

Novi antimikrobni lijekovi

New Antimicrobial Drugs

Igor Francetić

Zavod za kliničku farmakologiju

Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Nedostižna želja za otkrićem antimikrobnog lijeka koji će ispunjavati sve naše zahtjeve rezultirala je velikim brojem istih koje danas koristimo u kliničkoj medicini. Od novog se antimikrobnog lijeka i dalje traži da, uz bolji antimikrobni spektar, bude i podesniji za primjenu (jednostavniji način doziranja), da ima što manje nuspojava te da se što bolje raspodjeljuje u tkivima i stanicama čovjeka. Iskustvo proteklih 60-ak godina antimikrobne terapije pokazalo je da je otac kemoterapije Paul Erlich 1913. godine bio u krivu predviđajući da će za 5 godina biti riješen problem bakterijskih infekcija. Previdio je danas dobro znanu činjenicu da su čovjek i bakterija snažno povezani (dijelimo iste purine, iste aminokiseline i slične putove metabolizma) što značajno otežava antimikrobno liječenje. Pri pronalaženju novih antimikrobnih lijekova valja balansirati između učinka na bakterije u odnosu na učinak na organizam čovjeka. Stoga u očekivanju savršenog antimikrobnog lijeka, preostaje da pažljivije i racionalnije propisujemo ove kojima danas raspolazemo. Time ćemo usporiti selekciju rezistentnih bakterija, uštedjeti sredstva za liječenje kako ambulantnih tako i bolničkih infekcija, te umanjiti potrebu za pronalaskom novih na koje farmaceutska industrija mora utrošiti ogromna sredstva.

Ključne riječi: antimikrobno liječenje, bakterije i čovjek, novi antibiotici

Summary The unattainable wish for the discovery of an antimicrobial drug that will fulfill all our requests has resulted in a large number of them nowadays being used in clinical medicine. A new antimicrobial drug is still required to be, along with a better antimicrobial spectrum, more adequate for application (simpler dosage), to have as less side effects as possible, and to be in the best possible way distributed within human tissues and cells. The experience from the last sixty years of antimicrobial therapy has shown that the father of chemotherapy Paul Erlich was wrong when he foresaw in 1913, that within five years the problem of bacterial infections would be solved. He failed to see the present well-known fact that the man and bacterium are strongly connected (we share the same purines, the same aminoacids and similar metabolic pathways), what significantly complicates antimicrobial treatment. In finding new antimicrobial drugs we must balance between the effect on bacteria and the effect on the human body. Thus, in expectation of a perfect antimicrobial drug, what remains is more careful and rational prescription of those we have today. In that way we shall slow down the selection of resistant bacteria, save the funds for treating infections in out-patient facilities and in hospitals, and decrease the need for finding new drugs, for which pharmaceutical industry must spend a lot of money.

Key words: antimicrobial treatment, bacteria and man, new antibiotics

Od samih početaka antimikrobne terapije stalno se uvode novi antimikrobni lijekovi. Nedostižna želja za otkrićem antimikrobnog lijeka koji će ispunjavati sve naše zahtjeve rezultirala je velikim brojem antimikrobnih lijekova koji se danas rabe u kliničkoj medicini.

Glavni razlog za iznalaženje novih antimikrobnih lijekova svakako je rezistencija bakterija na antimikrobne lijekove koje trenutno rabimo u kliničkoj medicini. Uz bolji antimikrobni spektar od novog se antimikrobnog lijeka traži i da bude prikladniji za primjenu (jednostavniji način doziranja), da ima što manje nuspojava te da se što bolje raspodjeljuje u tkivima i stanicama čovjeka. Kao i obično, u potrazi za novim antimikrobnim lijekovima zaboravljamo prednost starih i spremni smo nekritički prihvatiti novi antimikrobni lijek, što nerijetko završava prekomjernom potrošnjom, u pravilu skupljih pripravaka.

Danas su u kliničkoj medicini uglavnom problem gram-negativne bakterije s visokom prirodnom rezistencijom prema antimikrobnim lijekovima - pseudomonas, te enterokoki i gram-negativne bakterije koje brzo stječu rezistenciju prema antimikrobnim lijekovima. U ovu potonju skupinu bakterija koje stječu rezistenciju idu i stafilokoki. Iskustvo proteklih 60 godina antimikrobne terapije jasno je pokazalo da optimistično predviđanje Paula Ehrlicha iz 1913. godine, doba početaka uspješne kemoterapije, da će za pet godina biti riješen problem većine bakterijskih infekcija (1), neće biti nikada ispunjeno.

Otac kemoterapije nije mogao predvidjeti činjenicu koju danas dobro poznajemo, da su čovjek i bakterija snažno povezani. Dijelimo iste purine, iste aminokiseline i slične putove metabolizma na koje djeluju antimikrobni lijekovi. Nije mogao predvidjeti ni pojavu novih patogenih

mikroorganizama. U Ehrlichovo doba nisu živjeli i preživljavali izrazito neotporni (nedonoščad, ekstremno stari, imunosuprimirani) bolesnici u kojih je danas liječenje bakterijskih infekcija važan terapijski problem. Bakterije i čovjek nerazdvojno su povezani i pri pronalaženju novih antimikrobnih lijekova morat ćemo balansirati između učinka na bakterije i učinka na organizam čovjeka.

U bolničkoj praksi sve važnije mjesto zauzimaju i gram-pozitivne bakterije od kojih stafilokoki pokazuju veliku sposobnost rezistencije, dok enterokoki već imaju prirodnu rezistenciju. Stoga nije čudno da se traže novi antimikrobni lijekovi koji bi djelovali na gram-pozitivne bakterije rezistentne na antimikrobne lijekove koje sada imamo na raspolaganju: prirodni i polusintetski penicilini, makrolidi, klindamicin, vankomicin, teikoplanin, kombinacija trimetoprima sa sulfametoksazolom.

Novi antimikrobni lijekovi za gram-pozitivne bakterije

Gram-pozitivne bakterije važan su uzročnik bolničkih i ambulantnih infekcija. Rezistencija gram-pozitivnih bakterija neprestano raste i susreće se svugdje u svijetu. U SAD-u je zabilježena najveća rezistencija enterokoka na vankomicin (2). Učestalost rezistencije enterokoka na vankomicin raste i u Europi (3). U većini zemalja visoka je i rezistencija stafilokoka na meticilin (MRS-meticillin resistant staphylococcus), a epidemiološki najvažnija gram-pozitivna bakterija - pneumokok također razvija sve veću rezistenciju na penicilin. Terapijski je problem pojava da su mnogi sojevi gram-pozitivnih bakterija istovremeno rezistentni na mnoge antimikrobne lijekove.

Prošle su godine u SAD-u registrirana dva nova lijeka za gram-pozitivne bakterije.

Kvinupristin/dalfopristin

Ide u red tzv. **streptogramina**. Primjenjuje se iv., a zapravo je kombinacija 30:70 kvinupristina i dalfopristina. Streptogramini se vežu na različita mjesta na ribosomima, mijenjaju strukturu ribosoma i ometaju sintezu proteina. Kvinupristin i dalfopristin djeluju sinergistički i pokazuju tzv. postantibiotski učinak (PAE-postantibiotic effect). Imaju vrlo dobar *in vitro* učinak na *Staphylococcus aureus*, koagulaza-negativne *Staphylococcus spp.*, uključujući i meticilin-rezistentne sojeve (MRS), *S. pneumoniae* rezistentan na penicilin i vankomicin-rezistentni *Enterococcus faecium*. Zaštićeno ime ove kombinacije je Synercid. Lijek je ispitan u infekcija uzrokovanih vankomicin-rezistentnim *E. faecium* (4). Primijenjen tijekom 14 dana, klinički je izlječenje postigao u 73,6% bolesnika, a bakteriološku eradikaciju postigao je u 70% bolesnika. Slični rezultati postignuti su i u kliničkim ispitivanjima djelotvornosti kvinupristina/dalfopristina u kompliciranim infekcijama kože i mekih česti uzrokovanim *S. aureusom* i *S. pyogenesom* (5). Lijek se primjenjuje u dozi od 5 do 10 mg/kg svakih 8 h. Ovako primijenjen postiže koncentracije u serumu od 5,75 mg/mL do 8,68 mg/mL. Lijek se dobro raspodjeljuje u tkivima i prodire

u stanice u kojima (npr. makrofagu) postiže koncentracije 30 puta više od onih u serumu (6). Kvinupristin i dalfopristin se metaboliziraju u aktivni metabolit pristinamicin, što objašnjava vrlo dobar postantibiotski učinak (PAE) koji za stafilokoke traje od 2 do 8 h. Kvinupristin i dalfopristin izlučuju se uglavnom stolicom (75%) i manje urinom (15%).

Lijek je ispitan u infekcijama kože i mekih česti, zatim ambulantnoj pneumoniji, bolničkoj pneumoniji, bakteremiji uz intravenske ili intraarterijske katetere (7). Od nuspojava su zabilježene iritacija vene na mjestu primjene, artralgijska i mialgijska te povišenje bilirubina. Kvinupristin/dalfopristin inhibira citokrom P450 3A4 enzimatski sustav pa usporava metabolizam ciklosporina, nifedipina, midazolama.

Linezolid

Potpuno sintetski antimikrobni lijek pripada grupi **oksazolidinona**. Pokazuje vrlo dobar učinak na gram-pozitivne bakterije uključujući i one multiplorezistentne (8) i minimalna inhibitorna koncentracija za stafilokoke i enterokoke je 0,5-4 mg/mL bez obzira na to jesu li rezistentni na vankomicin, oksacilin ili meticilin.

Linezolid je ispitan u ambulantnim (9) i bolničkim pneumonijama (10), infekcijama kože i mekih česti (11) te kirurškim infekcijama (12). Linezolid se može primjenjivati per os i parenteralno.

Zahvatna točka linezolida u ometanju sinteze proteina u bakteriji je blokiranje formiranja inicijalnog kompleksa, pa se razlikuje od ostalih antimikrobnih lijekova. Linezolid se primjenjuje u dozi od 400 do 600 mg svakih 12 do 24 h ovisno o težini infekcije. Maksimalnu koncentraciju u serumu postiže za 1 do 2 h. Poluvrijeme u serumu je oko 6 h, oko 30% linezolida veže se za proteine plazme. Dobro se raspodjeljuje u tkivima. Lijek se izlučuje uglavnom nepromijenjen (80%) stolicom i mokraćom. Ne interferira s P450 enzimatskim sustavom, pa ne stupa u interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju preko ovog enzimatskog sustava. U do sada provedenim kliničkim ispitivanjima linezolid je primjenjivan najduže 28 dana. U toku su ispitivanja djelotvornosti u endokarditisu, osteomijelitisu, neutropeniji.

Fluorirani kinoloni

Novi kinoloni pokazuju dobar učinak na gram-pozitivne bakterije, što nije bio slučaj s prethodnom generacijom kinolona (ciprofloksacin, ofloksacin, levofloksacin).

Gatifloksacin je novi kinolon s učinkom na gram-pozitivne bakterije i anaerobe. Djeluje na stafilokoke, streptokoke, enterokoke, a u usporedbi s ciprofloksacinom pokazuje 4 do 16 puta bolji učinak na *B. fragilis* i *Clostridium*.

U kliničkim ispitivanjima gatifloksacin je u liječenju akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa, ambulantne pneumonije i akutnoga maksilarnog sinusitisa pokazao klinički i bakteriološki učinak u 89% bolesnika. Lijek se

primjenjuje u dozi od 400 mg/dan tijekom 7 do 14 dana ovisno o vrsti infekcije (13).

Moksifloksacin je novi kinolon registriran već u mnogim zemljama. Ima dobar učinak na gram-pozitivne uzročnike uključujući stafiločke, streptokočke i enterokočke te aneroebe (bolji učinak nego gatifloksacin). Slabijeg je učinka na *Pseudomonas* i *Enterobacteriaceae*. Učinak na *S. pneumoniae* vrlo je dobar (MIK <0,3 mg/mL) i, što je vrlo važno, djeluje i na penicilin-tolerantne i penicilin-rezistentne sojeve, kao i na sojeve pneumokoka rezistentne na ciprofloksacin (14). Lijek se primjenjuje u dozi od 400 mg/dan. Maksimalna koncentracija postiže se između 1 do 4 h. Resorpcija nakon peroralne primjene vrlo je dobra. Biološka valjanost je između 82 i 89%. Oko 50% moksifloksacina veže se za albumine plazme. Lijek se dobro raspodjeljuje u tkiva i volumen distribucije je oko 3 L/kg. Oko 50% moksifloksacina izlučuje se u obliku metabolita, 20% urinom, a 70% stolicom.

U kliničkim ispitivanjima moksifloksacin je pokazao bakteriološki i klinički učinak u 90% bolesnika s ambulantnom pneumonijom (15) ili akutnom egzacerbacijom kroničnog bronhitisa (16) te akutnim maksilarnim sinusitisom (17). Od nuspojava najčešće su one na gastrointestinalnom sustavu, a manifestiraju se kao mučnina (7,2%), proljev (5,7%) i vrtoglavica (2,8%). Moksifloksacin ne izaziva fototoksičnost poput ostalih kinolona, ali produžava QT-interval, što može biti povezano s pojavom ventrikularnih aritmija (18).

Ostali antimikrobni lijekovi

Daptomicin novi je lipopeptidni antimikrobni lijek bakterioidnog učinka na sve klinički relevantne gram-pozitivne bakterije (vankomicin-rezistentni enterokoki, meticilin-rezistentni stafilokoki, koagulaza-negativni stafilokoki i penicilin-rezistentni pneumokoki). Ometa sintezu stijenke bakterije. Pokazuje baktericidan učinak ovisan o koncentraciji. Klinička ispitivanja faze II. pokazuju da je daptomicin primijenjen u dozi od 2 mg/kg svaka 24 h ili 3 mg/kg svakih 12 h djelotvoran u liječenju infekcije kože, mekih česti i bakteriemijske. Primijenjen u većim dozama, djelotvoran je u liječenju endokarditisa. Spektr i učestalost nuspojava daptomicina slični su kao i u ostalih lijekova s kojima se uspoređuju (19). U toku su klinička ispitivanja III. faze koja trebaju odgovoriti na pitanje o djelotvornosti daptomicina u težim infekcijama izazvanim gram-pozitivnim bakterijama rezistentnim na ostale antimikrobne lijekove.

Inhibitori bakterijske peptid deformilaze

Nova su grupa antimikrobnih lijekova koji inhibiraju sintezu peptida u bakteriji inhibirajući deformilazu koja je nužna za sintezu peptida, a važno je da je nema u

stanicama sisavaca. Aktinonin se pojavljuje u prirodi i na temelju ispitivanja strukture aktinonina i učinka identificirano je nekoliko sojeva koji su pokazali vrlo dobar učinak na gram-pozitivne i osjetljive gram-negativne uzročnike. Nije utvrđena križna rezistencija s drugim antimikrobnim lijekovima. U toku su ispitivanja lijeka pod šifrom VRC3375 i VRC3488. Oba lijeka pokazuju dobar učinak na gram-pozitivne i gram-negativne bakterije uz dobru distribuciju u tkivima.

Kako su bakterijske infekcije rezistentnim uzročnicima važan problem današnje medicine, još je niz molekula u različitim fazama ispitivanja. Neki od lijekova predviđeni su čak i za lokalnu primjenu kao npr. RP60556A (benzofluridon) u svrhu liječenja kožnih infekcija i sprječavanja širenja MRSA (metilicilin-rezistentni stafilokok A). Lijek djeluje i na gram-pozitivne koke koji su rezistentni na kinolone. Ispituju se novi **ketolidi** koji su u biti polusintetski derivati eritromicina. Jedan od novih ketolida je **telitromicin** koji djeluje na *S. pneumoniae* rezistentan na eritromicin. Telitromicin ima puno veći afinitet vezanja za 50S podjedinicu ribosoma nego eritromicin, a veže se i na 30S podjedinicu, što eritromicin ne čini.

Od lijekova za gram-negativne bakterije osim niza novih kinolona, u fazi ispitivanja je novi parenteralni **karbapenem R 115685**. Ima bolji učinak na gram-negativne bakterije nego imipenem (otprilike kao meropenem), jednaki učinak na gram-pozitivne kao imipenem, ali bolji nego meropenem. No glavna mu je karakteristika duže poluvrijeme u plazmi (oko 2,3 h) od onog imipenema i meropenema. Pokazuje manji neurotoksični potencijal nego imipenem i meropenem, ali zbog postraničnog lanca ima veći hepatotoksični potencijal.

Ispituju se i cefalosporini (RWJ333441 i BMS247243) s učinkom na gram-pozitivne bakterije uključujući i MRSA, no ovi su lijekovi još daleko od kliničke primjene.

Što očekujemo od novog klinički vrijednog antimikrobnog lijeka?

Poželjno je da ima ova svojstva:

1. djelotvornost na rezistentne mikroorganizme
2. niska toksičnost
3. novi mehanizam djelovanja
4. jednostavan režim i način doziranja
5. prihvatljiva cijena

Usprkos svim nastojanjima farmaceutske industrije koja za pronalazak novog lijeka mora utrošiti 500 milijuna \$ nijedan od novih antimikrobnih lijekova ne ispunjava svih pet kriterija. Preostaje dakle da u očekivanju savršenog antimikrobnog lijeka pažljivije i racionalnije propisujemo ove kojima danas raspolažemo. Na taj će se način usporiti selekcija rezistentnih bakterija, uštedjeti sredstva za liječenje ambulantnih i bolničkih infekcija, a i umanjiti potreba za pronalaskom novih skupih antibiotika.

Literatura

1. EHRlich P. Chemotherapeutics: Scientific principles, methods and results. *Lancet* 1913;445-51.
2. PFFALER MA i sur. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from SENTRY antibacterial surveillance program. *Antimicrob Agent Chemotherap* 1998;42:1762-70.
3. SCHMITZ FJ i sur. Prevalence of resistance to MLS antibiotics in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:783-92.
4. MOELLERING RC i sur. The efficacy and safety of quimepristine/dalfopristine for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:251-61.
5. NICHOLS RL i sur. Treatment of hospitalized patients with complicated G-positive skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:263-73.
6. DESNOTES JF, DIALLO N. Cellular uptake and intracellular bacterial activity of RP59500 in murine macrophages. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:107-15.
7. RAAD I. XX ICC Sydney, Australia, June 1997. Abstract 2319.
8. DIEKEMA DJ, JONES RN. Oxazolidinones; A review. *Drugs* 2000;59:7-16.
9. CAMMARATA SK i sur. Comparison of Linezolid vs. ceftriaxone/cefprozime in the treatment of hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:136.
10. MOLINARI M i sur. Linezolid in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. European results. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:137.
11. DUVALL J i sur. Linezolid in the treatment of staphylococcal skin and soft tissue infections. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:64.
12. BRUSS J i sur. Linezolid in the treatment of surgical wound infections. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:64.
13. PERRY CM i sur. Gatifloxacin. *Drugs* 1999;58:683-96.
14. KLUGMAN KP. Concentration dependent killing of antibiotic resistant pneumococci by methoxyquinolone moxifloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:797-802.
15. PETITPRETZ P i sur. Moxifloxacin vs. amoxicillin in the treatment of CAP. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:140.
16. CHODOSH S I SUR. SHORTCOURSE MOXIFLOXACIN THERAPY FOR TREATMENT of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2000;94:17-26.
17. SIERGERT R i sur. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Respir Med* 2000;94:337-44.
18. Anonymous. Bayer Avelox cardiac safety studies recommended by FDA committee. FDA pink sheet 1999; 25:4-5.
19. TALLY FP i sur. Daptomycin: a novel agent for Gram-positive infections. *Exp Opin Invest Drugs* 1999;8:1223-38.