabletki, 200 mg). Koncern Schering-Plough także złożył wniosek o wprowadzenie na rynek amerykański i europejski leku Geninax w postaci tabletek i roztworu do wlewu dożylnego (21), jednak później wniosek został wycofany. Oficjalnym powodem podanym przez podmiot odpowiedzialny był brak licencji umożliwiającej dystrybucję leku na rynku amerykańskim, natomiast EMA poinformowała o niewystarczających dowodach skuteczności produktu w rekomendowanych wskazaniach. Ponadto zaobserwowano ryzyko wystąpienia działania hipotensyjnego podczas przyjmowania preparatu oraz stwierdzono brak badań dotyczących wpływu leku na poziom glukozy we krwi. Wskazaniem do stosowania preparatu Geninax w Japonii są: zapalenie krtani, gardła, migdałków, ostre zapalenie

oskrzeli, zapalenie płuc, wtórne zakażenie dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego i zatok o etiologii wrażliwych na garenoksacynę szczepów *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *S. pneumoniae* (PRP), *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *H. influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Ch. pneumoniae* oraz *M. pneumoniae* (22).

Z grupy nowych związków półsyntetycznych lub substancji pochodzenia naturalnego, do lecznictwa wprowadzono 4 karbapenemy:

1. biapenem – został wprowadzony na rynek japoński w 2002 r. pod nazwą Omegacin (300 mg, wlew dożylny, Meiji Seika Pharma Co. Ltd.). Biapenem posiada *in vitro* aktywność przeciwbakteryjną wobec szerokiego spektrum bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, zarówno tlenowych, jak i beztlenowych, a także szczepów wytwarzających β-laktamazy. Wykazuje bardzo dobrą skuteczność wobec wrażliwych i opornych na penicylinę *S. pneumoniae*, wrażliwych na metycylinę gronkowców. Aktywność biapenemu wobec bakterii Gram-ujemnych jest zbliżona do aktywności imipenemu i meropenemu. Biapenem wykazuje także bardzo dobrą skuteczność wobec beztlenowców Gram-dodatnich (*Peptostreptococcus* sp. i *Clostridium* sp.) oraz Gram-ujemnych (*Bacterioides* sp. i *Prevotella* sp.). Biapenem w odróżnieniu od imipenemu i panipenemu (karbapenem dopuszczony do obrotu w Japonii) jest stabilny wobec hydrolizy w nerkach pod wpływem enzymu – dihydropeptydazy-I, dzięki czemu może być stosowany bez dodatku inhibitora DHP-I. Wskazaniem do stosowania biapenemu są: powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej u dorosłych, zakażenia dolnych dróg oddechowych i powikłane zakażenia dróg moczowych (23). Biapenem należy do karbapenemów II generacji - związków aktywnych wobec niefermentujących pałeczek Gram-ujemnych, przeznaczony jest do leczenia szpitalnego;
2. ertapenem – zarejestrowany przez FDA w listopadzie 2001 r. (EMA – kwiecień 2002 r.) pod nazwą Invanz, 1 g (Merck Sharp & Dohme) w postaci soli sodowej do podawania pozajelitowego – dożylnego lub domięśniowego. Ertapenem wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, tlenowych i beztlenowych i jest oporny na działanie większości β-laktamaz, włącznie z ESβL i AmpC. Jednakże skuteczność ertapenemu wobec szczepów MRSA, *Enterococcus* sp., *Acinetobacter* sp., *P. aeruginosa* oraz innych niefermentujących bakterii Gram-ujemnych powodujących zakażenia szpitalne, jest ograniczona (24). FDA zaleca stosowanie tego antybiotyku w dokładnie określonych wskazaniach terapeutycznych: powikłanych zakażeniach w obrębie jamy brzusznej, powikłanych zakażeniach

skóry i tkanek miękkich wraz z zakażeniami stopy cukrzycowej, pozaszpitalnych zapaleniach płuc, powikłanych zakażeniach dróg moczowych łącznie z odmiedniczkowym zapaleniem nerek, ostrych zakażeniach w obrębie miednicy, a także w celu zapobiegania wystąpieniu zakażenia miejsca operowanego po zabiegach chirurgicznych w obrębie okrężnicy lub odbytnicy (25). W Europie przyjęte przez EMA wskazania obejmują: zakażenia w obrębie jamy brzusznej, pozaszpitalne zapalenie płuc oraz ostre zakażenia ginekologiczne. Ertapenem należy do karbapenemów I generacji charakteryzujących się szerokim zakresem działania, z ograniczoną aktywnością w stosunku do niefermentujących pałeczek Gram-ujemnych, przeznaczony jest do leczenia zakażeń pozaszpitalnych;

3. doripenem – dopuszczony do obrotu przez japońską agencję leków w lipcu 2005 r. pod nazwą Finibax (0,25g, roztwór do podawania pozajelitowego, Shionogi & Co., Ltd.), lek został także wprowadzony na terenie Stanów Zjednoczonych (październik 2007 r.) i Europy (lipiec 2008 r.) pod nazwą Doribax (250 i 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, Janssen Pharms) (26). W odróżnieniu od ertapenemu posiada aktywność wobec szpitalnych szczepów *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. i *Enterococcus* sp. Doripenem stosuje się w terapii powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej powodowanych przez *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Bacteroides caccae*, *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus* i *P. micros* oraz w przypadku wystąpienia powikłanych zakażeń dróg moczowych łącznie z odmiedniczkowym zapaleniem nerek powodowanym przez szczepy *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* i *A. baumannii* (27). Dodatkowym wskazaniem przyjętym w Europie jest szpitalne zapalenie płuc. Doripenem, podobnie jak biapenem, należy do II generacji karbapenemów;
4. tebipenem piwoksylu – zaaprobowany do leczenia w Japonii w kwietniu 2009 r. w postaci 10% granulatu do stosowania w pediatrii pod nazwą Orapenem (Meiji Seika Pharma Co. Ltd.). Tebipenem jest skuteczny wobec szerokiego spektrum bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych: *Neisseria gonorrhoeae*, *E. faecalis*, *Citrobacter freundii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* i *Enterobacter* sp., z wyłączeniem *P. aeruginosa*. Aktywność przeciwbakteryjna tebipenemu obejmuje także PRP. Tebipenem jest wskazany w leczeniu zapalenia płuc, ucha środkowego i zatok u dzieci (28). Tebipenem należy do karbapenemów III generacji, charakteryzuje się aktywnością przeciwbakteryjną wobec szczepów podatnych na działanie karbapenemów II generacji, a także wobec szczepów MRSA.

Na rynku pojawiły się podawane pozajelitowo cefalosporyny V generacji o dużej biodostępności, przenikające do płynu mózgowo-rdzeniowego. Tego rodzaju związki są skuteczne wobec MRSA i MRSE oraz enterokoków naturalnie opornych na cefalosporyny grup I-IV. Ze względu na aktywność wobec bakterii Gram-ujemnych i niewrażliwość na działanie β -laktamaz można je podzielić na:

- * grupę ceftobiprołu, do której należą związki silnie stabilne wobec działania β -laktamaz i skuteczne wobec wielu bakterii Gram-ujemnych w tym *P. aeruginosa*. Przedstawicielem tej grupy jest ceftobiprol medokarilu – zaaprobowany do leczenia w Kanadzie i Szwajcarii w 2008 r. Wniosek o dopuszczenie do obrotu ceftobiprołu został złożony zarówno w FDA, jak i EMA w 2007 r. W listopadzie 2008 r. EMA wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu preparatu Zevtera (aktualnie Zeftera) w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji (Janssen-Cilag International). Natomiast, w czerwcu 2010 r., w oparciu o informacje z inspekcji przeprowadzonej przez FDA, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało cofnięte ze względu na zastrzeżenia dotyczące wiarygodności przedstawionych wyników badań klinicznych (29). W wyniku kontroli, w grudniu 2009 r. FDA wydała opinię, w której ujawniła, że badania kliniczne w niektórych ośrodkach nie zostały przeprowadzone zgodnie z dobrą praktyką kliniczną. Wskazaniem do stosowania ceftobiprołu były powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich, wraz z zakażeniami stopy cukrzycowej, bez jednoczesnego zapalenia kości i szpiku;
- * grupę ceftaroliny charakteryzującą się małą stabilnością na działanie β -laktamaz i ograniczoną aktywnością wobec bakterii Gram-ujemnych. Przedstawicielem tej grupy jest ceftarolina fosamilu – zatwierdzona przez FDA w październiku 2010 r. w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji o nazwie Teflaro (Cerexa). W czerwcu 2012 r. EMA wydała pozytywną opinię rekomendującą wprowadzenie do obrotu preparatu Zinforo (proszek do sporządzania roztworu do infuzji, AstraZeneca). Ceftarolina jest skierowana do leczenia ostrych zakażeń skóry i tkanek miękkich powodowanych przez szczepy *S. aureus* (MRSA), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* lub *Klebsiella oxytoca* oraz pozaszpitalnego zapalenia płuc o etiologii *S. pneumoniae*, MSSA, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* lub *E. coli* (30).

Ponadto, do lecznictwa wprowadzono ketolidy – pochodne makrolidów, które w pozycji 3 pierścienia laktonowego zamiast kladinozy posiadają grupę ketonową. Telitromycyna jest jedynym przedstawicielem tej grupy, zaaprobowana do leczenia przez EMA w lipcu 2001 r., natomiast przez FDA w kwietniu 2004 r. w po-

stacji tabletek pod nazwą Ketek (Europa – 400 mg, Aventis Pharma; Stany Zjednoczone – 300 i 400 mg, Sanofi Aventis). Preparat Ketek stosuje się w leczeniu osób dorosłych z łagodną lub umiarkowaną postacią pozaszpitalnego zapalenia płuc powodowanego przez *S. pneumoniae* (włącznie ze szczepami wielolekoopornymi), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Ch. pneumoniae* lub *M. pneumoniae*. Ponadto, Ketek jest zalecany do leczenia osób dorosłych z zaostrzeniem przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz ostrym zapaleniem zatok wywołanymi przez bakterie odporne na działanie β -laktamów lub makrolidów. Dodatkowym wskazaniem jest również leczenie dzieci w wieku 12 lat i starszych, cierpiących na zapalenie migdałków lub zapalenie gardła wywołane przez szczep *S. pyogenes* (31).

Fidaksomycyna została zatwierdzona do stosowania przez FDA w maju 2011 r. (Difcid, tabletki, 200 mg, Optimer Pharmaceuticals), natomiast przez EMA w grudniu 2011 r. (Difclir, tabletki, 200 mg, Astellas Pharma). Jest to pierwszy związek należący do antybiotyków makrocyklicznych (zaliczanych również do makrolidów) posiadających wąskie spektrum aktywności bakteriobójczej. Fidaksomycyna jest produktem fermentacji promieniowców z gatunku *Dactylosporangium aurantiacum* i posiada aktywność wobec *C. difficile*. Gram-ujemne bakterie są niewrażliwe na działanie tego antybiotyku (32). Wskazaniem do stosowania tego leku jest terapia biegunek o etiologii *C. difficile* u chorych powyżej 18 roku życia.

Z nowej grupy antybiotyków glicylocyklinowych, zaliczanych do tetracyklin III generacji, do lecznictwa wprowadzono strukturalną pochodną minocykliny – tygacyklinę. FDA zaaprobowała tygacyklinę do leczenia w czerwcu 2005 r. w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 50 mg (Tygacil, Wyeth Pharms), natomiast EMA w kwietniu 2006 r. w takiej samej postaci i dawce (Tygacil, Pfizer Limited). Tygacyklina według wskazań EMA, zalecana jest do leczenia powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, wyłączając zakażenia stopy cukrzycowej oraz powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych (33). W kwietniu 2008 r. EMA wycofała wniosek o dodanie nowego wskazania leczniczego – pozaszpitalnego zapalenia płuc – z powodu wątpliwości dotyczących skuteczności preparatu w tym wskazaniu. Zaobserwowano nieprawidłowości w obszarze doboru pacjentów do przyjętej metody leczenia oraz wysoką śmiertelność chorych cierpiących na inne poważne infekcje, zwłaszcza szpitalne zapalenie płuc u chorych leczonych preparatem Tygacil.

Z grupy lipoglikopeptydów wprowadzono do leczenia preparat zawierający telawancyne. Jest to produkt zaaprobowany przez FDA we wrześniu 2009 r. w postaci preparatu o nazwie Vibativ (proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 250 i 750 mg, Theravance). EMA zarejestrowała ten antybiotyk we wrześniu

2011 r. pod taką samą nazwą, postacią i dawką (firma Astellas Pharma). W Stanach Zjednoczonych Vibativ jest wskazany w leczeniu powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich. EMA zaleca stosowanie preparatu Vibativ u pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc, w tym związanym ze stosowaniem wspomaganego respiratorem oddychania, powodowanym przez szczep MRSA. W październiku 2008 r. wycofano wniosek o wprowadzenie leku Vibativ skierowanego do leczenia zakażeń skóry i tkanek miękkich. CHMP przedstawił opinię, w której wyraża podejrzenie powodowania uszkodzenia nerek, a także zmianę czynności serca pod wpływem przyjmowania preparatu. Pojawiły się także zastrzeżenia dotyczące badania stabilności produktu i obecności zanieczyszczeń (34).

PODSUMOWANIE

Już 18 lat temu, na okładce tygodnika Newsweek z 28 marca 1994 r. zamieszczono groźnie brzmiący tytuł: „Antybiotyki: Czy koniec cudownych leków? UWAGA! Nie są nadal skuteczne przeciwko zabójczym drobnoustrojom” (Antibiotics: The end of miracle drugs? WARNING! No longer effective against killer bugs) sygnalizujący problem rozprzestrzeniania się drobnoustrojów wielolekoopornych. W świetle pojawiających się nowych mechanizmów oporności bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki, ten odwieczny wyścig pomiędzy drobnoustrojami starającymi się przeżyć w środowisku leków, a człowiekiem opracowującym nowe związki i metody leczenia trwa nadal.

Zdecydowana większość produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu to leki półsyntetyczne lub pochodzenia naturalnego. Uderzający jest także brak nowych chemioterapeutyków z grup innych niż chinolony. W obliczu niewątpliwie trudnej sytuacji należy zdawać sobie sprawę, że na tempo pojawienia się nowego leku przeciwbakteryjnego na rynku istotny wpływ mają 3 zagadnienia:

1. merytoryczna trudność w odkryciu istniejącego związku naturalnego lub w wynalezieniu – syntezie nowego skutecznego związku przeciwbakteryjnego (ewentualnie w modyfikacji chemicznej struktury znanego związku),
2. bardzo skomplikowany, długotrwały i kosztowny proces rejestracji nowego produktu leczniczego,
3. małe zainteresowanie firm farmaceutycznych w poszukiwaniu leków przeciwbakteryjnych, których stosowanie jest ograniczone, krótkotrwałe, a liczba potrzebujących osób niewspółmiernie mniejsza niż w przypadku leczenia osób z powszechnie występującymi chorobami przewlekłymi jak nadciśnienie, czy cukrzyca.

W celu poprawy panującej sytuacji, należy wspierać badania naukowe nad nowymi lekami przeciwbakte-

ryjnymi, ulepszać prawne i ekonomiczne procedury związane z wprowadzeniem nowych leków do obrotu, a co najistotniejsze – umiejętnie korzystać z dostępnych zasobów antybiotyków i chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych, aby ograniczyć zjawisko lekooporności.

PIŚMIENNICTWO

1. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
2. Coates ARM, Hu Y. Novel approaches to developing new antibiotics for bacterial infections. *Br J Pharmacol* 2007;152:1147-54
3. Coates ARM, Hu Y. New strategies for antibacterial drug design: targeting non-multiplying latent bacteria. *Drugs in R&D* 2006;7:133-51
4. Hsueh PR. New Delhi Metallo- β -lactamase-1 (NDM-1): An emerging threat among *Enterobacteriaceae*. *J Formos Med Assoc* 2010;109:685-7
5. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect* 2009;59(S1):S59-S74
6. Fung HB, Kirschenbaum HL, Ojofeitimi BO. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent. *Clin Ther* 2001;23:356-91
7. Wilson DN, Schluenzen F, Harms JM, i in. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:13339-44
8. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
9. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, i in. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:283-8
10. Yang LPH, Keam SJ. Retapamulin: a review of its use in the management of impetigo and other uncomplicated superficial skin infections. *Drugs* 2008;68:855-73
11. Nagabushan H. Retapamulin: A novel topical antibiotic. *Indian J Dermatol Venerol Leprol.* 2010;76:77-9)
12. Alksne L. Balofloxacin Choongwae. *Curr Opin Investig Drugs.* 2003;4:224-9
13. <http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/list/NewdrugsFY2004.pdf>
14. Nomura N, Mitsuyama J, Furuta Y, i in. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of pazufloxacin mesilate, a new injectable quinoline. *Jpn J Antibiot* 2002;55:412-39)
15. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500060988.pdf
16. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/01/WC500060989.pdf
17. Rubinstein E. History of quinolones and their side effects. *Chemotherapy* 2001;47:3-8
18. Anderson DL. Sitafloxacin hydrate for bacterial infections. *Drugs Today.* 2008;44:489-501
19. Zhu Q, Liao J, Xie L, i in. Mechanism-based inhibition of CYP1A2 by antofloxacin, an 8-NH₂ derivative of levofloxacin in rats. *Xenobiot* 2009;39:293-301
20. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM185720.pdf>
21. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/E6-11772.pdf>
22. <http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/Geninax.pdf>
23. Perry CM, Ibbotson T. Biapenem. *Drugs* 2002;62:2221-34
24. Zhanel GG, Johanson C, Emil JM i in. Ertapenem: review of a new carbapenem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3:23-39
25. Żabicka D, Hryniewicz W. Doripenem – nowy lek z grupy karbapenemów, http://www.polmikro.edu.pl/polmikro/docs/doripenem_2009_03.pdf
26. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021337s038lbl.pdf
27. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022106s002s005lbl.pdf
28. Muratani T, Doi K, Kobayashi T. Antimicrobial activity of tebipenem against various clinical isolates from various specimen, mainly urinary tract. *Jpn J Antibiot.* 2009;62:116-26
29. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000883/WC500096883.pdf
30. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/200327s007lbl.pdf
31. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000354/WC500041891.pdf
32. Louie TJ, Emery J, Krulicki W, i in. OPT-80 eliminates *Clostridium difficile* and is sparing of *Bacteroides* species during treatment of *C. difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:261-3
33. Stefaniuk E, Hryniewicz W. Tygocyklina – nowy antybiotyk w terapii zakażeń. *Pol Przegl Chirurg* 2007;79:1057-68
34. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/01/WC500063819.pdf

Otrzymano: 24.08.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 10.09.2012 r.

Adres do korespondencji:

Prof dr hab. Stefan Tyski
Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii
Narodowy Instytut Leków
ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa
Tel/fax: +48 22 851 52 15
e-mail: tyski@il.waw.pl