

## Novi antimikrobni lijekovi

**Nikola BRDARIĆ<sup>1)</sup>, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog  
Ivica BRDARIĆ<sup>2)</sup>, dr. med.  
Ivo CURIĆ<sup>3)</sup>, prim. dr. sc. med.,  
specijalist infektolog  
Nikica KUZMIČIĆ<sup>4)</sup>, dr. med., specijalizant  
infektologije**

- <sup>1)</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,  
Katedra za zarazne kožne i spolne bolesti  
KB Split, Odjel za zarazne bolesti  
<sup>2)</sup> Ustanova za hitnu medicinsku pomoć  
Županije splitsko dalmatinske  
<sup>3)</sup> KB Mostar, Odjel za zarazne bolesti  
<sup>4)</sup> Opća županijska bolnica Pakrac

### Ključne riječi

*antibiotici  
antimikrobno liječenje  
rezistencija*

### Key words

*antibiotics  
antimicrobial treatment  
resistance*

**Primljeno:** 2006-04-04

**Received:** 2006-04-04

**Prihvaćeno:** 2006-06-08

**Accepted:** 2006-06-08

### Uvod

Od pronalaska prvog antibiotika penicilina (Fleming 1929. godine) [1] do danas stalna je borba između dramatičnog porasta rezistencije na postojeća i razvoja novih antimikrobnih lijekova. Oni bi trebali izbjeći sve moguće mehanizme rezistencije bakterija, koje zbog često neracionalne antimikrobne terapije stvaraju nove mehanizme rezistencije [2].

Pregledni članak

Donosi se kratki prikaz novih antibiotika koji su u razdoblju od 2000. do 2005. godine registrirani u Republici Hrvatskoj. Navedene su osnovne farmakokinetičke karakteristike moksifloksacina, linezolida, levofloksacina, cefipima i telitromicina. Spomenuti su i noviji antibiotici koji su registrirani ili čekaju registraciju u drugim zemljama svijeta kao što su tigecyklin, quinupristin/dalfopristin, daptomycin, ertapenem, doripenem, dalbavancin, gemifloksacin, gatifloksacin, sitafloksacin, sparfloksacin, fosfamicin, ceftizoksिम alapivoksil. Navedeni su i lijekovi koji se sada nalaze u fazi kliničkih i predkliničkih ispitivanja, od kojih većina još nema svoje ime nego su označeni brojevima i/ili slovima. Za ove posljednje dvije grupe lijekova su navedene pripadnosti grupama, a za sve tri grupe osnovne indikacije za njihovu primjenu. Raspravljani su i problemi koji su doveli do zastoja u razvoju antimikrobnih lijekova i sve veća potreba za razvojem novih moćnih antibiotika, kako bi se riješio problem rezistentnih bakterija kojih je svakim danom sve više. Prikazani su i osnovni budući trendovi koji će dovesti do razvoja novih antimikrobnih lijekova.

### New antimicrobial drugs

Review article

In this article we present a brief summary of new antibiotics that were registered in Republic of Croatia in period from 2000.–2005. We stated the basic pharmacokinetic characteristics of moxifloxacin, linezolid, levofloxacin, cefipime, and telitromycin. We mentioned newer antibiotics that are registered or are waiting registration in other countries around the world like: tigecycline, quinupristin/dalfopristine, daptomycin, ertapeneme, doripeneme, dalbavancine, gemifloxacin, gatifloxacin, sitafloxacin, sparfloxacine, fosfamicin, ceftizoxim alapivoxsil. Finally we listed antibiotics that are currently in various stages preclinical and clinical development around the world, most of that are still coded with numbers and/or letters. For antibiotics from the last two groups we mentioned their antibiotic classes, and for all three groups we listed their clinical indications. We discussed problems that lead to a hold in antibiotic development, and the growing need for development of newer potent antibiotics as a solution for the problem of resistant bacteria more of which emerge every day. We mentioned the basic future trends that will lead to development of newer antimicrobial drugs.

Potrošnja antimikrobnih lijekova u Hrvatskoj raspoređena je tako da najmanje 2/3 svih propisanih antimikrobnih lijekova otpada na primarnu zaštitu, a manje od 1/3 na bolničku potrošnju, te da se oko 50 % svih antimikrobnih lijekova koristi za liječenje infekcija respiratornih putova. Kontrola propisivanja u primarnoj zaštiti manja je nego u bolnicama, a 60 % svih respiratornih infekcija virusne su infekcije na koje antibiotici ne djeluju, a antivirusnih lijekova za njihovo liječenje, osim onih za li-

## KRATICE:

AE-COPB	akutna egzacerbacija kronične opstruktivne bolesti pluća	MRSA	meticilin rezistentni Staph. epidermidis
AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije	MSSA	meticilin osjetljivi Staph. aureus
AUC	površina ispod krivulje osjetljivosti (area under curve)	MSSE	meticilin osjetljivi Staph. epidermidis
C <sub>max</sub>	maksimalna koncentracija u serumu	M. tbc.	Mycobacterium tuberculosis
CK	kreatin fosfokinaza	OXA	oksacilinaza
CP	Chlamidia pneumoniae	PBMC	makrofazi periferne krvi
CTX-M	ceftazidim hidrolizirajuća betalaktamaza tipa M	PCP	pneumocystis carinii pneumonia
DNA	dezoksiribonukleinska kiselina	PDF	peptidska deformilaza
EKG	elektroencefalogram	PMNL	polimofronuklearni leukocit
ERE	eritromicin rezistentni enterokok	PRSP	penicilin rezistentni Str. pneumoniae
ESBL	beta laktamaze proširenog spektra	RNA	ribonukleinska kiselina
FDA	Food Drug Administration	SA	Staph. aureus
GISA	na glikopeptide intermedijarno osjetljivi Staph. aureus	TM-SMX	trimetoprim-sulfametoksazol
HIV	virus imunodeficijencije ljudi	TNF	čimbenik nekroze tumora
IBP	izvanbolnička pneumonija	t-RNA	transfer ribonukleinska kiselina
MAC	Mycobacterium avium complex	TSS	toksični šok sindrom
MDR	multi drug resistant	USA	Sjedinjene američke države
MDRSP	multi drug resistant Str. pneumoniae	VISA	vankomicin intermedijarno osjetljivi Staph. aureus
MIC	minimalna inhibitorna koncentracija	VRE	vankomicin rezistentni enterokok
MRSA	meticilin rezistentni Staph. aureus	WHO	svjetska zdravstvena organizacija

ječenje influence, nema. Po financijskoj potrošnji za lijekove u 2000. godini u prvih deset bila su 4 antibiotika, a od 2001. do 2003. godine na tim listama se nalaze svake godine po 2 antibiotika [3].

Svjedoci smo posljednjih desetljeća da je novih antibiotika sve manje, pa se često postavlja pitanje je smo li na pragu postantibiotske ere, ili smo već u nju zakoračili. Očit je porast prevalencije rezistencije na antibiotike. Efikasnost novih i postojećih antibiotika stalno se kompromitira prijenosom postojećih mehanizama i izranjanjem novih mehanizama rezistencije [4]. Izvanbolnički na brojne antibiotike (kinoloni, beta laktami, makrolidi) rezistentni (MDR engleski: *multi drug resistant*) *Str. pneumoniae* i meticilin rezistentni *S. aureus* (MRSA) pokazuju rastuću virulenciju. Izvanbolničke *Enterobacteriaceae* su rezervoar za rezistenciju posredovanu beta laktamazama proširenog spektra (ESBL). Rezistencija *E. coli* na fluorirane kinolone u Jugoistočnoj Aziji je >50%. Bolnička MRSA, rezistentan je na gotovo sve antibiotike. *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, i *Stenotrophomonas maltophilia* rezistentni su na mnoge betalaktame [5].

Osvrnut ćemo se na nove antimikrobne lijekove koji su registrirani u Hrvatskoj za bolničku i izvanbolničku primjenu u posljednjih 5 godina, na one antimikrobne lijekove koji su registrirani u drugim zemljama u svijetu, a nisu dostupni u Hrvatskoj, osim kao interventni uvoz i konačno na one antimikrobne lijekove koji su sada u fazi kliničkog ispitivanja. U prvoj grupi treba spomenuti *moksifloksacin*, *linezolid*, *levofloksacin*, *cefiksim* i *telitromicin* [6–10]. U drugoj grupi su *tigeciklin*, *quinupristin/dalfo-*

*pristin*, *daptomicin*, *ertapenem*, *doripenem*, *dalbavancin*, *gemifloksacin*, *gatifloksacin*, *sitafloksacin*, *sparfloksacin*, *fosfamicin*, *ceftizoksim alapivoksil* [11–18]. Konačno u trećoj grupi su novi lijekovi iz **cefalosporinske grupe**: *ceftobipril*; drugi cefalosporini, **β-laktamski produkt**: *Ipsat P1A*, **florokinoloni**: *garenoksacin*, drugi fluorokinoloni, **glikopeptid**: *oritavancin*, **lipoglikopeptidi**: *tela-vancin* i *ramoplanin*, **karbapenemi**: *forapenem daloksat*, drugi karbapenemi, **ketolid**: *ABT773*, **oksazolidion**: *DA-7157*, **lantibiotski peptid**: *epilancin 15x*, **antioksidans**: *oleuropein*, **novi fluoronaftiridon**: *DW 286-iclaprim*, **bezoksazinorifampicin**: *rifalazil*, jedan *N-klorotaurin*, te konačno **ekstrakt bijelog luka**: *allicin* [19–31]. Većina novih antibiotika iz treće grupe je usmjerena na rezistentne sojeve zlatnog stafilokoka i enterokoka, kao što su na vankomicin intermedijarno osjetljivi *S. aureus* (VISA), na glikopeptide intermedijarno osjetljivi *S. aureus* (GISA), te na vankomicin rezistentni enterokok (VRE). Traže se novi antimikrobni lijekovi za gram negativne bakterije koje su MDR kao što su *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Također se traže mogućnosti kako uništiti bakterije u biofilmu na koje postojeći antibiotici ne djeluju ili slabo djeluju, jer u dovoljnoj koncentraciji ne mogu dospjeti u biofilm [32].

S jedne strane postoji interes kliničara koji od farmaceutskih kuća očekuju nove antimikrobne lijekove da bi riješili rastući problem razvoja rezistentnih sojeva, koji više nisu osjetljivi na postojeće antibiotike i s druge strane, nezainteresiranost farmaceutskih kuća da razvijaju antimikrobne lijekove zbog malog profita, koji donose an-

tibiotici u odnosu na druge grupe lijekova i administrativnih mjera ograničavanja njihove potrošnje. Farmaceutske industrije su više zainteresirane proizvoditi lijekove koje bolesnici uzimaju cijeli život (lijekovi za hipertenziju i artritis), u komparaciji s antibioticima koji se uzimaju jedan ili 2 tjedna. Lista rezervnih antibiotika i pokušaji da se vrlo čvrstim mjerama ograniči pretjerana primjena novih antibiotika, za farmaceutske firme znače smanjenje prodaje novih antibiotika, što njihov razvoj čini manje atraktivnim [33].

Isti razlog potiče veći interes za antivirusne nego za antibakterijske lijekove. Npr., antiretrovirusni lijekovi se primjenjuju doživotno. Koncept razvoja antibakterijskih lijekova vrlo je jednostavan: naći lijek koji zaustavlja rast bakterija ili ih uništava, a u isto vrijeme ne šteti inficiranoj osobi. Međutim, zadovoljiti ove kriterije nije jednostavno. Razne bakterije nemaju jedinstvene karakteristike koje ih čine jednako osjetljivim na antibiotike. Uz rijetke izuzetke antibiotici efikasni protiv jednog bakterijskog soja nisu pogodni za razvoj iz ekonomskih razloga. Zbog toga cilj je naći antibakterijski lijek koji će djelovati na različite vrste bakterija. Uz široki antibakterijski spektar antibiotici moraju biti jako efikasni (baktericidi) [34].

Stoga, posljednjih 10–15 godina su se farmaceutske kompanije koncentrirale na proizvodnju lijekova širokog spektra djelovanja. Unatoč tome rastu napori usmjereni na produkciju lijekova uskog spektra, jer je lijekove širokog spektra teško kreirati, a s druge strane, lijekovi koji imaju široki spektar kao novi respiratorni kinoloni, registrirani su za uske indikacije (respiratorne infekcije) [16].

## Razvoj antimikrobnih lijekova

Razvoj je započeo pronalaskom antibiotika **penicilina** (Aleksandar Fleming 1929. godine), no njegova je primjena započela tek 1940. Prije toga primjenjeni su **sulfonamidi** (1936.). Nakon penicilina, otkriveni su **tetraciklini** i **kloramfenikol** (1949.), **aminoglikozidi** (1950.), **makrolidi** (1952.), **glikopeptidi** (1958.), **quinoloni** i **streptogramini** (1962.), i nakon duge stanke od 38 godina, konačno se pojavila jedna nova grupa. To su **oksazolidinoni** [1, 35].

Između ovih velikih otkrića također je burno razdoblje, jer su otkrivane modifikacije prvih predstavnika gore spomenutih antibiotika, koje su djelotvornije, imaju širi antibakterijski spektar i manje su toksične. Otkriveni su i **inhibitori β-laktamaza**. Oni su bitno poboljšali djelotvornost postojećih β-laktamskih antibiotika na koje se kroz dugogodišnju primjenu razvila rezistencija bakterija posredovana tim enzimima. Posljednjih 5 godina u Hrvatskoj se registrira više antivirusnih nego antibakterijskih lijekova. Registrirano je samo 5 novih antibiotika od čega jedan cefalosporin, dva kinolona, jedan ketolid i

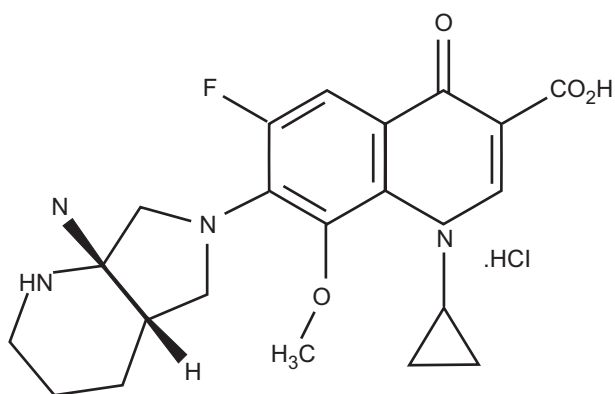
jedan oksazolidinon i 9 ativirusnih lijekova. Najviše antivirusnih otkrića ima za program liječenja HIV infekcija. Tako su 2001. registrirani: valciklovir, nelfinavir, didanozin, nevirapin, 2002.: oseltamivir, zanamivir, 2003.: lopinavir + ritonavir, 2004.: efavirenz, 2005.: abakavir [36]. Nažalost i danas neracionalna primjena antimikrobnih lijekova dovodi vrlo brzo do razvoja rezistentnih bakterija, gljivica i virusa. Tako, samo godinu dana nakon uvođenja u praksu linezolida razvili su se sojevi *Enterococcus* rezistentni na vankomicin i linezolid. U posljednje 2 dekade pada produkcija antibiotika. U isto vrijeme prevalencija antibakterijske rezistencije raste. Obzirom na sadašnju situaciju vitalno je važan razvoj novih, efikasnih lijekova i njihova trajna klinička primjena. To se može postići izbjegavanjem nepotrebnog korištenja antibiotika, npr. u virusnim infekcijama i selekcioniranjem lijekova s prikladnim spektrom aktivnosti i farmakokinetiskim profilom, da se osigura maksimalna redukcija bakterijskog opterećenja i minimalan potencijal selekcije i širenja rezistencije. Za to je važno poznavanje kretanja lokalne rezistencije na antibiotike, što se zadnjih godina radi i u Hrvatskoj [37].

Visoke doze i kratkotrajno liječenje reduciraju rizične čimbenike za selekciju rezistentnih sojeva. Antibiotici novih klasa neophodno su potrebni da bi savladali postojeću rezistenciju, da minimiziraju izranjanje novih oblika rezistencije i rizik križnih rezistencija, da imaju visoku antibakterijsku efikasnost na ciljane mikroorganizme, da posjeduju dobro definiran profil sigurnosti i da pruže prikladan način doziranja. Mnogi interesantni novi antibiotici su razvijeni i nedavno su stavljeni na tržište, ili su u kliničkim pokusima faze III. Neki od njih imaju nove mehanizme djelovanja i mogu pomoći ako se prikladno koriste te prevenirati nastanak rezistentnih bakterija [34].

U posljednjih 9 godina >35 različitih farmaceutskih kompanija sudjelovalo je u više od 120 *screeninga* i na više od 60 različitih antibakterijskih ciljeva. Uprkos značajne aktivnosti, uspjeh koji bi se trebao očitovati u broju novih djelujućih antibiotika malen je [39]. Odobranje antibiotika od američke udruge za hranu i lijekove, engleski *Food Drug Administration* (FDA) je palo za 56% posljednjih 20 godina (usporedba 1998.–2002., prema 1983.–1987.). Nađeno je samo 6 novih antibiotika od 506 novo razvijenih lijekova. Zbog pojave na lijekove rezistentnih bakterija za mnoge infekcije postoji vrlo malo terapijskih mogućnosti. Razvoj i registracija novih antibiotika, poglavito iz novih klasa, predstavlja nekoliko izazova. Osnovno za registraciju je da pokazuje efikasnost protiv bakterija rezistentnih na druge klase antibiotika, da je efikasniji od komparativnog lijeka u kliničkom pokusu i da ima dobar profil sigurnosti [33, 40].

**Antibakterijski lijekovi registrirani u Hrvatskoj od 2000. do 2005. godine jesu:** moksifloksacin-fluorokinolon, linezolid-oksazolidinon, levofloksacin-fluorokinolon, cefiksim-cefalosporin i telitromicin-ketolid.

**Moksifloksacin:** 8-methoxy, 7-diazabicyclononyl fluoroquinolon hidroklorid (slika 1), lijek je raspoloživ za intravensku i peroralnu primjenu, prvi tzv. respiratorni fluorirani kinolon s dobrim djelovanjem na *Str. pneumoniae*, s minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIC) 0,25 mg/L. Djeluje dobro in vitro na veliki broj gram pozitivnih i gram negativnih patogena uključujući *Moraxella catarrhalis*, *Aeromonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophiliae*, na sve sojeve stafilokoka i streptokoka, atipične respiratorne patogene, kao što su *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *C. burnetii*, pokazuje dobru aktivnost na većinu anaeroba, uključujući *B. fragilis* i na *M. tuberculosis*. Slabo djeluje na *Enterococcus*, *Ps. aeruginosa*, druge gram negativne nefermentativne štapiće, non-tbc mikobakterije (*M. avium complex*, *M. intracellulare*, *M. chelonae* i *M. fortuitum*).



**Slika 1.** Kemijska struktura moksifloksacina  
**Picture 1.** Chemical structure of moxifloxacin

**Indikacije su mu akutne bakterijske egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti pluća (AE-COPB), pneumonije prvenstveno izvaloničke i akutni bakterijski sinusitis.**

Nažalost, u Hrvatskoj nije još dostupan parenteralni oblik, pa njegova primjena u teških bolesnika s pneumonijom i AE-COPB za sada nije nemoguća. Kada bude registriran parenteralni oblik bit će prikladan antibiotik za »switch off« terapiju.

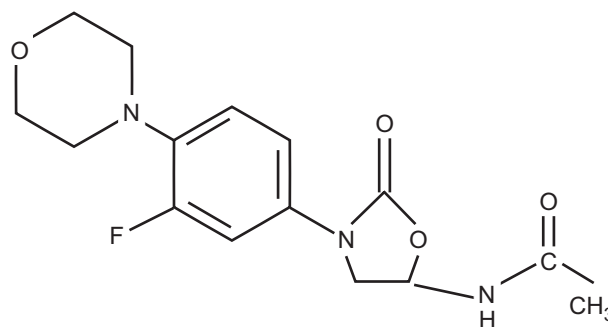
Već su registrirani rezistentni sojevi gram negativnih bakterija (križna rezistencija s drugim kinolonima) zbog promjena na topoizomerazi II. C-8 metoksi grupa pridonosi boljoj aktivnosti i niskoj selekciji rezistentnih mutanata gram pozitivnih bakterija (nije križna s drugim fluoroquinolonima).

Ima dobar farmakološki profil, nakon peroralne primjene bioraspoloživost mu je 86–92%, maksimalna koncentracija ( $C_{max}$ ) nakon 400 mg peroralno je 3,1 do 4,5 mg/L nakon 1–2 sata, poluživot u plazmi 12–13 sati, što mu omogućava primjenu jednom na dan. Obujam distribucije mu je 1,84 L/kg, a veže se za bjelančevine plazme

30 do 50%. Koncentracija mu u mnogim tkivima premašuje koncentraciju u plazmi, u likvoru postiže 50–80% koncentracije u plazmi kod upaljenih meninga, što ga čini dobrim antibiotikom za liječenje gnojnih meningitisa. Stopa izlučivanja iz tkiva prati izlučivanje iz plazme. Farmakokinetika nakon peroralne i intravenske primjene mu je slična. Ne utječe na metabolizam lijekova koji se metaboliziraju preko enzima citokroma P 450. Oko 45% peroralne i intravenske doze se izlučuje nepromijenjeno urinom i stolicom. To omogućava da se primjenjuje u bolesnika s insuficijencijom bubrega te blažim i srednjim insuficijencijama jetre bez modifikacije doze. Nije ispitan u teškim jetrenim insuficijencijama.

Najčešće nuspojave su mu gastrointestinalne (mučnina, povraćanje, proljev i bolovi u trbuhu), no može se javiti i vrtoglavica, glavobolja i alergijske reakcije. Ima potencijal produžetka QT intervala u EKG-u nekih bolesnika, mogućnost pojave aritmije uključujući i »torsade de pointes« poglavito ako se istovremeno primjenjuju antiaritmici. Ove komplikacije su češće ako se primjenjuje sparfloksacin ili grepafloksacin, a rijeđe ako se primjenjuje levofloksacin ili ofloksacin, a najrijeđe uz primjenu moksifloksacina. Daje se u dozi od 400 mg jednom dnevno odraslima, a nije odobrena primjena u djece [6].

**Linezolid:** smeisintetski je oksazolidinon za peroralnu i intravensku primjenu (slika 2), što ga čini prikladnim za »switch off« terapiju [7]. Prvi je oksazolidinon u kliničkoj primjeni. Blokira sintezu bjelančevina u ribosomima inhibicijom procesa u prvom stupnju (formiranjem inicijacijskog kompleksa) [16, 34].



**Slika 2.** Kemijska struktura linezolida  
**Picture 2.** Chemical structure of linezolid

Djeluje na veliku većinu gram pozitivnih bakterija uključujući i one koje su rezistentne na druge antibiotike, kao što su MRSA i meticilin rezistentni *Staph. epidermidis* (MRSE) VRE (*E. faecalis* i *E. faecium*), penicilin osjetljivi i rezistentni *Str. pneumoniae* [9, 34]. Manje česti gram pozitivni patogeni također su osjetljivi: Minimalna inhibicijona koncentracija (MIC) za *Bacillus spp.*, *Corinebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes* i *Rodococcus equi* su u svih  $\leq 2$  mg/L. Sve su enterobakterije, uključujući *Pseudomonas* i *Acinetobacter*, rezistentne. *Moraxella catarr-*

*halis*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.* i *Chlamydia spp.* inhibirane su s 4–8 mg/L. *H. influenzae* umjereno je osjetljiv. Od anaeroba *Clostridium perfringens* i *Peptostreptococcus spp.*, su ihibirani s <2 mg/L. Za *Bacteroides spp.*, MIC je 4–8 mg/L, *Prevotella spp.*, 1–4 i *Fusobacterium spp.*, 0,125–1 mg/L. O aktivnosti na *M. tbc* ima malo podataka. Za neke MDR sojeve koji su testirani MIC je bio ≤2 mg/L.

Za većinu bakterija ima bakteriostatsko djelovanje, ali za *Str. pneumoniae*, *C. perfringens* i *Bacteroides fragilis* djelovanje mu je baktericidno. Ne pokazuje sinergizam s gentamicinom protiv *VRE* i s nekim drugi antibioticima za *MRSA*.

Pojava rezistencije za vrijeme terapije javlja se vrlo rijetko i bila je povezana s dugom primjenom lijeka u bolesnika s implantatima stranog materijala ili u slučaju ako se provodila terapija niskim dozama za *VRE* i *MRSA*. Sojevi bakterija rezistentni na makrolide, linkozamine, kloramfenikol i druge lijekove ne pokazuju rezistenciju na linezolid.

Bioraspoloživost nakon peroralne primjene je 95–100 %, [7, 16]  $C_{max}$  nakon 400 mg peroralno je 11–12 mg/L nakon 1–2 sata, sa 600 mg peroralno 18–21 mg/L nakon 1–2 sata, a nakon 600 mg intravenski <15 mg/L nakon 1 sat. Poluživot u plazmi mu je 5,5 sati, obujam distribucije 45–50 L, a za proteine plazme se veže 31 %. Nakon 12 sati od primjene lijeka 400 odnosno 600 mg peroralno koncentracije su >3 odnosno >4 mg/L, a to je više od MIC-ova za većinu osjetljivih patogena. Ako se primjenjuje s hranom koja je bogata mastima postignute koncentracije lijeka u serumu su niže i maksimalna koncentracija se postiže kasnije ali područje ispod krivulje vrijeme–koncentracija (AUC) ostaje isto. Postiže veće koncentracije u alveolarim makrofagima, bubregu, nadbubrežnim žlijezdama, jetri i gastrointestinalnom traktu i tekućini inflamiranih bula nego li u serumu. Jednake su koncentracije u tkivu srčanih zalistaka na eksperimentalnom modelu štakora kao i u plazmi. Kroz neupaljene meninge prolazi oko 70 % lijeka postignutog u plazmi, a kroz upaljene skoro 100 % [7, 16]. U znoju je koncentracija upola manja nego li u plazmi. U starijih ne treba modificirati dozu, plazma klirens i obujam distribucije su veći u djece nego li u odraslih. Izlučuje se bubregom i do 65 %, ostali dio drugim mehanizmima koji uključuju kemijsku oksidaciju, ne aktivirajući sistem citokroma P 450 u jetri. Konačni produkt ovih kemijskih oksidacija su aminoetoksioctena kiselina i hidroksietil glicin koji nemaju antimikrobnu aktivnost. U uvjetima »stady state« oko 30 % lijeka se izlučuje bubregom nepromjenjeno. Zbog svega navedenog nije potrebna modifikacija doze u bubrežnoj insuficijenciji i u bolesnika s blagim ili umjereno teškim jetrenim bolestima [16]. Hemodijaliza nalaže potrebu odlaganja odgovarajuće doze ili davanja dodatne doze nakon dijalize. Na mišjem modelu infekcije sa *Str. pneumoniae* efikasnost najbolje korelira s vremenom u kojem koncentracija lijeka ostaje iznad MIC-a. U bolesnika s gram pozitivnim infekcijama optimalna efikasnost je opažena kada koncentracija u plazmi ostaje iznad MIC-a ≤85 % intervala između doza i kada je odnos AUC:MIC bio ≥100. Na mišjem eksperimentalnom modelu s infekcijom sa *S. aureus* i *Str. pneumoniae* opažen je postantibiotski efekt u trajanju od 3–4 sata.

tracija lijeka ostaje iznad MIC-a. U bolesnika s gram pozitivnim infekcijama optimalna efikasnost je opažena kada koncentracija u plazmi ostaje iznad MIC-a ≤85 % intervala između doza i kada je odnos AUC:MIC bio ≥100. Na mišjem eksperimentalnom modelu s infekcijom sa *S. aureus* i *Str. pneumoniae* opažen je postantibiotski efekt u trajanju od 3–4 sata.

Probavne smetnje (mučnina, povraćanje, proljev, mentalni okus u ustima) i glavobolja su najčešće nuspojave, a javljaju se u manje od 3 %, te *Clostridium difficile* proljev u 0,2 %. Kožne su promjene u manje od 1 % kao i porast jetrenih enzima. Moguća je trombocitopenija, anemija i laktična acidoza, pa bolesnike koji imaju anemiju i trombocitopeniju od drugih lijekova i imaju bubrežnu insuficijenciju i ako se liječe duže od 10–14 dana treba češće kontrolirati [9]. Linezolid je slab reverzibilan inhibitor monoamino oksidaze pa ga je kontraindicirano davati istovremeno ili unutar dva tjedna od završetka terapije s inhibitorima monoamin oksidaze. Terapija sa simpatikomimeticima, vasopresorima, tricikličkim antidepresivima i dopaminergicima moguća je uz dobru opservaciju i monitoriranje krvnog tlaka.

**Indiciran je u gram pozitivnim bolničkim i izvanbolničkim pneumonijama (IBP), gram pozitivnim infekcijama kože i mekih česti, uključujući infekcije dijabetičkog stopala i drugim infekcijama uzrokovanim gram pozitivnim rezistentnim mikroorganizmima. Prvenstveno ga treba primjenjivati za infekcije uzrokovane s *MRSA*, *MRSE*, *VRE* i penicilin rezistentnim *Str. pneumoniae* (PRSP) s ili bez bakterijemije.** Podatci provedenih kliničkih studija koje su uspoređivale primjenu vankomicina i linezolida u bolesnika s *MRSA*, pokazale su male razlike u djelotvornosti. U liječenju bolničke pneumonije uzrokovane s *MRSA* čini se da su rezultati liječenja s linezolidom bolji [41]. Ako se posumnja na infekcije s gram negativnim mikroorganizmima treba ga kombinirati s drugim antibioticima koji djeluju na gram negativne uzročnike. Do sada nije bio testiran u bolesnika s dekubitusima, no može biti koristan u takvim okolnostima.

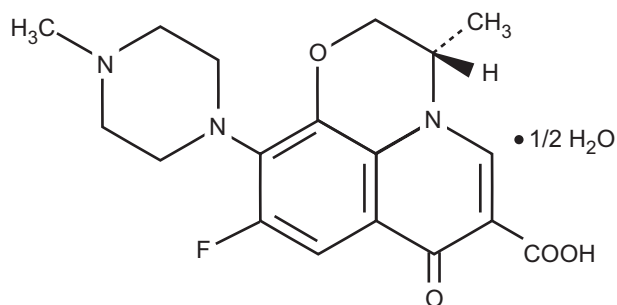
Značajno je skuplji od alternativnih lijekova, uključujući i vankomicin. Za infekcije kože i mekih česti koje se mogu liječiti peroralno i koje su uzrokovane *MSSA* i enterokokom treba razmotriti primjenu drugih antibiotika. Jedino kada je *MRSA* potvrđena i bolesnik spreman za otpust terapija se može nastaviti s linezolidom. Daje se 600 mg intravenski ili peroralno svakih 12 sati kroz 10–14 dana za odrasle, ali i dulje ako je potrebno. Linezolid je superioran vankomicinu za *MRSA* [7, 9]. Da bi se spriječio razvoj rezistencije na linezolid eksperti s ovog područja savjetuju kliničare da ga izbjegavaju koristiti za liječenje *MSSA* infekcija i infekcija enterokokom koje su osjetljive na druge antibiotike [9].

Do sada nije zapažena križna rezistencija na oksazolidinone. Mikroorganizmi nemaju prirodnu rezistenciju

na oksazolidinone, rezistenciju je vrlo teško kreirati u laboratoriju. Međutim, uprkos ovih činjenica neki sojevi *Staph. aureusa* (SA) i enterokoka su postali rezistentni.

Bio je testiran u infekcijama kože, rezultati su komparabilni s rezultatima liječenja s klaritromicinom i anti-stafilokoknim penicilinima. U liječenju izvanbolničkih pneumonija rezultati su podjednaki u usporedbi s komparativnim lijekovima. Efikasan je za VRE u ranim kliničkim studijama. Registrirana je rezistencija enterokoka, ali nakon dugotrajne terapije s linezolidom, te u kroničnih bolesnika koji imaju perzistentnu bakterijemiju ili peritonitis uzrokovan s VRE i strana pomagala (katetere). Studije će pokazati treba li u tom slučaju dodati još jedan lijek da bi se prevenirala rezistenciju. Cijena je 42,50 \$ za tabletu od 600 mg. Za intravensku primjenu cijena je slična [16].

**Levofloksacin:** levofloksacin je L-izomer ofloksacina (slika 3), 6-fluoro, 7, piperazinil kinolon, a metilna grupa može biti u D i L konfiguraciji. Dva puta je aktivniji od ofloksacina. Pokazuje dobru aktivnost prema enterobakterija i *Morexella catarrhalis*, a umjerenu aktivnost prema *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, gram pozitivnim bakterijama (*Staph. aureus* je najosjetljiviji), *Chl. trachomatis* i *B. fragilis*. Ima stanovitu aktivnost i prema *M. tuberculosis*.



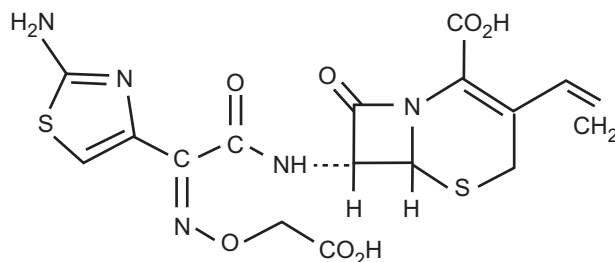
**Slika 3.** Kemijska struktura levofloksacina  
**Picture 3.** Chemical structure of levofloxacin

Bioraspoloživost nakon peroralne primjene je >95 %,  $C_{max}$  nakon 500 mg peroralno je oko 5 mg/L nakon 3 sata, a nakon 500 mg jednosatne intravenske infuzije oko 6 mg/L na kraju infuzije. Poluživot u plazmi je 6–8 sati, obujam distribucije 0,6–0,8 L/kg, a veže se za bjelančevine plazme samo 25 %. Istovremenom primjenom s antacidima, kalcijem, sukralfatom i teškim metalima smanjuje mu se bioraspoloživost i AUC (površina ispod krivulje osjetljivosti). Izlučuje se prvenstveno urinom, nepromijenjen i to tubularnom sekrecijom i glomerularnom filtracijom. Istovremena primjena s cimetidinom i probenecidom smanjuje mu bubrežni klirens za jednu trećinu. Bubrežna mu insuficijencija produžuje poluživot i reducira klirens. Ozbiljne i fatalne nuspojave jako su rijetke.

Nuspojave su registrirane u 6–7% bolesnika i uključuju vrućicu, osip, i druge karakteristične simptome za tu grupu, kao što su probavne smetnje koje se javljaju u oko 5 % (mučnina, proljev, dispepsija, bol u trbuhu, anoreksija, povraćanje, postantibiotski kolitis), sa strane SŽS-a u oko 1–2 % (glavobolja, vrtoglavica, insomnija psihotičke reakcije, halucinacije, depresija, konvulzije), kožne u oko 0,5 %, ostale su rijeđe, kao što su hematološke (trombocitopenija, leukopenija, anemija), hipotenzija, imunološke (bronhospazam i angioedem, poglavito u HIV-om inficiranih osoba), bubrežne (intersticijski nefritis, nefrotoksične reakcije kao kristalurija, povišen kreatinin), tetivno-zglobne (artralgije i ruptura ahilove tetive) i kardiovaskularne (kao i uz moksifloksacin).

Daje se 250 do 500 mg na dan peroralno ili intravenski u odraslih, a kod izvanbolničke pneumonije 500 mg dva puta na dan. Ne preporučuje se u djece. **Indikacije su mu akutni sinusitis, AE-COPB, IBP, nekomplikirane infekcije kože i njenih adneksa, komplikirane i nekomplikirane infekcije urotrakta** [6].

**Cefiksime:** peroralni cefalosporin treće generacije pripremljen kao anhidrat ili trihidrat, (slika 4.). Aktivan je protiv *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, streptokoka iz grupe A, B, C, G, *Str. pneumoniae* i velikog broja enterobakterija (*Klasiella pneumoniae*, *Klasiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp* i dr.) Slabo je aktivan prema stafilokoku i nije aktivan prema *Acinetobacteru*, *Ps. aeruginosa* i *B. fragilis*. Rezistentan je na mnoge  $\beta$ -laktamaze.



**Slika 4.** Kemijska struktura cefiksima  
**Picture 4.** Chemical structure of cefixime

Bioraspoloživost nakon peroralne primjene je 50 %,  $C_{max}$  nakon primjene 400 mg peroralno je 4–5,5 mg/L nakon 4 sata, poluživot u plazmi 3–4 sata, obujam distribucije je malen 0,1L/kg, oko 60–70 % se veže za bjelančevine plazme. Peroralnu apsorpciju ne remeti amonijev i magnezijev hidroksid. Penetracija u likvor za vrijeme upale meninga je loša. Izlučuje se nepromijenjen u urinu (uglavnom glomerularnom filtracijom) i u žuči u kojoj koncentracija prelazi 100 mg/L. Manje od 20 % peroralne doze otkriva se u 24-satnom urinu, a u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom sa 5 %, pa se povećava

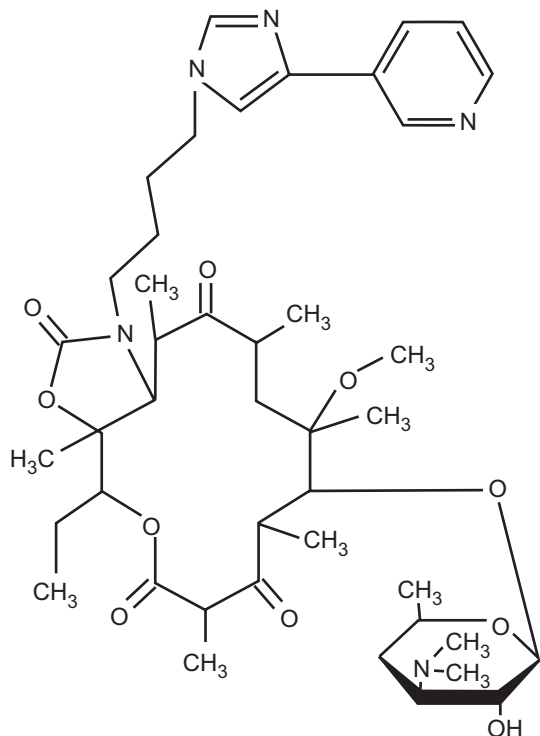


va koncentracija u plazmi. Ne uklanja se ni peritonealnom dijalizom niti hemodijalizom.

Dobro se podnosi, najčešća je nuspojava proljev, a opisan je i pseudomembranozni kolitis. Druge nuspojave karakteristične za cefalosporine su rijetke.

**Indikacije su mu nekomplikirane i komplicirane infekcije urotrakta, infekcije gornjeg i donjeg respiratornog sustava, nekomplikirana osjetljiva na lijek gonoreja i druge infekcije uzrokovane osjetljivim uzročnicima.** Daje se jednom iznimno dva puta dnevno po 200 do 400 mg odraslima, djeci 8 mg/kg na dan [8, 42].

**Telitromicin:** 14-člani prsten ketolida (slika 5), dobiven semisintezom iz eritromicina (posljednji strukturni derivat eritromicina), pripremljen za peroralnu primjenu. Razvijen je da pomogne riješiti problem rezistencije pneumokoka i MDR gram pozitivnih bakterija općenito na makrolide i može biti lijek izbora u regijama gdje rezistencija pneumokoka na makrolide prelazi 30% [9, 37]. Djeluje na gram pozitivne i gram negativne koke, gram pozitivne bacile, izbirljive gram negativne bacile, atipične mikobakterije, *M. leprae*, *H. pylori*, anaerobe, *T. palidum*, intracelularne patogene i atipične respiratore patogene uključujući *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* i *M. pneumoniae*. Pokazuje baktericidnu aktivnost prema *Str. pneumoniae* bez obzira na rezistenciju prema penicilinu, eritromicinu i drugim lijekovima. Dva do 4 puta je djelotvorniji u liječenju infekcija uzrokovanih sa *Str. pneumoniae* i



**Slika 5.** Kemijska struktura telitromicina  
**Picture 5.** Chemical structure of telithromycine

drugim streptokokima od klaritromicina i eritromicina. Aktivan je i protiv je *H. influenzae* (MIC 1–4 mg/L), *Coxiella burnetii* (MIC 1 mg/L), *M. catarrhalis* i *Str. pyogenes*, *Str. viridans* grupe (MIC  $\leq$  0,015–0,25 mg/L), *C. diphtheriae* (MIC 0,004–0,008 mg/L) i *Listeria spp.* (MIC 0,03–0,25 mg/L). Djeluje inhibirajući sintezu proteina na dva načina, preko petlje peptidil transferaze i inhibicijom formiranja ribosomske podjedinice. *Str. pneumoniae* i *Str. pyogenes* imaju rijetko MIC > 2,0 mg/L. Nije aktivan protiv *Staph. aureusa* koji je rezistentan na eritromicin čineći metilaciju adenina 2058 na V domeni petlje peptidil transferaze.

Bioraspoloživost nakon peroralne primjene je do 90%, na resorpciju ne utječe hrana,  $C_{max}$  nakon 800 mg peroralno je 1,9–2,27 mg/L (»steady state« nakon 2 dana), vršnu koncentraciju u plazmi doseže za 1–2 sata, poluživot u plazmi je 10–14 sati, obujam distribucije 210 litara, a za proteine plazme se veže 60–70%. AUC je 2,6 g.h/L nakon 400 mg do 43,3 mg.h/L nakon 2400 mg. Nakon doze od 800 mg jednom dnevno, AUC je 8,25 mg.h/L. Resorpciju mu ne remeti uzimanje hrane i ne treba reducirati dozu u starijih bolesnika ili onih s oštećenjem jetre. Dobro se resorbira nakon peroralne primjene i postiže dobre koncentracije u alveolarim makrofagima, bronhalnom tkivu i tekućini alveolarnog epitela te u tonzilama.

Dobro se podnosi, najčešće nuspojave su proljev, mučnina, glavobolja, vrtoglavica. Moguće su produljenje QT intervala, interakcija s ketokonazolom i itrakonazolom, te statinskim inhibitorima.

**Indiciran je u infekcijama gornjeg i donjeg respiratornog trakta u odraslih bolesnika (akutni bakterijski sinusitis, faringitis, AE-COPB i IBP).** Daje se 800 mg (2 tablete od 400 mg) jednom dnevno kroz 5 do 10 dana [9, 10].

Telitromicin se nalazi na tržištu Europe i brzo će dobiti odobrenje FDA za USA. Registriran je kao lijek koji će zamijeniti eritromicin za terapiju IBP. Nije dovoljno efikasan za eritromicin rezistentne enterokoke (*ERE*). Ima ograničenu aktivnost kao i drugi makrolidi za *H. influenzae* i potencijal za razvoj rezistencije [16].

**Lijekovi koji su registrirani ili čekaju da budu registrirani u drugim državama:**

**Tigeciklin (GAR-936):** prvi glicilciklin i prvi tetraciklinski analog nakon minociklina aktivan protiv velikog broja klinički važnih gram negativnih uključujući rezistentne bakterije (*Acinetobacter spp.*, i producere *ESBL*), i gram pozitivnih patogena uključujući *MDR*, *MRSA* i *VRE* i neke anaerobe [11, 16, 43]. Registriran je u USA u lipnju 2005. godine [11]. **Aktivan je protiv intraabdominalnih infekcija i infekcija kože i mekih česti.** Pokazao je efikasnost u studijama na životinjskim modelima za pneumonije, endokarditise i peritonitise.

Dostupan je samo za iv. primjenu, dobro penetrira u tkiva. Doza zasićenja je 100 mg, a doza održavanja je 2×50 mg/dan, što daje obujam distribucije 7–10 L/kg. Sistemski klirens mu je 0,2–0,3 L/h/kg, a poluživot 37–67 sati. Na farmakokinetiku ne utječu spol, dob, bubrežne bolesti i prisutnost hrane. Podaci iz studija na životinjama sugeriraju da je vrijeme iznad MIC-a farmakodinamički čimbenik koji najbolje korelira s eradikacijom bakterija. Ovo mu omogućava empirijsku primjenu u hospitalnim i izvanbolničkim infekcijama uključujući one uzrokovane s dokazano ili sumnjivo rezistentnim patogenima [16, 43].

Jednak je imipenemu u intraabdominalnim infekcijama i kombinaciji vankomicina i aztreonema u infekcijama kože i mekih česti. U pokusima faze III istraživani su 2 850 ispitanika. Najčešće su nuspojave mučnina i povraćanje i javljale su se u 24,4 % bolesnika s intraabdominalnim infekcijama i 34,5% onih s infekcijama kože i kožnih struktura. Ne preporučuje se kao i drugi tetraciklini u trudnoći. Razumna je alternativa za intraabdominalne infekcije u alergičnih na peniciline, poglavito ako je sumnjiva infekcija s nosiocima *ESBL* CTX-M tipa (osjetljive samo na karbapeneme, tigeciklin, fosfamicin i nitrofurantoin). Ove bakterije najčešće uzrokuju infekcije urotrakta gdje, tigeciklin nije lijek prvog izbora zbog njegovog izlučivanja putem bilijarnog trakta. Indiciran je i u infekcijama s *Acinetobacterom* koji producira OXA-karbapenemaze i metalo beta laktamaze. U USA je postotak izolata *Acinetobacteria* rezistentnih na imipenem narastao od 6,3 % u 1999. na 11,4% u 2001. godini. Mnogi izolati *Acinetobacteria* koji produciraju karbapenemaze rezistentni su na sve osim na polimiksin koji je toksičan i slabo penetrira u respiratorne sekrete. MIC tigeciklina za mnoge je ove sojeve <2 mg/L. Moguća je rezistencija zbog gena rezistencije tetraciklina tet (A) koji je odgovoran za efflux tetraciklina i gliciklina. Za vrijeme pokusa faze III nađeni su rezistentni sojevi *Klebsiella pneumoniae* (2 soja) i *Enterobacter cloacae*, *Morganela morgani* i *Acinetobacter baumannii* (po jedan soj) svi povezani s kromosomalno posredovanim efflux pumpama [11]. Nisu osjetljivi *Ps. aeruginosa*, *Pr. Mirabilis* i drugi speciji proteusa, te *Corynebacterium jeikeium* [9, 44].

**Dalbavancin:** je lipoglikopeptidski antibiotik druge generacije u posljednjem stadiju kliničkog razvoja za komplicirane kožne i mekotkivne infekcije uzrokovane gram pozitivnim bakterijama [12, 45].

**Ceftizoksim alapivoksil (AS-924):** prolijek je peroralni oblik ceftizoksima koji se koristi u parenteralnom obliku. Nastaje esterifikacijom ceftizoksima s lipofilnom pivaloilkosimetil (PMO) grupom i uvođenjem u vodi topljive L-alanin grupe, što mu povećava bioraspoloživost i antibakterijsku aktivnost. Na resorpciju ne utječe antacid ranitidin, stimulator (metoclopramid) niti supresor (skopolamin butilbromid) motiliteta crijeva.

Pokazao je dobru antibakterijsku aktivnost za gram pozitivne i još bolju za gram negativne bakterije, poglavi-

to enterobakterije i *H. influenzae*. MIC<sub>80</sub> ceftizoksima bio je ≤0,05 mg/L protiv *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris* i *mirabilis*. Djeluje također na anaerobne bakterije, poglavito *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens* i *Bacteroides fragilis*. U ljudi pokazuje jednaku ili bolju aktivnost prema *Str. pneumoniae* i *H. influenzae* nego cefopodoksim proksetil. C<sub>max</sub> mu je od 1,36 do 1,46 mg/L ovisno o tome je li lijek primjenjen sam ili uz pretretman s donperidonom ili sa scopolaminom. Poluživot u serumu je 1,3–1,9 sati, a AUC<sub>0–12</sub> od 4,67 do 5,02 μg h/mL, obujam distribucije 23–27 L, 30 % se veže za bjelančevine plazme [8].

Ceftizoksime je otporan na različite β-laktamaze u koncentracijama koje su blizu MIC i pokazuje jednaku efikasnost protiv mikroorganizama koji produciraju i koji ne produciraju β-laktamaze. Izlučuje se urinom, u kojem se nakon 12 sati otkrije približno 39 % doze, a nakon 24 sata 70–90 % [8, 13, 46]. Primjenjivan je u kliničkim ispitivanjima u pojedinačnoj dozi od 100 mg [13].

**Doripenem-karbapenem (S-4661):** je novi karbapenem širokog spektra za paranteralnu primjenu. Stabilan je na β-laktamaze, rezistentan na inaktivaciju s bubrežnom dehidropeptidazom. Djeluje na gram pozitivne koke kao imipenem ili ertapenem, i na gram negativne bakterije kao meropenem (2–4 puta bolje od imipenema). MIC za *E. coli* je ≤0,015 mg/L (imipenem je oko 16 puta slabiji), za *Klebsiella spp.* je 2–4 puta bolji od imipenema, za *P. mirabilis* najveća MIC je samo 0,12 mg/L, no meropenem i ertapenem su mnogo aktivniji. Svi su sojevi *Citrobacter spp.* osjetljivi, a za *Enterobacter meropenem* i doripenem su najaktivniji. Za *S. marcescens* MIC<sub>90</sub> je 0,12 mg/L, svi su sojevi osjetljivi. Za indol pozitivni *Proteus* MIC<sub>90</sub> je 0,25 mg/L, lošiji od ertapenema i meropenema, a bolji od cefepima i imipenema, za *Salmonella spp.* i za *Shigella spp.* je 0,06 mg/L. Također pokazuje dobru aktivnost protiv nefermentativnih gram negativnih bacila (*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter spp.*, *Ps. aeruginosa* i drugi) i 2–4 puta je bolji od imipenema i meropenema za *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. Za SA je 128 puta aktivniji od ceftazidima i 32 puta od cefepima, MIC<sub>90</sub> za MSSE je od 0,06 do 0,5 mg/L, nasuprot tome VRE je rezistentan, MIC ≥8 mg/L. Osjetljivost *Str. pneumoniae* prati osjetljivost na penicilin, pa je MIC<sub>90</sub> ≤0,015 za osjetljive na penicilin, 0,25 za intermedijarno osjetljive i 1 mg/L za rezistentne. Najaktivniji je od karbapenema i β-laktama za PRSP. Slično je sa *Str. viridans* grupom pa je MIC<sub>90</sub> 0,06, 0,5 i 4 mg/L za penicilin osjetljive, intermedijarno osjetljive i rezistentne sojeve. Za *Bacillus spp.*, MIC<sub>50</sub> je samo 0,03 mg/L, a pokazuje i dobru aktivnost kao i drugi karbapenemi protiv anaeroba [14].

Mnoge mutante *Ps. aeruginosa* koje su selekcionirane s aminoglikozidima i kinolonima imaju malu ili nikakvu križnu rezistenciju na karbapeneme uključujući i doripenem [47]. Farmakološke osobine i nuspojave su slične kao kod drugih karbapenema [48].



**Ertapenem:** novi karbapenem koji se razlikuje od dosada registriranih karbapenema, ima duži poluživot pa se može davati jednom na dan, ima slično djelovanje u inficiranom dijabetičkom stopalu kao kombinacija piperacilin/tazobactam [16, 50]. U bolesnika s IBP pokazao je dobar profil sigurnosti i tolerancije [15].

Efikasan je protiv većine gram pozitivnih (osim enterokoka i *Listeria spp.*), većine gram negativnih (osim *Ps. aeruginosa*), a dobro djeluje i na anaerobne bakterije [16].

Ima ga samo za parenteralnu primjenu.  $C_{max}$  nakon doze od 1 gr intramuskularno je 65 mg/L nakon 2 sata, a nakon 30 minute infuzije 1 gr, na kraju infuzije je 150 mg/L, poluživot u plazmi je 4 sata, obujam distribucije 8 L, a vezanje za proteine plazme je 85–95 %. Izlučuje se bubregom i oko 80 % od primjenjene doze se otkrije u urinu u prva 24 sata. Od toga je 40 % nepromijenjen, a ostatak su biološki inaktivni metaboliti. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom treba reducirati dozu. Nuspojave su slične kao kod drugih karbapenema [51].

**Indiciran je za liječenje odraslih s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama** koje su uzrokovane s *E. coli*, *Clostridium clostridiforme*, *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron* ili *Bacteroides uniformis*. **Kompliciranim infekcijama kože** uzrokovanim sa *SA* (samo meticilin osjetljivi sojevi) *Str. pyogenes*, *E. coli* ili *Peptococcus spp.*, **IBP** koje su uzrokovane sa *Str. pneumoniae* (samo penicilin osjetljivi sojevi) i one s konkomitantnom bakterijemijom, *H. influenzae* (samo beta laktamaza negativni sojevi) i *M. catarrhalis*. **Kompliciranim infekcijama urotrakta uključujući i pijelonefritis** uzrokovanim s *E. coli* i s bakterijemijom ili *Klebsiella pneumoniae*. **Akutnim infekcijama zdjelice, uključujući postpartalni endometritis, septički abortus, postkirurške ginekološke infekcije** uzrokovane s *Str. agalactiae*, *E. coli*, *B. fragilis*, *Porphyrromonas asaccharolytica*, *Peptostreptococcus spp.*, i *Prevotella bivia*.

Ima uži spektar od ostalih karbapenema, što može biti prednost u određenim situacijama. Ne djeluje na *Acinetobacter* i na *Pseudomonas spp.*, ali je vrlo efikasan protiv drugih gram negativnih, gram pozitivnih i anaerobnih bakterija. Ertapenem je prikladan izbor u situacijama u kojima se inače koristi ceftriakson, ali ako bi željeli još imati lijek koji djeluje protiv anaeroba (npr. bolesnik primljen u bolnicu zbog pneumonije, ali ima u rizik od aspiracije zbog konvulzija, prekoračenja doze narkotika ili abususa alkohola).

Jeftiniji je od meropenema i imipenema. Dnevno doziranje ga čini prikladnim za liječenje bolesnika s pneumonijom u domovima. Ertapenem se može primijeniti parenteralno u bolesnika u dnevnoj bolnici. Alternativa za Ertapenem je ampicilin/sulbactam, koji se mora davati u visokim i višekratnim dozama. Antibiotici širokog spek-

tra, kao što su piperacilin/tazobactam, tikarcilli/klavulaska kiselina, imipenem ili meropenem često su propisivani u bolesnika s vrlo teškim pneumonijama. Ovi lijekovi su skuplji nego ertapenem. Loša strana ovog antibiotika je potreba monitoriranja bubrežne funkcije u starijih bolesnika. Primjenjuje se u dozi od 1 gr jednom dnevno kroz 7 dana im. ili do 14 dana iv. [9].

**Daptomicin:** lipopeptid poznat 20 godina, uzrokuje membransku depolarizaciju u bakterija i tako remeti membranski transport. Dobar mu je spektar aktivnosti protiv gram pozitivnih bakterija (ne anaeroba), baktericidan je, ima dug postantibiotski efekt. Ranija ispitivanja bila su prekinuta jer se mislilo da posjeduje neuromuskularnu toksičnost. Međutim, radi se o miotoksičnosti koja se prezentira porastom CK. Primjena lijeka jednom na dan, a ne svakih 8 sati smanjuje toksičnost na prihvatljiv nivo [16].

**Indiciran je za liječenje infekcija kože i mekih česti** koje su uzrokovane sa *Staph. aureus* (uključujući i *MRSA*) *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* (subspecies *equisimilis*), *Enterococcus faecalis* (uključujući *VRE*) [51]. U komparaciji s vankomicinom daje jednake rezultate, no liječenje traje kraće (4–7 prema 8 i više dana). Primjenjuje se u kombiniranoj terapiji kada se posumnja ili potvrdi infekcija s gram negativnim i anaerobnim bakterijama.

Registriran je samo za infekcije kože i mekih česti, primjena u terapiji infekcija respiracijskog trakta je ograničena. Istraživači su pozicionirali daptomicin kao moguću alternativu vakomicinu, linezolidu i fluorokinolonima za liječenje *MRSA* infekcija. Može biti koristan u liječenju *VRE* poglavito onih koji su se proširili u populaciji. Eksperti misle da nije efikasniji od linezolida i vankomicina.

Primjenjiv je samo za parenteralnu primjenu. Ako se dozira više od jednom na dan uz porast CK može se pojaviti i pseudomembranoznim kolitisom. CK treba određivati jednom tjedno i stalno ispitivati je li postoji mišićna bol ili slabost. Primjenjuje se u dozi 4 mg/kg kroz 30 minuta u iv. infuziji 0,9 % NaCl jednom u 24 sata kroz 7–14 dana. U bolesnika s kreatinin klirensom <30 mL/min kao i bolesnika na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi 4 mg/kg jednom svakih 48 sati [9].

**Sparfloxacin:** fluorirani kinolon pripremljen samo za peroralnu primjenu. Aktivan je protiv većine aerobnih gram pozitivnih koka i gram negativnih bacila uključujući *M. catarrhalis*, *Acinetobacter spp.*, *Campylobacter spp.*, i *Legionella spp.* *Ps. aeruginosa* je manje osjetljiv. Osjetljive su i genitелne mikoplazme, *Mycobacterium spp.*, uključujući i *Mycobacterium avium complex (MAC)*, a umjeren je aktivan protiv nekih anaeroba (*B. fragilis*), dok je *L. monocytogenes* rezistentan.

Resorbira se 90 % od peroralne doze,  $C_{max}$  nakon 200 mg peroralno je 0,7 mg/L nakon 4,5 h, i nakon 400 mg 1–1,5 mg/L nakon 4,5 h, poluživot u plazmi mu je 15–20

h, obujam distribucije 5 L/kg, vezanje za proteine plazme iznosi 37%. Apsorpciju remeti prisutnost antacida zbog stvaranja helata. Koncentracija u mnogim tkivima (uključujući pluća) premašuje onu u plazmi, akumulira se u makrofagima, polimorfonuklearnim leukocitima (PMNL) i fibroblastima. Slabo prolazi u likvor, koncentracija je <0,1 mg/L nakon pojedinačne doze od 200 mg. Oko 5–10% doze se luči nepromijenjeno urinom, a oko 30% kao glukuronid, ukupni klirens je 10–15 L/h, poluživot u plazmi raste samo umjereno u bubrežnoj insuficijenciji. Oko 50–60% doze se luči u fecesu bilijarnom ekskrecijom.

Nuspojave su kao u ostalih kinolona, fotosenzibilizacija u 2–11%. Ne povećava toksičnost teofilina. **Indiciran je za liječenje upale pluća, AE-COPB, IBP uključujući pneumokoknu i atipične, genitalnih infekcija klamidijama i gonokokom, infekcija urotrakta i drugih infekcija uzrokovanih s osjetljivim bakterijama.** Primjenjuje se peroralno u dozi od 400 mg prvi dan, i nakon toga 200 mg/dan [6].

**Sitafloksacin:** noviji fluorokinolon koji ima sličnu ili bolju aktivnost od moksifloksacina, a na poziciji C 8 ima klor, karakteristika koja se povezuje s fototoksičnošću [6].

**Gatifloksacin:** je fluorokinolon koji je pripremljen za peroralu i parenteralnu primjenu. Dobro je antibakterijski aktivan na gram pozitivne ili gram negativne mikroorganizme, uključujući *M. catarrhalis*, *Acinetobacter spp.*, ili *Aeromonas spp.*, rezistentni su *Ps. aeruginosa* i drugi nefermentativni gram negativni mikroorganizmi. Aktivniji je protiv *MSSA* i *MSSE* nego protiv *MRSA* i *MRSE*, također je aktivan protiv *Chlamydia*, *Mycoplasma* i *Legionella spp.*, a pokazuje i stanovitu aktivnost protiv anaeroba. Rezistentne mutante se razvijaju polako, postoji križa rezistencija s drugim kinolonima, međutim, neki sojevi bakterija, koje su rezistentne na druge kinolone su osjetljive na gatifloksacin.

Resorbira se 95% od peroralne doze,  $C_{max}$  nakon 400 mg peroralno je 3,4 do 3,8 mg/L nakon 1–2 sata, poluživot mu je 6–8 sati, obujam distribucije 1–5 do 2,0 L/kg, a za proteine plazme se veže 20%. U nekim ciljnim tkivima postiže veće koncentracije nego u serumu. Ne utječe na citokrom P<sub>450</sub> i ne remeti farmakokinetiku lijekova koje metabolizira ovaj enzim. Više od 70% lijeka se izlučuje nepromijenjeno urinom, glomerularom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Bubrežni klirens je reduciran 57% u umjerenoj i 77% u teškoj bubrežnoj insuficijenciji, treba modificirati dozu ako je kreatinin klirens manji od 40 mL/min, uključujući bolesnike na hemo i peritonealnoj dijalizi.

Nuspojave su slične kao u drugih fluorokinolona. Rijetko se javlja anafilaksija, obično uz prvu dozu.

**Indiciran je za liječenje akutnog bakterijskog sinusitisa, AE-COPB, IBP, nekomplikiranih i kompliciranih uroinfekcija i nekomplikirane uretralne i**

**cervikalne gonoreje.** Doza za odrasle je 200 i 400 mg jednom na dan peroralno ili u infuziji [6].

**Gemifloksacin:** je fluorokinolon koji djeluje dobro na gram pozitivne bakterije. **Koristi se za liječenje AE-COPB uzrokovane s *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* ili *M. catarrhalis*, i blage do umjerene IBP uzrokovane sa *Str. pneumoniae* uključujući i *MDR*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ili *K. pneumoniae*.** *MDRSP* su sojevi koji su rezistentni na barem dva od sljedećih lijekova: penicilini, II. generacija cefalosporina, makrolidi, tetraciklini i trimetopri-sulfamethoksazol (TMP-SMX).

Aktivan je protiv nekih enterobakteriaceja. MIC od 0,25 cg/mL ili manji za barem 90% sojeva *SA* i *S. pyogenes*, i nekoliko gram negativnih bakterija uključujući *Legionella pneumophila* i *Proteus vulgaris*. Može se koristiti u primarnoj zaštiti. Njegova aktivnost protiv gram pozitivnih bakterija, (*Str. pneumoniae* i *SA*) razlikuje ga od drugih fluorokinolona. Inače spektar aktivnosti mu je sličan levofloksacinu i ciprofloksacinu, međutim, gemifloksacin nije aktivan protiv mikobakterija. Ne djeluje kao ciprofloksacin ili levofloksacin protiv *Ps. aeruginosa*, što mu ograničava primjenu u bolesnika s cističnom fibrozom. Nivo u krvi niži je nego što ga postiže moksifloksacin i levofloksacin i poluživot mu je kraći. Antipneumokokna aktivnost in vitro je oko 4 puta veća od moksifloksacina i 10 do 100 puta veća od levofloksacina, no nije jasno ima li to kakvu kliničku vrijednost.

Rezistencija pneumokoka na levofloksacin objavljena je u Kanadi i u USA, a neuspjeh liječenja bio je objavljen na ciprofloksacin. Gemifloksacin može biti terapijska opcija u takvim situacijama. Eksperti s ovog područja preporučuju uzeti u obzir gemifloksacin ako je sumnjiva rezistencija pneumokoka na lijekove zbog dokazane rezistencije izolata ili zato što je bolesnik vulnerabilan radi česte primjene antibiotika ili nedavnog ili čestog boravka u bolnici. Prekomjerna primjena gemifloksacina može ga učiniti manje korisnim, međutim, takav oprez specijalista prema propisivanju je bezrazložan. Također treba imati na umu da je levofloksacin jeftin i da se dobro podnosi. **Indiciran je za liječenje bolesnika s IBP i AE-COPB**, ali ne mora biti efikasniji nego drugi fluorokinoloni ili antibiotici drugih klasa.

Konačno, gemifloksacin može biti vrlo koristan u bolesnika s rezistentnim *SA* i u stanovitom postotku *MRSA*. Do nedavno *MRSA* nije bio smatran rizikom u izvanbolničkim infekcijama i ampicilin je npr. mogao biti sigurno korišten u bolesnika s endokarditisom i u narkomana anamnezom o iv. ovisnosti. Više nije sigurno treba li činiti ove razlike jer raste prevalencija izvanbolničkih *MRSA* infekcija, posebno kože i mekih tkiva. Uistinu, infektolozi često preporučuju za hospitaliziranog bolesnika sa stafilokoknom infekcijom, čak ako je stečena izvan bolnice, da ga treba liječiti s lijekom koji je aktivan protiv *MRSA*. Rizični čimbenici za *MRSA* infekciju uključuju česte kon-

takte s ustanovama za hitne intervencije, bolnicama i često korištenje antibiotika. Postoje geografske razlike u prevalenciji izvanbolničke *MRSA*. Regije Houston i Texas, npr., imaju visoku stopu.

Neki od novih fluorokinolona su aktivni protiv anaeroba pa to treba uzeti u obzir u bolesnika s IBP koji mogu aspirirati orofaringealni sekret, no to se ne odnosi na gemifloksacin. Značajno veća cijena od levofloksacina trebala bi reducirati pretjerano propisivanje.

Najčešće su nuspojave proljev, osip i mučnina. Incidencija osipa je 2,8 % s granicama od 1 do 32 %, tako da lijek ne možemo smatrati prvom linijom terapije. Kao mnogi fluorokinoloni u EKG može produžiti QT interval. Doza za AE-COPB iznosi 320 mg/dan kroz 5 dana, za IBP 320 mg/dan kroz 7 dana [6, 9].

**Quinupristin/Dalfopristin:** su streptogramini, poznati 25 godina (pristinamicin). U ljudi se primjenjivao streptogramin A i B, ali nije bio standardiziran, virginimicin je korišten kao stimulator rasta u životinja, što pruža mogućnost razvoja rezistentnog enterokoka u stolici takvih životinja. Quinupristin je semisintetski derivat streptogramina B (pristinamicin Ia), a dalfopristin (pristinamicin IIa) je streptogramin A, kombinacija topljiva u vodi, prikladna za iv. primjenu. Veže se za ribosome bakterija na centar peptidil transveraze i inhibira sintezu proteina. Dalfopristin također remeti konfiguraciju ribosoma što ih čini osjetljivijim na vezanje streptogramina B, koji se veže na isto mjesto kao i eritromicin i drugi makrolidi. Ako su obje komponente aktivne kombinacija je baktericidna. Efikasan je protiv gram pozitivnih mikroorganizama osim na *Enterococcus faecalis*. On je prirodno rezistentan jer ima efuks pumpu koja izbacuje dalfopristin. Kombinacija također djeluje na gram negative mikroorganizme kao što su *Moraxella*, *Neisseria*, i protiv *Mycoplasma*, *Legionella*, te *C. pneumoniam*.

Postoji križna rezistencija streptogramina B prema makrolidima u mikroorganizmima s genima koji kodiraju metilaze, a one remete mjesto vezanja lijeka za ribosome. Nađena je uglavnom u stafilokoka i nekih enterokoka. Gen *erm* kodira metilaze koje su odgovorne za rezistenciju. Nedavne studije su otkrile da pilići iz supermarketa utočište *Enterococcus faecium* koji su bili rezistentni na quinopristin/dalfopristin, a rezistentni su mikroorganizmi nađeni i u tri uzorka stolice od osobe iz opće populacije. Međutim, mehanizam rezistencije različit je u peradi, a još nije dokazano da ljudi dobiju rezistentne mikroorganizme od pilića ili pura.

Mora se davati kroz centralnu vensku liniju da se izbjegne flebitis, svakih 8 sati za teške infekcije kao što su *VRE* i nozokomijalne pneumonije ili svakih 12 sati za IBP i infekcije kože. Lijek se izlučuje fecesom (bilijarna ekskrecija), pa ne treba mijenjati dozu u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Na koncentraciju u tkivima ne utječe spol dob ili pretilost.

$C_{max}$  nakon intravenske infuzije 7,5 mg/kg (1h) je 3,2 mg/L za Quinapristin i 7,96 za dalfopristin. Poluživot u plazmi je 3,07, odnosno 1,04 sata, obujam distribucije 0,45 L/kg, odnosno 0,24 L/kg, AUC 7,2 mg/h/mL, odnosno 10,57 mg/h/mL, a vezanje za proteine plazme je za oba 90 %. Primjenjuje se samo intravenski, nakon čega se metabolizira u aktivne metabolite koji nisu ovisni o citokromu  $P_{450}$  i aktivnosti glutation transferaze. U eksperimentalnom endokarditisu quinapristin je pokazao homogenu distribuciju u vegetacijama, dok je dalfopristin pokazao sve manju koncentraciju prema unutrašnjosti vegetacije. Izlučuje se primarno putem žuči, a samo 20 % bubregom. Klirens je za obje komponente sličan 0,72 L/h/kg. Prilagođavanje doze je potrebno samo kod oštećenja jetre. Oprezno ako se daje s lijekovima koji se metaboliziraju putem citokroma  $P_{450}$ .

Indiciran je za liječenje infekcija uzrokovanih osjetljivim mikroorganizmima, poglavito *VRE*, MDR stafilokoka i pneumokoka [17]. Korišten je za liječenje *MRSA*, *VRE* koji ima stopu odgovora 85 %, ali je ona manja za intraabdominalne infekcije i bakterijemiju nepoznatog uzroka. U ovim studijama, navodi se, da su bolesnici često liječeni bez uspjeha s drugim antibioticima prije nego su primili quinapristin/dalfopristin. Glavna je sporedna reakcija flebitis i artritis/mijalgija sindrom (artritis/mialgija se može kontrolirati s analgeticima ili prestankom davanja terapije) i probavne smetnje. Terapija s quinapristinom/dalfopristinom je skupa [16, 17].

**Fosfamicin:** Otkriven je 1969. godine u Španjolskoj, produkt je fermentacije *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces viridochromogenes* i *Streptomyces wedmorensis*. Komericalno se proizvodi sintetski. Kao prašak je stabilan godinama, a u vodenoj otopini 48 sati. Mnogo je djelotvorniji za gram negativne bacile nego za gram pozitivne koke, premda je većina sojeva *SA* uključujući i *MRSA* osjetljiva, no *Ps. aeruginosa* obično je rezistentan. Inhibira sintezu staničnog zida bakterija [16]. Pokazuje sinergizam djelovanja s beta laktamima i gentamicinom na enterokok *MRSA* i enterobakteriaceae.

Nalazi se u peroralom i parenteralnom obliku. Rezistencija na ovaj lijek je niska u zemljama u kojima se često ne primjenjuje i ne pokazuje križnu rezistenciju s drugim antibioticima. Nakon peroralne primjene resorbira se od 30 do 60 %, uzimanje s hranom smanjuje apsorpciju. Nakon kontinuirane intravenske infuzije 500 mg/h koncentracija u krvi je iznad 60 mg/L.  $C_{max}$  za kalcijevu sol nakon peroralne primjene 1 g je 7 mg/L nakon 4 sata. Iza primjene trometaminske soli 50 mg/kg je 32 mg/L 2 sata kasnije, nakon primjene 1 grama natrijeve soli intramuskularno 28 mg/L poslije jednog sata i nakon primjene natrijeve soli 20 mg/kg intravenski 130 mg/L na kraju infuzije. Poluživot u plazmi je 2–5 sati, obujam distribucije 20–22 L, dok se za proteine plazme veže samo 3 %. Difundira slobodno u intersticijsku tekućinu i tkiva. U likvoru kroz upaljene meninge postiže samo 1/5 koncentracije u

plazmi. Nakon primjene intravenskog bolusa od 30 mg/kg postiže koncentraciju od 43 mg/L u pleuralnom izljevu, 16,6 mg/L u fetalnoj krvi i 45 mg/L u amnijskoj tekućini, dok je koncentracija u mlijeku samo 10 % koncentracije u plazmi. Izlučuje se urinom glomerularnom filtracijom. Iza intravenske primjene 80 % doze otkrije se u urinu u prva 24 sata, postižući koncentraciju koja prelazi 1 000 mg/L. Jednokratna primjena 50 g/kg trometaminske soli nakon 12 sati daje slične koncentracije u urinu. Poluživot mu raste s padom kreatinin klirensa i dostiže 50 sati kada kreatinin klirens padne ispod 10 mL/min. Većina lijeka se uklanja hemodijalizom. Izlučuje se i putem žuči ali se ponovno vraća u cirkulaciju enterohepatičkim putem.

Nuspojave su zabilježene u 10–17 % bolesnika. Uz gastrointestinalne i prolazni je porast transaminaza.

**Indiciran je za liječenje respiratornih, gastrointestinalnih, općih i gitourinarnih infekcija. Za terapiju cistitisa dovoljna je jedna doza i za profilaksu transuretralnih kirurških zahvata [18].** U USA je registriran za infekcije urotrakta uzrokovane s *Enterococcus fecalis* i *Escherichia coli*. Istraživanje lijeka kao alternativu za VRE infekcije urotrakta može mu osigurati terapijsko mjesto [16].

#### Lijekovi u fazi kliničkog ispitivanja:

Komparirajući razdoblja 1994. do 1995. i 1999. do 2000. stopa rezistencije *Str. pneumoniae* je narasla na 10,6 % za peniciline, 16,1 % za eritromicin, 9,0 % za tetracikline, 9,1 % za kotrimoksazol i 4 % za kloramfenikol [34]. *MRSA* je ranije bila prisutna samo u zdravstvenim ustanovama, a sada se širi izvan bolnica. VRE je prisutan u mnogim centrima za njegu bolesnika. U 2004. 41 % izolata *Str. pneumoniae* bilo je rezistentno na penicilin i eritromicin [9]. Broj MDR izolata porastao je za 13,3 %. Za liječenje ovih sojeva potrebni su spojevi s jedinstvenom kemijskom strukturom i novim ciljnim mjestima djelovanja. U ovom poglavlju će biti prikazani novi predklinički antibakterijski lijekovi koji su razvijeni da bi udovoljili spomenutim potrebama. Nažalost, većina farmaceutskih kuća ne otkriva informacije o budućim lijekovima i zato je teško sada označiti pojedine kemijske entitete koji su određeni za daljnji klinički razvoj [34].

Osobine idealnog antibiotika bile bi da ima širok spektar na osjetljive i rezistentne bakterije (gram pozitivne, gram negativne, aerobne i anaerobne), da se primjenjuje peroralno jednom na dan, da pripada novoj klasi, da je baktericidan i netoksičan. Međutim, može se prihvatiti i ako djeluje na samo gram pozitivne i/ili probiračke gram negativne bakterije, ako se daje parenteralno, više puta na dan, ako je nova generacija stare klase i ako je bakteriostatik. Antibiotik s ograničenom toksičnošću bio bi jako kočen i vjerojatno ne bi našao široku primjenu. Novi antibiotik mora imati farmakološki profil koji čini primjenu lijeka zgodnim i imati dokaz da će lijek biti distribuiran u regije tijela gdje je namijenjen [34].

Kombinaciju širokog spektra aktivnosti, s dobrim profilom sigurnosti i vrlo dobrim farmakološkim profilom vrlo je teško naći. Najuspješiji je pristup kroz decenije identifikacija novih generacija lijekova koji su strukturno u vezi s postojećim registriranim lijekovima. Ovi lijekovi pripadaju istoj kemijskoj grupi, djeluju putem istih mehanizama djelovanja kao i postojeći lijekovi, ali imaju kemijsku modifikaciju koja im poboljšava svojstva kao što su povećani spektar aktivnosti, efikasnost protiv sojeva koji su rezistentni na raniju generaciju iste grupe, ili poboljšan sigurnosni ili farmakološki profil (betalaktami, ketolidi, kinoloni oksazolidinoni). Drugi je pristup razviti lijek koji je sposoban inhibirati glavne mehanizme rezistencije (inhibitori beta laktamaza, inhibitori efuxe pumpe tetraciklina, inhibitori efuxe pumpe pseudomonasa), koji se koriste u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima.

Jedno je vrlo aktivno područje istraživanja novih antibiotika identifikacija kompletno novih kemijskih struktura s djelovanjem na nove ciljeve, npr. peptidsku deforilazu (aktinoni), no problem je brzi razvoj rezistencije bakterija na njih. Isto tako se istražuju lijekovi koji djeluju na stare poznate ciljeve (stanična membrana) kao što su kationski peptidi, ali je cijena proizvodnje visoka. Imaju samo lokalno djelovanje.

Budućnost je u pronalazanju novih antibakterijskih ciljeva (sinteza peptidoglikana; MurA-F, LxpC, sinteza lipida A, Era, RAS-u slična GTP-aza, protein sintaza acyl nositelja) do kojih se dolazi analizom genoma bakterija [34]. Sekvencioniranje genoma bakterija pruža 500 do 1000 novih ciljeva širokog spektra za antibakterijsko djelovanje [35].

Sasvim novi pristup je pronalazak lijekova koji ciljaju na bakterijsku virulenciju (enzim sortaza), što može imati profilaktičnu korist [35].

**β-laktami:** među beta laktamskim antibioticima razvija se nova generacija cefalosporina koja djeluje na *MRSA*. Bilo koji lijek aktivan protiv *MRSA* može se koristiti umjesto vankomicina u njihovom liječenju. To će utjecati na korištenje vankomicina i tako smanjiti selekciju i širenje VRE i *GISA*. Uz ovo je također tražena i antipseudomonasna aktivnost. U grupi karbapenema traži se peroralna bioraspodjeljivost, aktivnost protiv *MRSA* i stabilnost lijeka na ljudski enzim bubreznu dihidropeptidazu I. Djelotvornost budućih generacija betalaktama može se poboljšati ako im se smanji vezanje za albumine plazme. Značajna su istraživanja da se nađu poboljšanja cefalosporina i karbapenema. Nove verzije ovih antibiotika konačno će naći svoj put na farmaceutsko tržište (za sada su to ceftobiprol iz cefalosporinske grupe i faropenem-daloksat). Ertapenem je registriran, a doripenem je pred registracijom [34].

**Ketolidi:** su modificirana verzija makrolida. Prve verzije su bile dizajnirane da produlje njihov poluživot i smanje gastrointestinalnu toksičnost. Sljedeća generacija ketolida je razvijena kako bi svladala razne tipove rezistencija

koje su bile u stalnom porastu. Rezistencija se može postići ekspresijom efux pumpe koja je sposobna pumpati lijek izvan stanice smanjujući unutarstaničnu koncentraciju. Drugi je mehanizam rezistencije enzimska modifikacija ribosoma, tzv. makrolid-linkozamin-streptogramin (MSL) fenotip što dovodi do redukcije vezanja ove tri grupe antibiotika za ribosome. Nekoliko farmaceutskih kompanija razvilo je lijekove koji svladavaju oba mehanizma rezistencije. Međutim, ako se rezistencija aktivira na drugi način, npr. mutacijom, sojevi su rezistentni na ove nove ketolide. Prema tome, rezistencija na ove lijekove razviti će se brzo, što može ograničiti efikasan životni vijek ovih lijekova i spriječiti njihov razvoj [34].

**Kinoloni:** Inhibiraju girazu i topoizomerazu, dva osnovna strukturna enzima bakterija. Rezistencija na kinolone nastaje zbog mutacija u oba ciljna gena. Razvijeni su novi kinoloni koji djeluju na rezistentne mutante giraze (2-hidroksiisokinoloni), dok su kinoloni koji imaju amino i alkilamino grupu na poziciji 7, aktivniji protiv gram pozitivnih bakterija, uključujući rezistentne mutante giraze. Također je tražena supstitucija na drugim pozicijama molekule koja će poboljšati aktivnost lijekova protiv gram pozitivnih bakterija i protiv rezistentnih izolata. Međutim, nivo osjetljivosti rezistentnih izolata nije jednak onom osjetljivih izolata. Analiza MIC-ova pokazuje da su ovi lijekovi potentniji od ranijih kinolona, ali je još velika razlika u MIC-ovima rezistentnih nasuprot osjetljivim sojevima, što sugerira da ih aleli rezistencije u rezistentnim sojevima čine manje osjetljivim na lijek. Neki kinoloni su bili uklonjeni s tržišta ili je ograničena njihova primjena zbog hepatotoksičnosti i produljenja QT intervala u EKG-u [34].

Posljednjih godina se otkrivaju načini kako bakterije međusobno komuniciraju. To se također nastoji iskoristiti za razvoj antibakterijskih lijekova. Tzv. »quorum sensing« bakterije produciraju, oslobađaju i detektiraju ekstracelularne signalne molekule koje se zovu autoinduceri, koje se akumuliraju u okolini kako populacija bakterija raste. Na bakterijskom modelu su dokazana dva sistema za komunikaciju od kojih svaki ima autoinducer i senzor. Jedan služi za komunikaciju među raznim sojevima, a drugi za komunikaciju unutar sojeva. Biotehnološka istraživanja danas su fokusirana na razvoj molekula koje su strukturno sukladne s autoinducerima. One imaju potencijal antibakterijskog djelovanja ciljajući bakterije koje se koriste autoinducerima za kontrolu virulencije. Biosintetski enzimi koji su uključeni u produkciju autoinducera i aparat za njihovu detekciju potencijalni su ciljevi novih antibiotika [53].

Problem nedostupnosti pojedinih bakterija antimikrobnim lijekovima pokušava se riješiti kombinacijom s makrolidima. Makrolidi s 14 i 15 članim prstenom značajno poboljšavaju život u bolesnika s difuznim panbronhitisom. Pri tome je *Ps. aeruginosa* važna odrednica morbiditeta i mortaliteta. Ovaj se učinak pripisuje antiupalnom učinku, a ne antibakterijskom učinku. Interferiraju s for-

miranim biofilmom, i utječu na produkciju čimbenika virulencije kao što su elastaza, ramnolipidi, proteaze, egzotoksin A. Ovi su produkti važni u patogenezi pseudomonasne infekcije. Klaritromicin i azitromicin se testiraju u bolesnika s cističnom fibrozom, a sam azitromicin u strojno ventiliranih bolesnika u kojih postoji kolonizacija s *Ps. aeruginosa* s ciljem prevencije pneumonije [32].

Isto tako makrolidi, ketolidi i oksazolidinoni inhibiraju produkciju toksina u toksičnom šok sindromu (TSS), a u plinovitoj gangreni su klindamicin, kloramfenikol, tetraciklini i eritromicin efikasniji od penicilina i cefoksitina. Svi značajno suprimiraju sintezu alfa toksina, dok klindamicin i azitromicin suprimiraju za 50 % produkciju TNF-a [54]. Identificiran je gen koji je upleten u interakciju između biofilma i neutrofila i u odnos autoinducera i ovog gena [55].

**Lijekovi u fazi kliničkog istraživanja jesu:** ceftobipril-cefalosporin, garenoxacin-kinolon, oritavacin-glikopeptid, ramoplanin-lipoglikopeptid, forapenem daloksat-penem, ketolid: ABT773, DA-7157-oksazolidinon-, epilancin 15×- lantibiotski peptid, telavancin-lipoglikopeptid, oleuropein-antioksidans, Novi fluoronaftiridon (DW 286, iclaprim), rifalazil-bezoksazinorifampicin, N-klorotaurin, allicin-ekstrakt bijelog luka i ipsat P1A [19–31].

**Ceftobiprol:** ceftobiprol ranije BAL 9141 je prvi iz nove grupe cefalosporina sa širokim spektrom aktivnosti prema različitim gram negativnim i gram pozitivnim u bolnici stečenim bakterijama, uključujući *MRSA* i *Ps. aeruginosa*. Istraživana je aktivnost ceftobiprola i drugih često primjenjivanih antipseudomonasnih lijekova na kliničke izolate *Ps. aeruginosa*. Uz anti *MRSA* aktivnost, spektar aktivnosti prema *Ps. aeruginosa* slični onom ceftazidimu [19].

**Garenoxacin (T3811):** je novi des-fluorokinolon koji nema fluor na 6 poziciji konvencionalne strukture kinolona. Pokazuje dobru antibakterijsku aktivnost protiv *MRSA*, *PRSP* i *VRE* i manju neurotoksičnost, fototoksičnost i artrotoksičnost nego postojeći fluorokinoloni i smatra se važnim lijekom za infekcije respiratornog trakta. U ispitivanjima su njegov peroralni oblik u fazi III i njegov parenteralni oblik u fazi I. Djeluje na različite rezistentne bakterije uključujući *MRSA*, *PRSP*, *VRE*, indiciran je za liječenje infekcija respiratornog trakta [20, 56].

**Oritavacin (LY333328):** je glikopeptid koji se veže za prekursore staničnog zida, kao vankomicin, ali također inhibira rani stupanj (transglikozilaciju) u sintezi staničnog zida, što je odgovorno za njegovu efikasnost u liječenju *VRE* infekcija. Ima poluživot 144 sata, pa se može davati jednom tjedno. U kliničkim pokusima koji su u tijeku primjenjivan je svakodnevno i nije pokazao značajniju toksičnost. Aktivan je protiv većine izolata streptokoka, stafilokoka, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens* i *Corinebacterium jeikeium*

i to na sojeve koji su osjetljivi i rezistentni na druge antibiotike. Ne djeluje na anaerobe niti na gram negativne bakterije [57].

Efikasan je na modelu meningitisa u kunića, koji je bio uzrokovan na cefalosporin rezistentnim pneumokokom kada se davao sam ili u kombinaciji s ceftriaksonom. Ceftriakson poboljšava aktivnost oritavancina, ali ne djeluju sinergistički. Primjenjivan je u dozi 10 mg/kg/dan [16, 58].

**Ramoplanin:** je lipoglikodepsipeptid koji je razvijen za liječenje rezistentnih gram pozitivnih mikroorganizama, poglavito za eradikaciju *VRE* nosilaštva stolicom. U pokusu faze II nakon tjedan dana liječenja značajan broj bolesnika s kroničnim nosilaštvom i izlučivanjem *VRE* stolicom nije više imao uzročnika u kulturi, ali nakon 3 tjedna u većine pojavila se rekolonizacija. Studije su bile učinjene u bolesnika podvrgnutih hemoterapiji karcinoma i u onih s neutropenijom koji su bili kliconoše *VRE* da se vidi je li ramoplanin smanjuje *VRE* bakterijemiju. Lijek je isuviše toksičan pa se ne može davati parenteralno. Nuspojave nakon peroralne primjene su minimalne i nije dokazana interakcija s drugim lijekovima. Također je uspješno primjenjivan u liječenju *C. difficile* proljeva [16, 59, 60].

**Forapenem daloksat:** prvi je peroralni penem s dobrom antibakterijskom aktivnosti na gram pozitivne i gram negativne bakterije, uključujući i česte respiratorne patogene, i bakterije koje su rezistentne na  $\beta$ -laktamske antibiotike. Otporan je na  $\beta$ -laktamaze. Završeno je kliničko ispitivanje faze III na preko 4 000 ispitanika za izvanbolničke infekcije s ohrabrujućim kliničkim rezultatima i dobrim profilom sigurnosti. U razvoju je pedijatrijski oblik za izvanbolničke infekcije [22].

**ABT 773:** ketolid, semisintetski derivati makrolida. U ketolidima šećer je zamijenjen ketonskom grupom, a atomi ugljika C11 i C12 su modificirani. Ovi lijekovi se ne isumpavaju efuz pumpom streptokoka i dulje (ne dugo) induciraju produkciju metilaza [16].

**DA-7151:** (aktivni metabolit DA 7218): novi je oksazolidinon koji pokazuje 4–8 puta bolju in vitro antibakterijsku aktivnost nego linezolid protiv stafilokoka i enterokoka, a DA 7218 također ima i vivo odličnu efikasnost protiv stafilokoknih i enterokoknih infekcija [29].

**Epilancin 15 X:** novi je antibiotski peptid. Produkt je iz kliničkih izolata *Staphylococcus epidermidis*. Visoko je aktivan protiv gram pozitivnih mikroorganizama [23].

**Telavencin:** novi je lipoglikopeptid s baktericidnim djelovanjem protiv rezistentnih patogena. Djeluje barem preko dva različita mehanizma i uzrokuje brzu i snažnu baktericidnu aktivnost protiv klinički relevantnih gram pozitivnih patogena, uključujući *Staph. aureus* i *Enterococcus spp.* Ima mali potencijalom za razvoj rezistentnih mutanti

[21, 61]. Ispitivan je na modelu infekcije bedra neutropeničnog miša i na modelu subkutane infekcije u miša [61], zatim na modelu MRSA pneumonije u miša [62], te na dobrovoljcima nakon intravenske primjene 7,5 mg/kg svaka 24 sata. Nađene su adekvatne koncentracije lijeka u plazmi i u tekućini kožnog mjehura za patogene koji su često uključeni u infekcije kože i mekih česti [63].

**Oleuropein:** novi je antioksidans za liječenje eksperimentalne sepse uzrokovane MDR *Pseudomonas aeruginosa*. Efekt mu može biti povezan s povećanjem ukupnog antioksidatnog statusa ili s padom TNF-a [24].

**Iclaprim:** novi je selektivni inhibitor dihidrofolata sintetiziran na bazi racionalnog dizajna lijeka. Reagira s dihidrofolat reduktazom rezistentnog *Staph. aureus*. Aktivan je protiv sojeva koji su rezistentni na vankomicin, meticilin i trimetoprim. Namjenjen je liječenju teških bolničkih gram pozitivnih infekcija i infekcija respiratornog trakta, uključujući i infekcije uzrokovane klamidijama. MIC<sub>90</sub> in vitro za *C. pneumoniae* i *C. trachomatis* je bio 0,5  $\mu$ g/mL [25].

**Rifalazil:** novi je benzoksazinorifamicin jako aktivan protiv *C. pneumoniae* (CP), ne inducira rezistenciju nakon duže primjene. Rifalazil bolje reducira prijenos CP iz makrofaga periferne krvi (PBMC) u endotel u komparaciji s azitromicinom. Efikasno eradikira akutnu CP infekciju i može biti od potencijalne koristi u prevenciji njenog širenja putem PBMC [26].

**N-chlorotaurin (NCT):** dugo živeći oksidans kojeg produciraju ljudski leukociti za vrijeme upale. Dobro se tolerira i efikasan je za infekcije u različitim dijelovima tijela. Ocjenjen je kao obećavajući antibakterijski lijek u humanoj medicini [27].

**Allicin (AB 1000):** Ekstrakt bijelog luka je bioaktivna supstancija iz *Allium sativum* koja pojačava djelovanje PMNL i tobramicina na *Ps. aeruginosa* u biofilmu. Na modelu infekcije pluća u miša incijalno provocira veći stupanj upale i poboljšava eliminaciju bakterija. U pokusu faza II bilo je uključeno 35 bolesnika i to 8 u grupu s 50 mg lijeka i 27 u grupu sa 100 mg lijeka. Zabilježen je brži nestanak simptoma u grupi sa 100 mg. Terapija sa 100 mg podjeljeno u dvije doze na dan kroz 21 dan, dovelo je do brzog nestanka simptoma i normalizacije plućne funkcije u bolesnika s AIDS-om i PCP. Aktivna je protiv MRSA. Mogući mehanizam djelovanja je inaktivacija bakterijskih enzima kako je pokazano in vitro [30].

**Ipsat P1A:** novi betalaktamski produkt prevenira kolonizaciju s patogenim mikroorganizmima. Naime, betalaktamski antibiotici mogu poremetiti crijevnu mikrofloru i oslabiti otpor kolonizaciji s patogenim mikroorganizmima. U studiji faze II primjenjen je Ipsat P1A produkt zajedno s ampicilinom. Studija je pokazala da ovaj produkt prevenira ampicilinom induciranu alteraciju crijevne flore i ampicilinom uvjetovanu rezistenciju bakterija [31].



### Čuvanje postojećih antibiotika:

**Inhibitori rezistencije:** Metoda čuvanja dobrih antibiotika pronalazak je inhibitora rezistencije, koji bi se koristili zajedno s antibioticima i tako potencirali aktivnost antibiotika.

**Inhibitori  $\beta$ -laktamaza:** Danas postoje na tržištu 4 kombinacije koje su ograničene samo na  $\beta$ -laktamazu klase A. Ona je imala dominantno kliničko značenje u vrijeme kada su inhibitori  $\beta$ -laktamaza bili razvijeni. Međutim, postoje stotine  $\beta$ -laktamaza koje su svrstane u 4 grupe (A, B, C, D). Raste broj izolata s  $\beta$ -laktamazama koje nisu osjetljive na postojeće inhibitore, što nalaže potrebu nalaženja novih sa širim spektrom koji će djelovati protiv dvije najčešće klase  $\beta$ -laktamaza (A i C). Već sada postoje izvješća o nekoliko inhibitora koji su aktivni protiv više od jedne grupe  $\beta$ -laktamaza [34].

**Grupa B metalo  $\beta$ -laktamaza:** sposobna je da inaktivira brojne betalaktamske antibiotike, uključujući karbapeneme koji su obično rezistentni na inaktivaciju serinskim  $\beta$ -laktamazama. Zbog ovog su razloga metaloenzimi identificirani kao cilj inhibicije. Merkaptoacidni spojevi pokazuju dobru inhibitornu aktivnost na IMP-1 metalo  $\beta$ -laktamaze *Ps. aeruginosa* i na CPh A enzim *Aeromonas hydrophilia*, ali slabu protiv metalo  $\beta$ -laktamaza *Bacteroides fragilis*. Drugi potencijalni je inhibitor aktivan protiv IMP-1 i drugih metalo  $\beta$ -laktamaza, i protiv  $\beta$ -laktamaza grupe A i C. Očekuje se razvoj inhibitora  $\beta$ -laktamaza brojnih grupa [34].

**Inhibitori efuks pumpe:** može biti specifična kao u slučaju tetraciklinske pumpe, ili nespecifična kao u slučaju pumpe MDR sojeva, koje su sposobne izbacivati lijek i druge toksične supstancije. Inhibitori efuks pumpe razvijani su u dva pravca. Jedan je koji blokira efuks tetraciklina pomoću tetraciklinske efuks pumpe. Postoje brojne tetraciklinske efuks pumpe što je dodatni problem. Efikasan inhibitor bi trebao biti aktivan protiv barem najčešćih podtipova ovih pumpa. Drugi je mehanizam rezistencije na tetracikline tzv. ribosomalna zaštita. Identificirani su klinički izolati koji posjeduju takve gene i izražavaju oba mehanizma rezistencije. Ovaj drugi oblik rezistencije nije glavni mehanizam rezistencije među gram negativnim bakterijama, ali ima veliku ulogu u rezistenciji na tetracikline gram pozitivnih bakterija. Druga regija koja više obećava i može imati utjecaj na antimikrobnu terapiju su inhibitori usmjereni protiv endogenih efuks pumpi *Ps. aeruginosa*. Poznato je da je *Ps. aeruginosa* otporan na antimikrobnu terapiju, općenito je manje permeabilan za antibiotike nego većina drugih bakterija zbog svoje restriktivne vanjske membrane, a nosilac je kolekcije efuks pumpi koje su sposobne izbacivati veliki broj različitih antibiotika. Sama bakterija može regulirati ekspresiju jedne ili više efuks pumpi i na taj način smanjiti osjetljivost na većinu raspoloživih antibiotika. Pokazalo se da peptidomimetički inhibitori glavne efuks pumpe *Ps. aerugi-*

*nosa* reduciraju MIC-ove ovog izolata na levofloksacin i neke makrolide i tako poboljšavaju njihovu aktivnost čak kada sojevi posjeduju gyr A rezistentnu mutantu. Ovi inhibitori imaju potencijal kao pojačivači antibakterijske aktivnosti nekoliko grupa antibiotika, no nove studije s postojećim i novim antibioticima trebaju prosuditi njihovu vrijednost [34].

### Nove grupe antibiotika i ciljevi

**Peptidska deformilaza (PDF):** enzim koji uklanja formilsku grupu iz metionina na N kraju nezrelih polipeptida. Aktivnost je ovog enzima karakteristična za bakterije, ali je nema u eukariotskim stanicama koje ne koriste formil metionin za početak sinteze proteina.

**Prirodni produkt aktinoin** i nekoliko sintetskih kemijskih struktura inhibiraju ovu enzimsku aktivnost, i zbog toga su antibakterijski aktivni. Međutim, korištenje ovih spojeva kao antibakterijskih lijekova upitno je, zbog brzog razvoja rezistencije na njih (mutacija gena za formiltransferazu), pa je zbog toga sporan i njihov razvoj u antibakterijske lijekove. Formiltransferaza je odgovorna za prihvaćanje formilne grupe na metioninom nabijenu tRNA. Ovaj mutant ne proizvodi formil-metioninom nabijenu tRNA i počima sintezu proteina s met-tRNA, dakle, nema uklanjanja formilne grupe s nezrelog polipeptida. Bakterije koje nemaju formil transferazu rastu sporije nego divlje sojevi bakterija i manje su virulentne.

**Kationski peptidi** također se nalaze u fazi ranih istraživanja u nekoliko biotehničkih kompanija, a zapravo predstavljaju prirodne obrambene mehanizama biljaka i životinja. Prvi antibakterijski peptidi su identificirani u ranim 1980. godinama iz kukuljice svilenog prelca, a nakon toga su bili nađeni u biljkama, insektima, žabama, ljudima, i brojnim drugim specijensima. Ovi peptidi sadrže višak lizina i arginina, i mogu biti  $\alpha$ -spiralni i  $\beta$ -zavijeni peptidi sa ili bez disulfidnih mostova. Mjesto djelovanja mnogih od ovih peptida je citoplazmatska membrana, gdje se peptidi slažu formirajući pore ili kanale. Međutim, nije još poznat egzaktni mehanizam kojim ovi proizvodi ubijaju bakterije. Selektivnost je ovih peptida za bakterijske stanice zbog razlika u sastavu bakterijskih i eukariotskih membrana. Prednosti im je da su baktericidni, razvoj rezistencije je ekstremno nizak i aktivni su protiv rezistentnih bakterija na druge antibiotike. Za sada su razvijeni kao lijekovi samo za lokalnu aplikaciju i nije jasno hoće li imati opću primjenu. Dosadašnji pristupi istraživanju lijekova iskoristili su sve potencijalne ciljeve za djelovanje lijekova. Postoje još dvije nade za napredak: a) identifikacija novih grupa antibakterijskih lijekova, b) da aktivne komponente budu otporne na već postojeće mehanizme rezistencije. Napredak molekulske biologije posljednjih godina je omogućio otkrivanje kompletnih DNA sekvenci brojnih genoma bakterija, koje su pomogle u identifikaci-

ji mnogih novih antibakterijskih ciljeva i omogućile da se kloniraju i manipuliraju za nova istraživanja. Buduća istraživanja će pokazati hoće li oni biti dobri ciljevi za antibakterijsku kemoterapiju.

Posljednje područje istraživanja je mogućnost djelovanja na bakterijsku virulenciju. Bakterije uzročnici bolesti često izražavaju više od jednog čimbenika virulencije. Jesu li oni živi antibakterijski ciljevi i ako jesu, koliko ih je potrebno inhibirati da se vidi pozitivan efekt. Ima li inhibicija čimbenika virulencije antibakterijski efekt? Najbolji je način da se odgovori na ovo pitanje ciljanje mehanizama koji pridodaje čimbenike virulencije na staničnu površinu bakterija. Enzim sortaza pridodaje čimbenike virulencije na stanični zid gram pozitivnih bakterija vežući ih za staničnu površinu. Identifikacija inhibitora ovih ciljeva i istraživanje njihovog djelovanja odgovorit će na pitanje hoće li oni biti korišteni kao antibiotici ili profilaktički lijek, da bi se uštedila primjena pravih antibiotika. Istraživanje novih antibakterijskih lijekova sadrži više pristupa (modifikacija postojećih lijekova, pronalazak novih kemijskih struktura koji će djelovati na stare ili nove antibakterijske ciljeve). Oba pristupa su potrebna da se osiguraju lijekovi koji će zadovoljiti potrebe populacije i koji će efikasno liječiti bakterijske infekcije, bez daljnjeg oštećenja inficiranih osoba [34].

## Zaključak

Antibiotici koji su registrirani u posljednjih 5 godina u Hrvatskoj znatno su pridonijeli liječenju infekcija u ljudi, poglavito onih koje su uzrokovane rezistentnim uzročnicima. Moksifloksacin efikasno djeluje na većinu poznatih respiratornih patogena i možemo ga koristiti kod IBP ne razmišljajući radi li se o tipičnoj ili atipičnoj upali. Linezolid i telitromicin riješili su problem liječenja gram pozitivnih rezistentnih patogena. Linezolid bi trebalo registrirati za liječenje *MRSA* infekcija središnjeg živčanog sustava, jer glikopeptidski antibiotici postižu niske koncentracije u likvoru. Prema preporuci WHO cefiksime je lijek prve linije za liječenje nekomplikirane gonoreje, a s obzirom na širok spektar antimikrobne djelotvornosti, na dobru podnošljivost i cijenu našao je mjesto u liječenju brojnih bakterijskih infekcija. Druga grupa u ovom prikazu spomenutih antibiotika kuca na vrata, i u budućnosti će, nadajmo se, barem »kupiti vrijeme«, dok se ne nađu novi, moćniji antibiotici koji će biti otporni na do sada poznate i novo nastale mehanizme rezistencije. Da bi osigurali bolju budućnost i omogućili život s kontroliranim infekcijama potrebna je bolja suradnja između javnog, akademskog i privatnog sektora i veći interes biotehničkih i farmaceutskih kompanija u svijetu za istraživanjem antibiotika. Samo uz takav pristup možemo se nadati da još dugo ne ćemo ući u postantibiotsku eru.

## Literatura

- [1] Greenwood D. Historical introduction. Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley R. ed. Antibiotic and chemotherapy 8th edition Churchill Livingstone, Edinburgh 2003. str. 3–10.
- [2] Punda-Polić V, Bagati J, Bradarić N. Zašto o antibioticima. U Punda-Polić V, Bagatin J, Bradarić N. ur. Antibiotici racionalna primjena. Medicinski fakultet Split 2001: 11–13.
- [3] Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj u 2003. god. 2004; www.hzzo@net.hr
- [4] Punda-Polić V. Mehanizmi bakterijske rezistencije na antibiotike. U Punda-Polić V, Bagatin J, Bradarić N. Antibiotici racionalna primjena. Medicinski fakultet Split 2001: 94–101.
- [5] Hawkey P. The medical need for new agents. CMI 2005;11. suppl. 41–42.
- [6] Andriole VT. Quinolones. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley R. ed. Antibiotic and chemotherapy 8th edition Churchill Livingstone, Edinburgh 2003. str. 349–373.
- [7] Ni Riain U, MacGowan AP. Oxazolidinones. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley R. ed. Antibiotic and chemotherapy 8th edition Churchill Livingstone, Edinburgh 2003. str. 345–348.
- [8] Greenwood D.  $\beta$ -Lactam antibiotics: Cephalosporins. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley R. ed. Antibiotic and chemotherapy 8th edition Churchill Livingstone, Edinburgh 2003. str. 185–223.
- [9] Skerrett S, Stratton C. New antibiotics useful in primary care. <http://www.jaapa.com/issues/j20040601/articles/antibiotics0604.html>
- [10] Bryskier A, Butzler JP. Macrolides. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley R. ed. Antibiotic and chemotherapy 8th edition Churchill Livingstone, Edinburgh 2003. str. 310–325.
- [11] Livermore D. Tigecyclin: what is it, and where should it be used? J Antimicrobial Chemotherapy. 2005;56:611–14.
- [12] Buchwalter M, Stogniew M, Dowell JA. Population pharmacokinetic analysis of dalbavancin. CMI 2005; 11:suppl. 514 (abstract).
- [13] Yanagawa A, Shimada J, Mori N, et al. Effects of gastrointestinal stimulant and suppressant pretreatment on the pharmacokinetics of AS-924, a novel ester-type cephem antibiotics. International J Antimicrob Agents 2001;18:483–87.
- [14] Jons RN, Huynh HK, Biedenbach DJ, Fritsche TR, Sader HS. Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluations. J Antimicrob Chemotherap 2004;54:144–154.
- [15] Lipsky B, Armstrong D, Citron D, Erb T, King T, Morgenstern D, Rawlins S, Abramson M, for the SIDESTEP Study Group. Efficacy and safety of ertapenem compared with piperacilin/tazobactam for diabetic foot infections: The SIDESTEP Study. CMI 2005;11:suppl. 97. (abstract).
- [16] Moellering RC. New antibiotics: When to use and when out to use. ACP online. [Hptt://www.acponline.org/ear/vas2002/new\\_antibiotics.htm](http://www.acponline.org/ear/vas2002/new_antibiotics.htm)
- [17] Perchere J. Streptogramins. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley R. ed. Antibiotic and chemotherapy 8th edition Churchill Livingstone, Edinburgh 2003. str. 382–83.
- [18] Greenwood D. Fosfaycin i fosmidomycin. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley R. ed. Antibiotic and chemotherapy 8th edition Churchill Livingstone, Edinburgh 2003. str. 394–96.

- [19] Heep M, Jones ME, Sahm DF, Draghi DC. In vitro activity of ceftobiprole against recent clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from hospitalised patients in Europe and USA. *CMI* 2005; 11. suppl. 651 (abstract).
- [20] Toyoma Chemical Co., Ltd. News: The measure for resarche and development. 2004. (<http://www.toyoma-chemical.co.jp/eng/research/infective.html> (pristup 24.1.2006.))
- [21] Krause KM, Benton BM, Higgins DL, Kaniga K, Renelli M, Humphrey PK. Televancin possesses low potential for resistant mutant selection in serial passage studies of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *CMI* 2005; 11:suppl. 514 (abstract).
- [22] Replidyne. Replidyne in-licenses faropene daloxate first oral penem antibacterial i the USA. [Hppt://www .....2004](http://www.....2004).
- [23] Ekkelenkamp MB, Milatović D, Hanssen M. et al. Structural characterisation and susceptibily testing of epilancin 15x, a novel antibiotic. *CMI* 2005;11:suppl. 95.
- [24] Koussoulas V, Gleadopoulos T, Vassiliadis I, et al. Oleuropein: a novel antioxidant agent for treatment of experimental sepsis induced by multidrug-resistant *Pseudoonas aeruginosa*. *CMI* 2005;11:suppl. 95.
- [25] Kolhlhoff SA, Roblin PM, Reznik T, Hawser S, Islam K, Hamerslag MR. I vitro activity of a novel diamminopyrimidine compoud, Iclaprim, against chlamydia trachomatis ad *C. pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1885–1886.
- [26] Rupp J, Hellberg A, Rothstein D, Maass M. Rifalazil, a novel benzoxazinorifamycin, is active against chlamydia pneumoniae and reduces transmission of chlamydial infection from monocytes to endothelium. *New antibiotics* [Hppt://www.....2005](http://www.....2005).
- [27] Nagl M, Neher A, Teuchner B, Hopfl R, Gottardi W. Tolerability and efficacy of N-chlorotaurine in infections of differet body sites: results of phase II clinical trials. *CMI* 2005;11:suppl.515. (Abstracts).
- [28] Cutler RR, Josling PD, Bennett NJ. Treatment of chronic MRSA infectious using a novel aqueous extract of allicin (AB1000) *CMI* 2005; 11:suppl. 515 (Abstract).
- [29] Choi S, Lee T, Kang E, Son T, Im W, Rhee J, Kim W, Yong D, Yum JH, Lee K. In vitro and in vivo antibacterial activity of DA-7218, a new oxazolidinone against *Staphylococci* and *Enterococci*. *CMI* 2005;11:supl. 516 (abstract).
- [30] Bjarnsholt T, Jense PO, Rasmussen TB, Christophersen L, Hentzer M, Hougen H, Rygaard J, Moser C, Eberl L, Hoiby N, Ginskov M. Garlic blocks the *Pseudomonas aeruginosa* communication systems and promotes rapid clearing of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infections. *CMI* 2005; 11:suppl. 96 (abstract).
- [31] Heinonen T, Carson M, Jogi R, Tarkkanen AM, Mentula S, Donskey CJ, Nord CE. Oral Ipsat P1A is a novel product to prevent antibacterial resistance and antibiotic induced disturbance in gastrointestinal tract in humans. *CMI* 2005; 11: suppl. 96 (abstract).
- [32] Pechere C.J. Do MASKO compounds affect Quorum sensing? U: Abstract book ICMAC-KO6 Bologna, Italy January 23–25,2002; str. 10.
- [33] Diana Olson. Study finds few new antibiotics are in the pipeline: Trend comes despite critical public healt need. [http://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2004-04/idso-sff041904.php](http://www.eurekalert.org/pub_releases/2004-04/idso-sff041904.php)
- [34] Rasmussen BA, Projan SJ. Antibacterial drug discovery: what's in the pipeline. Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley R ed. *Antibiotic and chemotherapy 8th edition* Churchill Livingstone, Edinburgh 2003. str.139–145.
- [35] Cristopher J. Wonders of life-Towards new antibiotics. [Http://europa.eu.int/comm/research/quality-of life/wonderslife/project10\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/research/quality-of_life/wonderslife/project10_en.html) pristup 27.1.2006.
- [36] HZZO-ATK klasifikacija lijekova 2000. do 2005.
- [37] Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2004. g. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. 2004, [www.amzh.hr](http://www.amzh.hr)
- [38] File P. Options for sustainable antibacterials. *CMI* 2005; 11. suppl. 42 (abstract).
- [39] Payne D. Targets: hits and misses. *CMI* 2005;11:suppl. 42 (abstract).
- [40] Finch R. The future, beyond the horizon. *CMI* 2005;11. suppl. 42 (abstract).
- [41] Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, et al. Linezolid vs. Vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with mecicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*. 2003;13124:1789–97.
- [42] Škerk V, Krhen I, Arsov D. Cefiksim-pregled kliničko-farmakoloških ispitivanja. *Infektološki glasnik* 2004;24:71–85.
- [43] Rubinstein E, Vaughan D. Tigecyclin: a novel glycylyccline. *Drugs*. 2005;65(10):1317–37.
- [44] Chopra I. Tetracyclines. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley R ed. *Antibiotic and chemotherapy 8th edition* Churchill Livingstone, Edinburgh 2003. str. 393–406.
- [45] Appelbaum PC, Jakobs MR. Recently approved and investigational antibiotics for treatment of severe infections caused by gram-positive bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2005;8:510–517.
- [46] Mori N, Kodoma T, Sakai A, et al. AS-924, a novel, orally active, bifunctional prodrug of cftizoxsime: physicochemical properties, oral absorption in animals, and antibacterial activity. *International J Antimicrob Agents* 2001;18:451–461.
- [47] Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: Activity against characterized isolates, mutants, and transconjugations and resistance selection potential. *Antimicrobial Agents Chemother* 2004;48:3086–92.
- [48] Chambers HF. Other  $\beta$ -lactam antibiotics. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. ed. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Elsever Churchill Livingstone, Philadelphia. 2005; 311–14.
- [49] Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: Activity against characterized isolates, mutants, and transconjugations and resistance selection potential. *Antimicrobial Agents Chemother* 2004;48:3086–92.
- [50] Petrogiannopoulos C, Svoukas G, Papamichael K, Deliouis D, Kanakis K, Papasava P, Kostakos N, Zaharof A. Ertapenem as initial antimicrobial monotherapy for patients with typical community-acquired pneumonia. *CMI* 2005; 11:suppl. 515 (abstract).
- [51] Bush K. Other  $\beta$ -lacta antibiotics. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley R ed. *Antibiotic and chemotherapy 8th edition* Churchill Livingstone, Edinburgh 2003. str. 359–78.
- [52] Johnson AP, Mushtaq S, Warner M, Livermore DM. Actyviti of daptomycin against multi-resistant gram-positive bacteria including enterococci and *Staphylococcus aureus* resistant to linezolid. *Antimicrobial agents* 2004;24:315–19.
- [53] Bassler B.L. How bacteria talk to each other. U: Abstracts book The sixth International conference of the macrolides, azalides, streptogramins, ketolides and oxazolidinones (ICMAS-KO6) Bologna, Italy January 23–25,2002; str. 9.

- [54] Stevens D.L. The effect of Masko compounds on exotoxin-mediated diseases. U: Abstract book ICMAC-KO6 Bologna, Italy January 23–25,2002; str. 12.
- [55] Rasmussen TB, Bjarnsholt T, Skindersoe M, Phipps RK, Larsen TO, Nielsen J, Eberl L, Givskov M. Development of novel anti-patogenic drugs. *CMI* 2005; 11. suppl. 94-95. (Abstract).
- [56] JNC network: Toyoma and Schering-Plough executive license agreement for garenoxacin quinolone antibiotic. 2004. (pristup 24.1.2006.) [http://www.japancorp.net/Article.Asp?Art\\_ID=7634](http://www.japancorp.net/Article.Asp?Art_ID=7634)
- [57] Medscape: Investigational antimicrobials for multidrug-resistant bacteria: Oritavancin: [http://www.medscape.com/viewarticle/466848\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/466848_2)
- [58] Cabellos C, Fernandez A, Maiques JM, et al. Experimental study of LY333328 (Oritavancin), alone and in combination, in therapy of cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrobial Agents Chemother* 2003;47:1907–1.
- [59] Farver DK, Hedge DD, Lee SC. Ramoplanin: a lipoglikodepsipeptid antibiotic. *Ann Pharmacother* 2005;39:863–8.
- [60] Barret JF. Recent development in glycopeptid antibacterials. *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6:781–90.
- [61] Hedge SS, Reyes N, Weins T et al. Pharmacodynamics of Talavancin (TD-6424), a novel bactericidal agent, against gram-positive bacteria. *Antimicrobial Agents Chemother* 2003;47:1907–11.
- [62] Reyes N, Skinner R, Kaniga K, et al. Efficacy of Televancin (TD-6424), a rapidly bactericidal lipoglycopeptide with multiple mechanism of action in a murine model of pneumonia induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents Chemother* 2005;49:4344–4346.
- [63] Sun HK, Duchin K, Nightingale CH, Shaw JP, Seroogy J, Nicolau DP. Tissue penetration of televancin after intravenous administration in healthy subject. *Antimicrobial Agents Chemother* 2006;50:788–90.