

Izabela Karpiuk¹, Stefan Tyski^{1,2}

**POSZUKIWANIE NOWYCH PREPARATÓW DO TERAPII
PRZECIWBAKTERYJNEJ
IV. NOWE ZWIĄZKI PRZECIWBAKTERYJNE Z GRUP AMINOGLIKOZYDÓW,
MAKROLIDÓW I TETRACYKLIN W BADANIACH KLINICZNYCH**

¹ Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii, Narodowy Instytut Leków, Warszawa

² Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

STRESZCZENIE

Niniejsza praca stanowi IV część cyklu dotyczącego poszukiwania nowych preparatów do terapii przeciwbakteryjnej i omawia nowe związki należące do kolejnych grup antybiotyków: aminoglikozydów, makrolidów oraz tetracyklin.

Artykuł przedstawia 8 nowych substancji znajdujących się na etapie badań klinicznych. Jedna z nich należy do grupy aminoglikozydów (plazomicyna), natomiast cztery stanowią związki należące do grupy makrolidów i są wspólnie określane mianem ketolidów (cetromycyna, solitromycyna, EDP-420 oraz EDP-788). Pozostałe trzy, to substancje należące do grupy tetracyklin (omadacyklina, erawacyklina, sarecyklina). Pomimo długoletniego i bardzo kosztownego przebiegu procesu zbierania dokumentacji dotyczącej skuteczności leków przeciwbakteryjnych, istnieje szansa, że poszczególne związki znajdą zastosowanie jako substancje czynne produktów leczniczych pozwalających na walkę z istotnymi klinicznie, groźnymi bakteriami.

Słowa kluczowe: *nowe antybiotyki, aminoglikozydy, makrolidy, tetracykliny*

Niniejszy artykuł jest kontynuacją cyklu prac dotyczących „Poszukiwania nowych preparatów do terapii przeciwbakteryjnej” omawiających nowe związki wprowadzone do leczenia chorób bakteryjnych w XXI wieku oraz będące na etapie badań klinicznych. W I części omówiono nowe antybiotyki i chemioterapeutyki, które zostały dopuszczone do obrotu (1), II część cyklu ukazuje związki z grupy antybiotyków β -laktamowych i inhibitorów β -laktamaz znajdujące się na etapie badań klinicznych (2), natomiast III część dotyczy nowych chemioterapeutyków z grupy chinolonów, fluorochinolonów oraz opisuje związki hybrydowe posiadające w swojej strukturze cząsteczkę chinolonu (3). W niniejszej części przedstawiono nowe związki przeciwbakteryjne należące do grupy antybiotyków aminoglikozydowych, makrolidów oraz tetracyklin. Źródłem informacji dotyczących poszczególnych faz badań klinicznych przedstawionych poniżej związków były przede wszystkim oficjalne rejestry i baza danych o badaniach klinicznych (4).

**NOWE ZWIĄZKI Z GRUPY
AMINOGLIKOZYDÓW**

Aminoglikozydy są obok fluorochinolonów i β -laktamów główną grupą antybiotyków wykorzystywanych w leczeniu zakażeń spowodowanych przez drobnoustroje Gram-ujemne. Pomimo posiadania właściwości bakteriobójczych, szerokiego zakresu działania i synergizmu z innymi antybiotykami, ich pozycja nie jest dominująca ze względu na potencjalne działania niepożądane, takie jak: ototoksyczność, nefrotoksyczność, reakcje endotoksynopodobne, czy hamowanie przekazywania nerwowo-mięśniowego. Wyróżniono, trzy główne mechanizmy oporności drobnoustrojów na aminoglikozydy: i) wytwarzanie enzymów modyfikujących strukturę antybiotyku (aminoglikozydaz), ii) zmniejszenie powinowactwa podjednostki 30S rybosomu do miejsca wiązania (mutacje bakteryjnego DNA w kierunku syntezy metylotransferaz) oraz iii) zaburze-

nie mechanizmu czynnego transportu antybiotyku do wnętrza komórki poprzez zmiany w przepuszczalności błony zewnętrznej lub obniżenie aktywności kanałów porynowych.

W ciągu ostatnich 10 lat do leczenia nie wprowadzono żadnego związku z grupy aminoglikozydów, ale na etapie badań klinicznych znajduje się plazomicyna.

Plazomicyna (ACHN-490, Achaogen) jest uznawana za pierwszego przedstawiciela nowej generacji aminoglikozydów – neoglikozydów. Jest to półsyntetyczna pochodna sisomycyny, antybiotyku przeciwbakteryjnego o aktywności także przeciwnowotworowej (5). Dzięki wprowadzeniu modyfikacji strukturalnych plazomicyna jest niewrażliwa na większość aminoglikozydaz. Brak grupy hydroksylowej w pozycjach 3' i 4' aminocukru chroni związek przed działaniem O-fosfotransferaz APH(3') oraz O-nukleotydylotransferaz ANT(4') – enzymów odpowiedzialnych za oporność na amikacynę. Podstawnik hydroksyetylowy w pozycji 6' blokuje działanie N-acetylotransferaz AAC(6'). Z kolei, wprowadzenie kwasu 4-amino-2-hydroksybutanowego (HABA) w pozycji 1 aminocyklitolu zapewnia ochronę przed enzymami AAC(3), a także przed ANT(2'') i APH(2'') (5). Plazomicyna wykazuje jedynie wrażliwość na enzym AAC(2')-I, wytwarzany przez szczepy *Providencia stuartii*. Gen kodujący ten enzym nie jest przenoszony pomiędzy innymi gatunkami drobnoustrojów (5).

Aktywność plazomicyny utrzymuje się na niezmiennym poziomie niezależnie od obecności aminoglikozydaz wytwarzanych przez gronkowce, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* czy rodzinę *Enterobacteriaceae*. Minimalne stężenie hamujące wzrost 90% drobnoustrojów (MIC_{90} , *Minimal Inhibitory Concentration*) wynosi poniżej 2 µg/mL wobec szczepów *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* wytwarzających karbapenemazy serynowe, wielolekoopornych (MDR, *multi-drug resistant*) *Enterobacteriaceae* wytwarzających metalo-β-laktamazy oraz drobnoustrojów z rodzaju *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus*, w tym szczepów opornych na metycylinę (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*) (6). Plazomicyna jest niewrażliwa na działanie β-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym (ESβL, *extended-spectrum β-lactamases*), cefalosporynaz AmpC chromosomalnych lub plazmidowych, karbapenemaz serynowych, metalo-β-laktamaz, a także karbapenemaz typu KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemases*), co czyni ją istotną alternatywą dla karbapenemów (5). Jednakże, w przypadku szczepów wytwarzających metalo-β-laktamazy typu NDM-1 (*New Delhi metallo-β-lactamase 1*), aktywność plazomicyny znacznie spada (7).

Plazomicyna w połączeniu z daptomycyną stanowi bardzo korzystne zestawienie, zaobserwowano spadek

liczby bakterii powyżej 2 log₁₀ CFU/mL pomiędzy związkami badanymi w monoterapii oraz leczeniu skojarzonym. Wykazano skuteczność plazomicyny wobec 46 z 47 szczepów gronkowców, w tym MRSA i *S. aureus* opornych na wankomycynę, co znacznie poszerza spektrum aktywności (8). Co więcej, plazomicyna wykazuje skuteczność *in vivo* w modelu mysiej posocznicy oraz neutropenii wykazując liniowy, zależny od stężenia profil farmakokinetyczny, charakteryzujący się okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym 3,4 h i objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym 0,22 l/kg (9).

Zakończono cztery etapy I fazy badań klinicznych nad bezpieczeństwem, farmakokinetyką i tolerancją plazomicyny podawanej parenteralnie zdrowym ochotnikom, a także pacjentom z różnym stopniem dysfunkcji nerek. Ponadto, określono bezpieczeństwo tego związku w dawce pojedynczej, a następnie wielokrotnej w zakresie stężeń od 1 do 15 mg/kg masy ciała w czasie 10 dni, farmakokinetykę produktu i penetrację w płucach, a także wpływ na odstęp QT/QTc w zapisie elektrokardiograficznym (4). W kwietniu 2012 roku zakończono II fazę badań klinicznych nad bezpieczeństwem, skutecznością i farmakokinetyką związku u pacjentów z powikłanymi zakażeniami układu moczowego i/lub ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek. Aktualnie trwa rekrutacja do III fazy badań klinicznych dotyczących skuteczności plazomicyny w połączeniu z kolistyną w leczeniu pacjentów z bakteriami lub szpitalnym zapaleniem płuc zakażonych opornymi na karbapenemy pałeczkami z rodziny *Enterobacteriaceae*. Liczba dotychczas zaobserwowanych działań niepożądanych jest relatywnie niska. Nie zanotowano żadnego przypadku ototoksyczności ani nefrotoksyczności podczas I i II fazy badań klinicznych, jedynie rzadkie przypadki szumów w uszach (9).

NOWE ZWIĄZKI Z GRUPY MAKROLIDÓW

Makrolidy, to grupa związków zbudowanych z dużego pierścienia laktonowego, zawierającego 14, 15 lub 16 węgli, połączonego z cząsteczką cukru kladinozy i aminocukru desozaminy. Mechanizm działania polega na zahamowaniu translacji mRNA, a następnie syntezy białka poprzez odwracalne wiązanie w centrum peptydylotransferazy w obrębie podjednostki 50S rybosomu. Makrolidy wykazują skuteczność przede wszystkim wobec ziarenkowców Gram-dodatnich: paciorkowców i gronkowców, a także patogenów wewnątrzkomórkowych, z rodzajów *Mycoplasma*, *Chlamydia* i *Legionella*. Jedną z charakterystycznych cech tej grupy jest stosunkowo łatwe i szybkie narastanie oporności drobnoustrojów, która zwykle ma charakter krzyżowy, szczególnie wobec 14- i 15-członowych związków i wynika prawdo-

podobnie z szerokiego zastosowania makrolidów, jako leków pierwszego rzutu w terapii przeciwbakteryjnej. Zaobserwowano następujące mechanizmy oporności na makrolidy: i) konstytutywna lub indukowalna, krzyżowa oporność na wszystkie makrolidy, linkozamidy i streptograminy typu B (tzw. oporność typu MLS_B) polegająca na metylacji rybosomalnego miejsca wiązania przez enzym metylazę, kodowany przez geny *erm* (*erythromycin resistance methylase*), ii) zjawisko aktywnego usuwania antybiotyku z komórki (systemy pomp efflux) związane z obecnością białek błonowych: transporterów typu ABC (*ATP binding cassette*) występujących u gronkowców oraz systemów pomp typu MFS (*major facilitator superfamily*) odpowiedzialnych za oporność u *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* i innych paciorkowców oraz enterokoków, iii) enzymatyczna inaktywacja makrolidów przez enzymy: esterazę, fosfotransferazę oraz glikozylotransferazę makrolidów (10).

Ketolidy są grupą związków o podobnym mechanizmie działania jak makrolidy, natomiast o spektrum aktywności przeciwbakteryjnej poszerzonym o drobnoustroje odporne na makrolidy. Pod kątem budowy chemicznej, posiadają w swojej strukturze w pozycji C-3 zamiast kladinozy grupę ketonową oraz pierścień karbaminianu w pozycji C-11 i C-12. Niewątpliwą zaletą tej grupy związków jest niewrażliwość na mechanizmy oporności drobnoustrojów wobec makrolidów. Ketolidy nie indukują oporności typu MLS_B , a także nie są usuwane przez systemy czynnego wypompowywania antybiotyku z komórki.

Telitromycyna jest jedynym przedstawicielem ketolidów, zaaprobowanym do leczenia (Ketek, tabletki, Grupa Sanofi) przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) i Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*). W wyniku nieprawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, w 2007 r. FDA wycofała dwa z trzech wskazań leku do stosowania: ostre bakteryjne zapalenie zatok oraz zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (11). Nieco odmienna w strukturze – fidaksomycyna, należąca do grupy antybiotyków makrocyclicznych została zatwierdzona do stosowania przez FDA i EMA w 2011 r. (Dificlir, tabletki, Astellas Pharma) w leczeniu biegunek wywołanych przez *Clostridium difficile* (1). Na etapie badań klinicznych znajdują się nowe ketolidy: cetromycyna, solitromycyna oraz związki o tymczasowych nazwach EDP-420 oraz EDP-788.

Cetromycyna (ABT-773; Advanced Life Sciences) posiada aktywność przeciwbakteryjną oraz mechanizm działania zbliżone do telitromycyny, ale wyróżnia ją korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Jest ona 3-keto-11,12-karbaminopochodną erytromycyny A z dołączoną chinoliną poprzez ugrupowanie allilowe w pozycji O-6. Cetromycyna wykazuje lepszą od ma-

krolidów i fluorochinolonów IV generacji aktywność przeciwbakteryjną wobec paciorkowców i gronkowców z uwzględnieniem szczepów *S. pneumoniae* opornych na penicyliny i makrolidy oraz *S. pyogenes* wytwarzających metylazy i posiadających systemy efflux (12). Dzięki aktywności przeciwbakteryjnej wobec *Bacillus anthracis* (13), FDA nadała w 2007 r. cetromycynie (preparat Restanza) status leku sierociego w leczeniu węgliką. Skuteczność tego związku wobec Gram-ujemnych patogenów układu oddechowego, w tym szczepów *Haemophilus influenzae* wytwarzających β -laktamazy oraz *Moraxella catarrhalis* jest zbliżona do azytromycyny, ale lepsza od erytromycyny i klarytromycyny. W 2009 r. cetromycyna uzyskała status leku sierociego w terapii tularemii i dżumy, dzięki aktywności wobec *Francisella tularensis* oraz *Yersinia pestis* (14).

Cetromycyna wykazuje nieliniowy profil farmakokinetyczny. Maksymalne stężenie w osoczu zostaje osiągnięte w 2 godziny po podaniu doustnym, a stan stacjonarny w surowicy ustala się dopiero po 4 dniach stosowania. Cetromycyna uzyskuje wysokie stężenia w tkankach układu oddechowego. Stężenia w błonie śluzowej oskrzeli, płynie pęcherzykowym i makrofagach pęcherzyków płucnych są znacząco wyższe niż w surowicy, dzięki czemu związek ma być stosowany w leczeniu zakażeń dróg oddechowych. Związek jest metabolizowany w wątrobie i wydalany głównie z kałem, 7% podanej dawki jest eliminowane z moczem, z czego 90% w postaci niezmienionej (15). Okres półtrwania cetromycyny wynosi 4,8-5,0 h. Przewagą cetromycyny nad telitromycyną jest brak hepatotoksyczności.

Zakończono dwa etapy III fazy badań klinicznych nad bezpieczeństwem i skutecznością cetromycyny w porównaniu do klarytromycyny w leczeniu łagodnego i umiarkowanego pozaszpitalnego zapalenia płuc (4). Związek podawano doustnie w dawce 300 mg raz dziennie przez okres 7 dni. W trakcie badań nie zaobserwowano klinicznie istotnych działań niepożądanych. W 2009 r. FDA odmówiła zatwierdzenia cetromycyny w w/w wskazaniach wniosku o większą liczbę danych potwierdzających skuteczność związku. Jednakże, po otrzymaniu tej odpowiedzi, firma Advanced Life Sciences zawiesiła działalność w wyniku utraty płynności finansowej. Ochrona patentowa cetromycyny wygasa w 2016 r. (16).

Solitromycyna (CEM-101, OP-1068; Cempra Pharmaceuticals) jest pierwszym ketolidem, posiadającym fluor w pierścieniu laktonowym. Łańcuch boczny składa się z 11,12-karbaminiano-butylo-[1,2,3]-triazolo-aminofenyli. Związek posiada *in vitro* aktywność przeciwbakteryjną głównie wobec drobnoustrojów odpowiedzialnych za pozaszpitalne zapalenie płuc: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* oraz wrażliwych na metycylinę *S. aureus*, wartości MIC_{90} wobec

solitromycyny wynoszą odpowiednio 0,03 µg/mL, 2 µg/mL, 0,12 µg/mL oraz 0,06 µg/mL. Niekorzystny jest brak skuteczności przeciwbakteryjnej wobec wszystkich szczepów *S. aureus*, szczególnie tych, które wykazują konstytutywną oporność typu MLS_B (17). Podobnie jak cetrymocyyna, telitromocyyna oraz inne 16-pierścieniowe makrolidy, solitromocyyna jest słabym induktorem oporności typu MLS_B, dlatego jej stosowanie w leczeniu zakażeń gronkowcowych umożliwia selektywną ocenę konstytutywnej ekspresji genów *erm* metylotransferaz (18,19). Solitromocyyna wykazuje skuteczność przeciwbakteryjną wobec ziarenkowców, paciorkowców β-hemolizujących opornych na telitromocyynę oraz *Neisseria gonorrhoeae* włączając szczepy odporne na azytromocyynę. Podobnie jak telitromocyyna, lecz w stężeniu co najmniej 10-krotnie większym, solitromocyyna wywołuje nietypowe zaburzenia widzenia oraz zaostrza objawy miastonii rzekomoporaźnej (20). Okres półtrwania substancji wynosi 5,1-6,5 godziny po pojedynczym doustnym podaniu dawki 400-800 mg.

We wrześniu 2014 r. ukończono I fazę badań klinicznych nad farmakokinetyką i bezpieczeństwem solitromycyny stosowanej w terapii wspomagającej leczenie zakażeń u młodzieży w wieku 12-17 lat. Związek okazał się bezpieczny, nawet w dawce 1600 mg. Ponadto, firma Cempra Pharmaceuticals ukończyła dwa etapy II fazy badań klinicznych, z których pierwszy dotyczył skuteczności i bezpieczeństwa solitromycyny w porównaniu z lewofloksacyną w leczeniu pacjentów z pozaszpitalnym bakteryjnym zapaleniem płuc. Natomiast drugi etap obejmował terapię rzeżączki u kobiet i mężczyzn. Aktualnie firma Cempra Pharmaceuticals prowadzi rekrutację do III fazy badań klinicznych z zastosowaniem solitromycyny w porównaniu do ceftriaksonu podanego domięśniowo oraz azytromycyny podanej doustnie w leczeniu chorych z rzeżączką.

Pod koniec 2014 r. została zakończona III faza badań klinicznych solitromycyny w odniesieniu do moksyflokscyny, w leczeniu osób dorosłych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc. Wszystkie przeprowadzone badania kliniczne dotyczyły doustnej postaci leku. Aktualnie trwa rekrutacja do kolejnej III fazy tych badań z uwzględnieniem podania substancji zarówno doustnie, jak i dożylnie.

Amerykański Narodowy Instytut Alergii i Chorób Zakaźnych (NDAID, *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) rozpoczął rekrutację do I fazy badań klinicznych nad farmakokinetyką solitromycyny: we krwi, układzie moczowo-płciowym i gardle w dawce 1000 mg podawanej doustnie. Firma Cempra Pharmaceuticals prowadzi także rekrutację do I fazy badań nad farmakokinetyką i bezpieczeństwem związku u dzieci i młodzieży w wieku 0-17 lat. Trwają prace nad opracowaniem postaci leku: dożylniej i doustnej, z przeznaczeniem dla dzieci (20).

Firma Entanta Pharmaceuticals pracuje nad rozwojem nowej subclassy antybiotyków makrolidowych – bicyklolidów. Są to bicykliczne makrolidy połączone mostkiem zazwyczaj złożonym z trzech atomów węgla. Opatentowano dwa związki określone akronimami **EDP-420** oraz **EDP-788**. Dzięki modyfikacjom strukturalnym, polegającym na wprowadzeniu heteroarylowego oksymu za pomocą mostka w pozycji C-6 i C-11 pierścienia laktonowego i zamianie grupy 9-ketonowej na acetyloaminową, pierwszy związek EDP-420 uzyskał stabilność wobec kwasów. Spektrum aktywności przeciwbakteryjnej EDP-420 jest porównywalne do telitromycyny i cetrymocyyny, związek jest skuteczny wobec wielolekoopornych *S. pneumoniae* włączając szczepy odporne na penicylinę G i erytromocyynę. Aktualnie trwa II faza badań klinicznych nad skutecznością, bezpieczeństwem i tolerancją EDP-420 w porównaniu do telitromycyny w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc (4).

We wrześniu 2014 r. ukończono I fazę badań klinicznych nad skutecznością, bezpieczeństwem i tolerancją związku EDP-788 po doustnym podaniu dawki pojedynczej zdrowym, dorosłym ochotnikom. Wkrótce ma się także rozpocząć rekrutacja do I fazy tych badań z zastosowaniem dawki wielokrotnej. Związek EDP-788 (prodrug EDP-322) wykazuje skuteczność głównie wobec szczepów Gram-dodatnich z uwzględnieniem MRSA (21). Spektrum aktywności przeciwbakteryjnej obejmuje także odporne na makrolidy izolaty *S. pneumoniae* i *S. pyogenes*.

NOWE ZWIĄZKI Z GRUPY TETRACYKLIN

Tetracykliny są grupą antybiotyków, które po wprowadzeniu do lecznictwa w latach pięćdziesiątych stosowano bardzo szeroko ze względu na zakres działania. Utraciły swój potencjał w wyniku powszechnego stosowania i reklamy zachęcającej do przepisywania ich bez żadnych ograniczeń. Już w latach sześćdziesiątych pojawiły się informacje o szerzeniu się oporności drobnoustrojów wobec tetracyklin. Dwadzieścia lat później, oporność bakterii Gram-dodatnich powodujących zakażenia dróg oddechowych dochodziła w niektórych przypadkach do 70% (22). Do tej sytuacji przyczyniło się także masowe stosowanie tetracyklin w weterynarii, nie tylko w lecznictwie, lecz także w celu szybkiej stymulacji przyrostu masy ciała zwierząt (23). Mechanizm działania tej grupy antybiotyków polega na wiązaniu się z podjednostką 30S rybosomu oraz blokowaniu połączenia aminoacylo-tRNA z miejscem akceptorowym, co w rezultacie uniemożliwia przyłączenie aminokwasu do polipeptydu. Jest to działanie bakteriostatyczne.

Wyróżniono następujące mechanizmy oporności drobnoustrojów na tetracykliny: i) mechanizm czyn-

nego usuwania antybiotyku z komórki (systemy pomp efflux) związany z obecnością transporterów błonowych z rodziny MFS; ii) znacznie rzadsza oporność receptorowa polegająca na ochronie miejsca wiązania w rybosomie oraz iii) bardzo rzadka oporność enzymatyczna związana z istnieniem enzymów unieczyniających antybiotyków. Za mechanizm ochrony rybosomu są odpowiedzialne geny *tet(M)* oraz *tet(O)*, z kolei determinantami chromosomalnymi systemu efflux jest rodzina genotypów, w szczególności *tet(A)* i *tet(B)* u bakterii Gram-ujemnych oraz *tet(K)* i *tet(L)* u bakterii Gram-dodatnich (24).

Z nowej grupy antybiotyków glicylocyklinowych, zaliczanych do III generacji tetracyklin, do leczenia wprowadzono tygacyklinę (Tygacil, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, Wyeth Europa Ltd.) (1). Na etapie badań klinicznych znajdują się omadacyklina, erawacyklina i sarecyklina.

Omadacyklina (PTK 0796, Paratek Pharmaceuticals) jest 9-aminometylocykliną, półsyntetyczną pochodną minocykliny, posiadającą aktywność przeciwbakteryjną *in vitro* wobec bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych, beztlenowców oraz patogenów atypowych. Ponadto, związek ten wykazuje skuteczność nie tylko wobec szczepów opornych na tetracykliny, ale także na inne antybiotyki, takie jak: metycylina, wankomycyna, erytromycyna czy cyprofloksacyna. Wartości MIC₉₀ omadacykliny wobec MRSA, enterokoków opornych na wankomycynę (VRE, *vancomycin-resistant Enterococcus*), paciorkowców β-hemolizujących wynoszą odpowiednio, 1 μg/mL, 0,25 μg/mL oraz 0,5 μg/mL, natomiast wobec pneumokoków opornych na penicylinę (PRSP, *penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*) oraz *H. influenzae*, 0,25 μg/mL i 2 μg/mL (25). Szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej omadacykliny *in vitro* zostało potwierdzone w wielu modelach zakażeń *in vivo*. Związek jest skuteczny niezależnie od obecności mechanizmów oporności na tetracykliny: systemu *efflux* i ochrony rybosomu determinowanej obecnością genu *tet(O)*. W modelu wewnątrztrzewnowego zakażenia u myszy, omadacyklina wykazała skuteczność po podaniu pojedynczej dożylniej dawki wobec *S. pneumoniae*, *E. coli* oraz MRSA posiadających geny *tet(M)* i *tet(K)*. Jednakże, substancja nie jest skuteczna wobec *P. aeruginosa* i *K. pneumoniae*.

Związek jest dostępny zarówno w postaci dożylniej, jak i doustnej i nie wywołuje działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, na co najczęściej skarżą się chorzy przyjmujący tetracykliny. Omadacyklina silnie wiąże się z białkami osocza i jest to proces zależny od stężenia (stężenie minimalne = 0,1 μg/mL). Prowadzi to do przedłużenia okresu półtrwania do 14 h, co przekłada się na obniżenie dawek dobowych, a tym samym korzystnie wpływa na profil bezpieczeństwa (26).

W maju 2010 r. została zakończona III faza badań klinicznych obejmujących ocenę bezpieczeństwa i skuteczności omadacykliny w porównaniu z linezolidem w terapii powikłanych zakażeń skóry i tkanki podskórnej. Omadacyklinę podawano zarówno doustnie w dawce 150 mg, jak i dożylnie (100 mg). W lipcu 2015 r. Paratek Pharmaceuticals rozpoczął III fazę badań klinicznych nad bezpieczeństwem i skutecznością związku, także w porównaniu do linezolidu, w leczeniu ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanki podskórnej (20). Oba leki będą przyjmowane zarówno w postaci iniekcji (omadacyklina) lub infuzji (linezolid), jak i tabletek. Planowana data zakończenia tego etapu badań przewidziana jest na październik 2016 r.

Erawacyklina (TP-434, Tetrphase Pharmaceuticals) jest całkowicie syntetycznym związkiem, który wyróżnia się spośród pozostałych antybiotyków tetracyklinowych unikatową budową. Zawiera dwie strukturalne modyfikacje pierścienia D: fluor w pozycji C-7 oraz pyrrolidynoacetamidową grupę w pozycji C-9, które zapewniają szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej obejmujące wielolekooporne tlenowe i bez-tlenowe bakterie Gram-dodatnie oraz Gram-ujemne z uwzględnieniem *A. baumannii* (MIC₉₀ = 2 μg/mL) oraz *Enterobacteriaceae*, w tym *E. coli* (MIC₉₀ = 0,5 μg/mL) i *K. pneumoniae* (MIC₉₀ = 1 μg/mL) wytwarzające β-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESβL) i β-laktamazy odporne na karbapenemy (27).

Erawacyklina nie wykazuje skuteczności wobec *P. aeruginosa* i *Burkholderia cenocepacia*, nie zaobserwowano antagonizmu z innymi antybiotykami skutecznymi wobec szczepów tych gatunków. Wartości MIC₉₀ wynoszą poniżej 0,12 μg/mL i 0,25 μg/mL wobec paciorkowców i MRSA. Biofilm uropatogennych szczepów *E. coli* także wykazał wrażliwość na erawacyklinę (28). Aktywność *in vitro* została potwierdzona w wielu modelach zakażeń *in vivo*. W modelu mysiego zapalenia płuc o etiologii MRSA lub MDR *S. pneumoniae*, erawacyklina posiada taką samą lub lepszą skuteczność w porównaniu do linezolidu (29).

Firma Tetrphase Pharmaceuticals ukończyła cztery etapy I fazy badań klinicznych nad tym związkiem. W kwietniu 2013 r. zakończono I fazę dotyczącą bezpieczeństwa i farmakokinetyki TP-434 u pacjentów, którzy zostali poddani bronchoskopii lub płukaniu oskrzelowo-płucnemu, po uprzednim przyjęciu preparatu w dawce 1 mg/kg masy ciała, co 12 godzin przez 4 dni. W lipcu 2013 r. ukończono I fazę klinicznych badań porównawczych erawacykliny z moksycykliną w kierunku możliwego wpływu substancji na wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym. Ostatnie dwa etapy I fazy badań klinicznych nad farmakokinetyką związku zakończono odpowiednio w marcu i maju 2014 r., a obejmowały one pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby oraz dysfunkcjami nerek, którym po-

dawano preparat w dawce 1,5 mg/kg m.c. Dotychczas zaobserwowano dobrą tolerancję leku i brak poważnych działań niepożądanych w wyniku przyjmowania substancji (30). Aktualnie firma Tetrphase Pharmaceuticals rozpoczęła dwa etapy III fazy badań klinicznych (4). Do pierwszego projektu trwa już rekrutacja uczestników, a dotyczyć on będzie porównawczych badań klinicznych erawacykliny z lewofloksacyną w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego, natomiast w drugim projekcie jako lek porównawczy zostanie zastosowany ertapenem, a terapia będzie obejmować pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej. Wszystkie projekty dotyczyły lub będą dotyczyć parenteralnego podania leku.

W efekcie współpracy firm Paratek Pharmaceuticals oraz Actavis opracowano **sarecyklinę** (WC-3035), związek, który w porównaniu z istniejącymi antybiotykami z grupy tetracyklin, wykazuje lepsze właściwości przeciwbakteryjne, ale węższe spektrum aktywności (31). W kwietniu 2015 r. firma Warner Chilcott ukończyła II fazę badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności sarecykliny w dawce 50 mg i 100 mg w porównaniu z placebo w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego trądziku młodzieńczego. W grudniu 2014 r. rozpoczęła się rekrutacja do III fazy tych badań klinicznych (4). Sarecyklina jest podawana w postaci doustnej. Planowana data zakończenia badań to listopad 2016 r. Ponadto, Paratek Pharmaceuticals informuje, że sarecyklina jest także skuteczna w leczeniu trądziku różowatego (32).

Warto także wspomnieć o związku określonym akronimem **TP-271**. Jest to w pełni syntetyczna fluorocyklina, posiadająca aktywność przeciwbakteryjną *in vitro* i *in vivo* wobec szczepów MDR z włączeniem drobnoustrojów układu oddechowego opornych na tetracykliny. Związek TP-271 jest także skuteczny wobec pięciu izolatów należących do istotnych czynników zagrożenia biologicznego: *Y. pestis*, *B. anthracis*, *F. tularensis*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei* (33). Firma Tetrphase Pharmaceuticals informuje, że związek znajduje się na etapie zaawansowanych badań przedklinicznych i jest dostępny w postaci doustnej, jak i parenteralnej (34).

PODSUMOWANIE

Oporność drobnoustrojów na antybiotyki i chemioterapeutyki przeciwbakteryjne rozprzestrzenia się w alarmującym tempie i dotyczy szczepów obecnych w warunkach szpitalnych, jak i pozaszpitalnych, ograniczając tym samym arsenał dostępnych produktów leczniczych. Jest to sygnał do poszukiwania i rozwoju nowych związków, które okażą się skuteczne i staną się narzędziem do walki z wielolekoopornymi szczepami bakteryjnymi.

Wśród omówionych związków warto zwrócić uwagę na plazomicynę, która może okazać się istotną alternatywą dla karbapenemów, a w połączeniu z innymi antybiotykami może być źródłem sukcesu terapeutycznego. Z kolei, zasadniczą zaletą solitromycyny jest jej bezpieczny profil farmakokinetyczny, który umożliwia podawanie leku dzieciom. Być może dzięki niezwykle szerokiemu spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej, unikatowej budowie chemicznej, a także skuteczności, mimo istniejących mechanizmów oporności bakterii, erawacyklina stanie się dużo lepszym następcą tetracyklin i ich głównego reprezentanta, doksycykliny.

Wielokrotnie, z trudnością dokonuje się weryfikacji informacji na temat nowych związków przeciwbakteryjnych, które są na etapie badań klinicznych ze względu na ograniczoną dostępność informacji. Wszystkie nowe związki, niezależnie od przynależności do grupy antybiotyków, w większości charakteryzowane są w samych superlatywach. Pozostaje, więc wierzyć, że z upływem czasu entuzjazm firm farmaceutycznych okaże się uzasadniony.

Otrzymano: 1.09.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 29.09.2015 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: s.tyski@nil.gov.pl