

## Zastosowanie nowych antybiotyków w leczeniu zakażeń wywołanych przez wielolekooporne szczepy ziarniaków Gram-dodatnich

### *Using new antibiotics in therapy of infections caused by multi-drug-resistant strains of Gram-positive cocci*

**Małgorzata Anna Rakowska-Chmielniak**

Apteka ogólnodostępna w Czeladzi, ul. Rynek 24

#### Streszczenie

Aktualnym problemem, z którym zmagają się współczesna medycyna jest narastanie oporności na antybiotyki wśród szczepów bakterii patogennych dla człowieka. W pracy oceniono przydatność nowych antybiotyków: w terapii zakażeń wywołanych przez wielolekooporne szczepy ziarniaków Gram-dodatnich. Oceniano takie leki jak: linezolid, daptomycyna, tigecyklina i quinuprystyna/dalfoprystyna (Synercid). Praca zawiera omówienie powyższych antybiotyków z uwzględnieniem ich spektrum działania, wskazań klinicznych, właściwości farmakokinetycznych oraz mechanizmów oporności bakterii na te leki. (*Farm Współ 2010; 3: 73-81*)

*Słowa kluczowe: lekooporność, ziarniaki Gram-dodatnie, linezolid, daptomycyna, synercid, tigecyklina*

#### Summary

Currently medicine has to deal with increasing bacterial resistance to antibiotics. Efficacy of new antibiotics therapies of infections caused by multi-drugs resistant Gram-positive cocci strains was assessed. Medicines such as: linezolid, daptomycin, tigecycline and quinupristin/dalfopristin (Synercid) were reviewed. The work contains the discussion of the above-mentioned antibiotics taking into consideration their spectrum of action, clinical indications, pharmacokinetic features and the mechanism of bacterial drug-resistance. (*Farm Współ 2010; 3: 73-81*)

*Keywords: drug-resistance, Gram-positive cocci, linezolid, daptomicin, synercid, tigecycline*

#### Wstęp

Poważnym problemem współczesnej medycyny jest coraz trudniejsze leczenie zakażeń bakteryjnych z powodu zwiększającej się liczby opornych szczepów drobnoustrojów na stosowane antybiotyki. Spowodowane jest to nadmiernym i niewłaściwym wykorzystywaniem tej grupy leków, zarówno w terapii zakażeń człowieka, jak i w weterynarii, rolnictwie i przemyśle spożywczym. Możliwość leczenia antybiotykami zakażeń wywołanych przez niektóre patogeny została ograniczona do kilku, a nawet czasami do jednego leku [1,2]. Szczególnie niepokojącym zjawiskiem jest gwałtowny wzrost oporności na antybiotyki wśród

ziarniaków Gram-dodatnich.

Obserwowane zjawisko oporności gronkowców na metycylinę, a tym samym na wszystkie antybiotyki beta-laktamowe, związane jest często z opornością na wiele innych grup antybiotyków, co zasadniczo ogranicza wybór skutecznego leku w terapii zakażenia. W przypadku tej grupy drobnoustrojów lekami z wyboru pozostają glikopeptydy (wankomycyna, teikoplanina), często stosowane w połączeniu z aminoglikozydami lub rifampicyną. Pojawienie się szczepów gronkowcowych o zmniejszonej wrażliwości na wankomycynę stanowi istotne zagrożenie dla skutecznego leczenia zakażeń i stwarza konieczność poszukiwania nowych leków [3].

Na uwagę zasługują zakażenia inwazyjne wywołane przez enterokoki, które cechuje naturalna oporność na wiele antybiotyków, m.in. cefalosporyny, oraz obniżona wrażliwość na aminoglikozydy czy beta-laktamy. Wzrastająca oporność szczepów enterokoków na glikopeptydy niesie za sobą niebezpieczeństwo rozprzestrzeniania się genów oporności wśród innych ziarniaków Gram-dodatnich o większej patogenności.

Również pneumokoki, czynnik etiologiczny groźnych zakażeń inwazyjnych prowadzących do powikłań obarczonych znaczną śmiertelnością, wykazują zdolność do szybkiego nabywania oporności na leki należące do różnych grup terapeutycznych. Niepokojący jest wzrost oporności pneumokoków na penicylinę i cefalosporyny, a także na makrolidy.

W wielu krajach obserwuje się szybkie narastanie oporności paciorkowców ropnych *Streptococcus pyogenes* na makrolidy. Leki te stanowią podstawę leczenia zakażeń u chorych uczulonych na penicylinę oraz są lekami z wyboru w przypadku zakażenia skóry i tkanki podskórnej, mogą też zapobiegać rozwinięciu się wstrząsu toksycznego.

Kryzys antybiotykoterapii może być przezwyciężony jedynie przez racjonalne stosowanie tych leków oparte na wiedzy bakteriologicznej i farmakologicznej. Opracowuje się i wprowadza do terapii nowe substancje lecznicze aktywne wobec drobnoustrojów opornych na dotychczas stosowane antybiotyki [3].

Do grupy nowych leków stosowanych w leczeniu zakażeń wywołanych wieloopornymi szczepami ziarniaków Gram-dodatnich należą: linezolid (oksolidinony), Synercid (streptograminy), daptomycyna (lipopeptydy) i tigecyklina (glicycykliny). Dzięki unikalnym mechanizmom działania na komórkę bakteryjną, parametrom farmakokinetycznym i farmakodynamicznym, leki te w określonych sytuacjach klinicznych stanowią alternatywny sposób skutecznego leczenia ciężkich zakażeń [4].

### **Linezolid** (preparaty: Zyvoxid, Zyvox)

Linezolid jest syntetycznym antybiotykiem należącym do grupy oksazolidinonów. Należy również do odwracalnych, nieselektywnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO). Charakteryzuje się aktywnością głównie wobec bakterii Gram-dodatnich, w tym opornych na antybiotyki beta-laktamowe i glikopeptydy. Wykazuje skuteczność wobec szczepów gronkowca złocistego metycylinowrażliwego

(*methicillin-sensitive-Staphylococcus.aureus* - MSSA), jak i metycylinoopornego (*methicillin-resistant-Staphylococcus.aureus* - MRSA) oraz gronkowca koagulazo-ujemnego. Stwierdzono jego działanie na szczepy gronkowcowe średnio odporne na wankomycynę (*vancomycin-intermediate-resistant-Staphylococcus aureus* - VISA) oraz teikoplaninę.

Linezolid działa również bakteriostatycznie wobec enterokoków: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* i innych, w tym wobec szczepów opornych na wankomycynę (*vancomycin-resistant-enterococci*-VRE) i Synercid. Jest skuteczny w terapii zakażeń wywoływanych przez paciorkowce: *Streptococcus pneumoniae* (włączając szczepy wielolekooporne: *multi-drug-resistant-Streptococcus.pneumoniae* - MDRSP), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*. Działa także na prątki gruźlicy [5,6].

Linezolid wprowadzony do lecznictwa w roku 2000 (Zyvox, Zyvodix) jest lekiem zarezerwowanym do użycia jedynie w przypadkach ciężkich infekcji, których leczenie dotychczas stosowanymi antybiotykami jest nieskuteczne.

Do najczęstszych wskazań należą: ciężkie szpitalne i pozaszpitalne zapalenia płuc wywołane przez odporne szczepy *S.aureus* lub *Str.pneumoniae*; ciężkie infekcje skóry i tkanek miękkich (*S.aureus*, *Str.pyogenes*, *Str.agalactiae*); zakażenia opornymi enterokokami (szczególnie *E.faecium* VRE); gruźlica wielolekooporna [6]. Powinien być stosowany u chorych hospitalizowanych oraz po wcześniejszym wykonaniu badania wrażliwości bakterii [7].

#### ■ **Mechanizm działania**

Mechanizm działania linezolidu jest uważany za unikatowy, ponieważ hamuje on najwcześniejszy etap syntezy białek bakteryjnych, a nie etap wydłużania ich łańcucha, co ma miejsce w przypadku innych antybiotyków. Linezolid łącząc się z podjednostką 50S rybosomu (23SrRNA) w okolicach peptydylotransferazy uniemożliwia powstanie kompleksu inicjującego translację [5,6].

#### ■ **Farmakokinetyka**

Po doustnym podaniu linezolid wchłania się szybko. Jego dostępność biologiczna wynosi niemal 100%. Pokarm nie ma wpływu na jej wartość. Maksymalne stężenie osiąga we krwi w ciągu 2 godzin. Z białkami osocza wiąże się w około 31%. Lek szybko penetruje do tkanek dobrze natlenowanych, np. do tkanki płucnej. Osiąga

znaczne stężenia w ślinie, płynie nabłonka wyściółkowego i komórek pęcherzyków płucnych, a także w płynie mózgowo-rdzeniowym. Przechodzi przez barierę łożyskową i do mleka matki. Jest metabolizowany w wątrobie do dwóch nieaktywnych metabolitów – kwasu aminoetoksyoctowego i hydroksyetyloglicyny bez udziału CYP450. Linezolid jest wydalany z moczem w 50% w postaci metabolitów i 30% w postaci niezmięnionej. Z kałem w 9% wydalane są metabolity. Jego biologiczny okres półtrwania wynosi 5-7 godzin [7].

#### ▪ Działania niepożądane

Linezolid należy do dość dobrze tolerowanych leków. U niewielkiej liczby pacjentów mogą wystąpić: ciężkie reakcje alergiczne, szumy uszne, rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Małopłytkowość jest objawem rzadkim, związanym z długotrwałą terapią (powyżej 14 dni) lub ze współistniejącą niewydolnością nerek [8]. Linezolid jest słabym inhibitorem monoaminooksydazy, dlatego może nasilać działanie leków adrenergicznych i serotonergicznymi, prowadząc do ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego. Pacjenci poddani terapii tymi lekami nie powinni spożywać pokarmów bogatych w tyraminę. Linezolid jest toksyczny dla mitochondriów komórek ludzkich ze względu na podobieństwo między bakteryjnymi i mitochondrialnymi rybosomami, co może manifestować się jako kwasica mleczanowa i neuropatia obwodowa [9-11].

#### ▪ Interakcje

Linezolid nasila działanie pseudoefedryny i fenylpropanolaminy zwiększające ciśnienie tętnicze krwi. Dawki tyraminy powyżej 100 g stosowane łącznie z antybiotykiem zwiększają ryzyko przełomu nadciśnieniowego. Niebezpieczeństwo wystąpienia zespołu serotoninowego może być związane z łącznym jego stosowaniem z lekami z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny [7].

#### ▪ Oporność

Pomimo że linezolid został wprowadzony do leczenia stosunkowo niedawno, już obserwowano pojawienie się opornych na ten lek szczepów MRSA i VRE. Wiąże się to najczęściej z jego długim stosowaniem u pacjentów w ciężkim stanie. Większość przypadków oporności spowodowana jest zmianami w miejscu wiązania linezolidu do podjednostki 50S rybosomu bakterii [12]. Najczęstszą przyczyną oporności stanowi pojawienie się mutacji G2576U w zamkniętej pętli

domeny V 23S rybosomalnego RNA [rRNA]. Stopień oporności zależy od liczby zmutowanych alleli, ale już wystąpienie mutacji w jednym allelu jest wystarczające do jej wyindukowania [13]. W pojedynczych przypadkach oporność na linezolid może być związana z mutacją T2500A w tej samej domenie rRNA lub, jak to ma miejsce u *Str. pneumoniae*, przyczyną oporności może być delecja w genach *rpIV* i *rpID* kodujących ryboproteiny L4 lub L22 [14,15]. Wymienione powyżej typy oporności pojawiają się rzadko i rozwijają wolno, nie wykazano też przekazywania tych mutacji innym gatunkom.

W ostatnim czasie zaobserwowano pojawienie się nowego rodzaju oporności, której wystąpienie nie jest uzależnione od długości terapii ani od obecności mutacji, ale związane jest prawdopodobnie z obecnością genu *cfr* (*chloramfenicol-florfenicol resistance*). Produkt tego genu – metylotransferaza – odpowiedzialna jest za metylację 23S rRNA w pozycji A2503. Ten mechanizm oporności obserwowano zarówno u bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych, a gen *cfr* wykryto w transpozonach i plazmidach pochodzących z różnych regionów świata, co sugeruje jego zdolność do rozprzestrzeniania się wśród bakterii (nadużywanie leków z tej grupy w weterynarii) [14].

W wielu przypadkach gen *cfr* jest zgrupowany w chromosomie z innym genem *erm* (B) odpowiedzialnym za wytworzenie oporności na linkozamidy, makrolidy i streptograminy B. Zgrupowane geny tworzą nową jednostkę nazywaną operonem *mlr*, której obecność wśród szczepów MRSA powoduje wystąpienie oporności na wszystkie antybiotyki, których miejscem działania jest podjednostka 50S rybosomu [14].

#### ▪ Dawkowanie

Linezolid może być podawany we wlewie dożylnym przez 30-120 minut lub doustnie jako tabletki czy granulaty. Ze względu na znaczną biodostępność leku przy zmianie drogi jego podania z dożylną na doustną nie ma konieczności zmiany dawki. Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 600 mg co 12 godzin. Pożądaną czas leczenia w przypadku zakażeń VRE to 14-28 dni; u pacjentów z MRSA 7-28 dni; w zapaleniu płuc lub zakażeniu skóry i tkanek miękkich 10-14 dni [5,6].

#### Daptomycyna (preparat: Cubicin)

Daptomycyna jest przedstawicielem naturalnych, pierścieniowych antybiotyków lipopeptydowych o działaniu bakteriobójczym zależnym od stężenia

leku we krwi i innych płynach organizmu. Wykazuje skuteczność wobec bakterii Gram-dodatnich, w tym szczepów opornych na linezolid oraz na inne antybiotyki (MRSA, VISA, VRE) [5,17]. Obserwowano też zwiększoną aktywność leku przy łącznym stosowaniu z rifampicyną lub gentamycyną. Bakterie Gram-ujemne charakteryzują się naturalną opornością na daptomycynę, stąd w zakażeniach mieszanych konieczne jest stosowanie antybiotykoterapii skojarzonej [17].

Daptomycyna znalazła zastosowanie w leczeniu osób dorosłych z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich, prawostronnym zapaleniem wsierdza oraz bakteremią wywołaną przez *Staphylococcus aureus*, powiązaną z jedną z wymienionych infekcji [17-19].

#### ▪ Mechanizm działania

Mechanizm działania daptomycyny polega na wiązaniu się antybiotyku (w obecności jonów wapnia) z błonami komórkowymi bakterii, czego następstwem jest depolaryzacja błony z towarzyszącą ucieczką jonów potasu. W konsekwencji dochodzi do zahamowania syntezy białek, RNA, DNA oraz śmierci komórki z nieznacznym udziałem cytolizy [17]. W niektórych badaniach sugeruje się, że mechanizm działania daptomycyny związany jest z zahamowaniem syntezy peptydyloglikanów lub kwasu lipoteichowego stanowiącego element ściany komórkowej. Ważną zaletą daptomycyny jest jej skuteczność wobec bakterii wykazujących spowolniony wzrost lub pozostających w stanie spoczynku (przenika do makrofażów) [20].

#### ▪ Farmakokinetyka

Antybiotyk wymaga podania dożylnego w postaci wlewu, ponieważ wchłanianie z przewodu pokarmowego jest nieznaczne. Gromadzi się głównie w bogato unaczynionych narządach, natomiast jego przenikanie przez bariery krew-mózg i łożyskową jest znikome. Wiąże się z białkami w 90% i w znacznym stopniu jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej. Daptomycyna charakteryzuje się farmakokinetyką liniową. Stan równowagi osiągnąć można po trzeciej dawce leku [17,18]. Antybiotyk jest wydalany w około 78% z moczem oraz w około 6% z kałem [7].

#### ▪ Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu daptomycyny należą: bóle głowy, nudności, wymioty, bóle mięśni, zakażenia grzybicze, wysypki, odczyny w miejscu infuzji, obwo-

dowe neuropatie oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (*creatine phosphokinase* - CPK), aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginy oraz fosfatazy alkalicznej. W przebiegu leczenia daptomycyną obserwowano zwiększenie aktywności CPK w powiązaniu z bólami, osłabieniem, zapaleniem mięśni oraz wystąpieniem miopatii lub rhabdomyolizy. U pacjentów leczonych daptomycyną należy kontrolować przynajmniej raz w tygodniu poziom CPK, natomiast u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia miopatii częściej niż raz w tygodniu [17].

#### ▪ Interakcje

Leki zmniejszające filtrację nerkową np. niesteroidowe leki przeciwzapalne upośledzają wydalanie daptomycyny [7].

#### ▪ Oporność

Zaobserwowano pojawienie się szczepów bakterii o zmniejszonej wrażliwości lub całkowitej oporności na daptomycynę, charakteryzujących się zmienioną powierzchnią błony komórkowej. Wykazano różnice w zawartości kwasów tłuszczowych, fosfolipidów, płynności błony i jej asymetrii, co może mieć wpływ na zmniejszoną depolaryzację i wiązanie daptomycyny. Dotychczas nie wyjaśniono jednoznacznie mechanizmu tej oporności. Uważa się, że jest ona związana z punktową mutacją w genie *mprF* kodującym syntetazę lizylofosfodyloglicerolu (odpowiedzialną za rozmieszczenie ładunków elektrycznych na błonie komórkowej) oraz mutacją w genie *yycG* kodującym kinazę histydyny (związaną z syntezą kwasów tłuszczowych) lub w genach *rpoB* i *rpoC* będących podjednostkami polimerazy RNA [21-23].

#### ▪ Dawkowanie

Zalecana dawka dla osób dorosłych to 4 mg/kg m.c. podawana raz na dobę przez okres 7-14 dni drogą wlewu dożylnego w ciągu 30 minut. Przy zapaleniu wsierdza i infekcji skóry lub tkanek miękkich z bakteremią, zalecana dawka wynosi 6 mg/kg m.c. podawana co 24 godziny [17,18]. U pacjentów z klirensem kreatyniny <30 ml/min lek podaje się co 48 godzin. W umiarkowanej niewydolności wątroby oraz u osób starszych dawkowanie nie ulega zmianie [7].

#### Tygecyklina (preparat: Tygacil)

Jest ona przedstawicielem nowej klasy antybiotyków tetracyklinowych – glicycyklin. Charakteryzuje

się aktywnością wobec szerokiego spektrum bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, tlenowych i beztlenowych, a także wobec bakterii atypowych (*Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*). Działa skutecznie na takie bakterie wielolekooporne jak: *S. aureus* MRSA, enterokoki odporne na wankomycynę, pneumokoki odporne na penicylinę, pałeczki *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* wytwarzające beta-laktamazy ESBL (*extended-spectrum-beta-laktamases*) czy *Acinetobacter baumannii*. Nie wykazuje aktywności wobec *Pseudomonas spp.* i *Proteus spp.* [24].

Tygecyklina przeznaczona jest do leczenia skomplikowanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, zakażeń wewnątrzbrzusznych oraz szpitalnych zapaleń płuc [25-27].

Wobec szczepów *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* lek wykazuje działanie bakteriostatyczne, choć stwierdzono również jego działanie bakteriobójcze wobec *Streptococcus pneumoniae* i *Legionella pneumophila* [25].

#### ▪ Mechanizm działania

Mechanizm działania tygecykliny polega na wiązaniu się z podjednostką 30S rybosomu bakteryjnego oraz blokowaniu adhezji aminoacylo-tRNA do miejsca receptorowego, co prowadzi do zahamowania syntezy białek [26,27]. W porównaniu do znanych wcześniej tetracyklin, tygecyklina wiąże się z rybosomem 5 razy efektywniej, a jej działanie hamujące syntezę białek jest nawet do 20 razy silniejsze [24,28].

#### ▪ Farmakokinetyka

Tygecyklina wiąże się z białkami w 71-89%, a jej objętość dystrybucji wynosi 7-9 L/kg. Lek bardzo dobrze penetruje do tkanek. Stężenie w płucach, jelicie grubym i woreczku żółciowym jest większe niż w surowicy krwi; natomiast stężenie w kościach, stawach i płynie mózgowo-rdzeniowym wykazuje niższe wartości. Tygecyklina jest metabolizowana w niewielkim stopniu w wątrobie i nie powoduje interakcji z lekami ulegającymi przemianom przy użyciu cytochromu P450. Tylko 10% wydalanej dawki stanowią produkty metabolizmu: glukuronian i N-acetylo-9-aminominocyklina [26]. Lek wydalany jest głównie w postaci niezmienionej; 59% dawki jest wydalane z żółcią, a 33% z moczem. Biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji przyjmuje wartość 36-42 godziny. Klirens całkowity wynosi 24 l/godz., klirens nerkowy

13% klirensu całkowitego. Tygecyklina charakteryzuje się kinetyką liniową [7].

#### ▪ Działania niepożądane

Tygecyklina charakteryzuje się podobnymi działaniami niepożądanymi, co pozostałe tetracykliny. Do najczęstszych można zaliczyć: biegunkę, nudności, wymioty, zakażenia grzybicze oraz ból i podrażnienie w miejscu podania. Obserwowane są także zmiany częstości akcji serca, wzrost stężenia enzymów wątrobowych i bilirubiny oraz pojawiające się zjawisko fotonadwrażliwości [26]. Należy unikać stosowania leku u dzieci i kobiet w ciąży ze względu na możliwość uszkodzenia kości i zmiany zabarwienia zębów. Przy podawaniu leku należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których występowała nadwrażliwość na inne antybiotyki tetracyklinowe [25].

#### ▪ Interakcje

Z istotnych interakcji, zaobserwowano zmniejszoną eliminację leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny, przy łącznym stosowaniu z tygecykliną. Połączenie to może przyczynić się do zwiększonego ryzyka krwawienia (należy kontrolować czas protrombinowy) [26]. Skojarzone stosowanie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi może wiązać się ze zmniejszoną skutecznością tych ostatnich [25]. Nie należy podawać antybiotyku przez ten sam port dożylny z amfoterycyną, chlorpromazyną, metylprednizolonem i worykonazolem [7].

#### ▪ Oporność

Tygecyklina poprzez swoją specyficzną budowę chemiczną (dodatkowy boczny łańcuch 9-t-butylglicylamidowy dołączony do centralnego szkieletu minocykliny) nie podlega tym samym mechanizmom oporności, co inne antybiotyki tetracyklinowe (oporność rybosomalna, tetracyklino-specyficzna pompa wypływowa – *efflux pump*) – nie wykazuje zatem oporności krzyżowej. Od momentu wprowadzenia tygecykliny do lecznictwa w roku 2005 obserwowano wprawdzie pojawienie się szczepów opornych na ten lek, lecz główną przyczyną oporności jest występowanie innej, niż znana dotychczas, aktywnej pompy wypływowej [25,29-31].

#### ▪ Dawkowanie

Antybiotyk jest przeznaczony do podania dożylnego drogą powolnego wlewu trwającego od 30 do 60 minut. Początkowo podaje się dawkę nasycającą 100

mg, a następnie 50 mg co 12 godzin. Czas trwania terapii wynosi od 5 do 14 dni [25-27]. Niewydolność wątroby o nasileniu lekkim i umiarkowanym (stopień A i B według skali Childa-Pugha) nie wymaga modyfikowania dawki. Przy ciężkiej niewydolności wątroby (stopień C) po zastosowaniu 100 mg dawki początkowej winno się podawać 25 mg leku co 12 godzin z monitorowaniem odpowiedzi na terapię [7].

### **Chinuprystyna+dalfoprystyna** (preparat: Synercid)

Lek stanowi połączenie dwóch synergistycznie działających antybiotyków streptograminowych. Chinuprystyna jest streptograminą grupy B, dalfoprystyna – streptograminą grupy A. Leki występują w stosunku wagowym 30 do 70.

Antybiotyk wykazuje aktywność bakteriobójczą wobec szczepów gronkowcowych i paciorkowcowych, w tym opornych na wankomycynę. Działa bakteriostatycznie na *Enterococcus faecium*, ale nie na *Enterococcus faecalis*, który jest naturalnie oporny na ten lek. Jest zatwierdzony do stosowania w stanach zagrażających życiu wywołanych przez zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi, gdy inna terapia jest nieskuteczna. Przeznaczony jest do leczenia szpitalnych zapaleń płuc, zakażeń skóry i tkanek miękkich (*S.aureus*, *Str.pyogenes*) oraz klinicznie istotnych zakażeń spowodowanych przez szczepy *E.faecium* VRE [32].

#### ▪ **Mechanizm działania**

Miejszem działania antybiotyku jest podjednostka 50S rybosomu komórki bakteryjnej. Dalfoprystyna hamuje początkową fazę syntezy białek przylegając do wolnego ramienia peptydylotransferazy i blokując przyłączanie nowych aminokwasów do tworzącego się łańcucha peptydowego, wpływa na konformację bakteryjnego rybosomu. Zwiększa jego powinowactwo do chinuprystyny, która wpływa na późniejszą fazę syntezy białek, ich wydłużanie i powstawanie niekompletnych łańcuchów peptydowych. Pomimo, że obydwa składniki działają bakteriostatycznie, efekt ich synergizmu jest często bakteriobójczy. Lek może być aktywny nawet wtedy, gdy bakteria jest oporna na jeden ze składników [5,32].

#### ▪ **Farmakokinetyka**

Lek jest metabolizowany w wątrobie do czynnych metabolitów przy udziale izoenzymu CYP3A4 cyto-

chromu P450. Biologiczny okres półtrwania chinuprystyny wynosi około 3 godzin, a dalfoprystyny około 1 godziny. 80% dawki jest wydalane z kałem w postaci niezmięnionej i metabolizowanej. Około 15-20% jest usuwane z moczem [5,7,32].

#### ▪ **Działania niepożądane**

Do najczęściej spotykanych działań niepożądanych należą: podrażnienie i ból w miejscu podania, wysypka, nudności, wymioty, świąd skóry, ból mięśni i zakażenia grzybicze. W badaniach laboratoryjnych obserwowano znaczny wzrost stężenia bilirubiny (całkowitej i związanej), wzrost aktywności gammaglutamylotransferazy i stężenia kreatyniny; może wystąpić również niedokrwistość, trombocytopenia i eozynofilia. Sporadycznie może dojść do zapalenia trzustki, rzekomobłoniastego zapalenia jelit, pojawienia się niepożądanych objawów dotyczących czynności ośrodkowego układu nerwowego. Obserwowano występowanie duszności, przyspieszonego rytmu serca, podwyższonej temperatury ciała. U ok. 18% pacjentów dochodzi do przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych [32].

#### ▪ **Interakcje**

Antybiotyk nie powinien być stosowany w skojarzeniu z alkaloidami sporyszu, lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP3A4 i lekami wydłużającymi odstęp QT w EKG o dużym ryzyku pojawienia się wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (balet serca) m.in. dyzopiramidem, chinidyną [32]. Ponadto zwiększa on stężenie cyklosporyny, takrolimusa, nifedypiny i midazolamu we krwi, nasila ich toksyczność. W terapii z paracetamolem wzrasta aktywność aminotransferaz we krwi. Po połączeniu z roztworem NaCl obserwuje się niezgodność chemiczną [7].

#### ▪ **Oporność**

Zaobserwowano pojawienie się oporności na antybiotyk u szczepów *Staphylococcus aureus* i gronkowców koagulazo-ujemnych, a także u *Enterococcus faecium* VRE. W przypadku pneumokoków oporność występuje bardzo rzadko. Poznano dotychczas kilka mechanizmów oporności bakterii na ten lek: usuwanie antybiotyku z komórki bakteryjnej, modyfikacja w miejscu przylegania antybiotyku oraz jego enzymatyczny rozkład [5]. Wśród szczepów opornych stwierdzono pojawienie się mutacji w genach *vatD*, *vatE*

(geny odpowiedzialne za oporność na streptograminy A), w genie *vgbA* (gen kodujący enzym odpowiedzialny za rozpad streptograminy B) i w genie *erm(B)* (związanym z wystąpieniem oporności na makrolidy) [33]. Najczęstszym mechanizmem oporności na streptograminy jest oporność typu  $MLS_B$  (*macrolide-lincosamide-streptogramin B resistant*). Oporność tego typu pojawia się głównie na skutek modyfikacji w miejscu wiązania antybiotyku lub przez aktywne usuwanie leku z komórki [34]. Oporność typu  $MLS_B$  dotyczy tylko streptograminy B, czyli quinuprystyny. Występuje ona wskutek zwiększonej aktywności liazy virginiamycyny B (enzym kodowany przez gen *vgb*) prowadzącej do rozpadu struktury pierścieniowej leku [35].

Oporność na streptograminy A (dalfoprystyna) jest zwykle spowodowana mutacjami w genach kodujących acetylotransferazy (*vatA*, *vatB*, *vatC*), które są odpowiedzialne za inaktywację cząsteczki antybiotyku, oraz w genach odpowiedzialnych za efekt pompy wypływowej (*vgaA*, *vgaB*). Podobnie jak w przypadku linezolidu, oporność na Synercid może być związana z obecnością operonu *mlr* będącego połączeniem dwóch genów warunkujących oporność na antybiotyki: *erm(B)* i *cfr* [36].

#### ■ Dawkowanie

Antybiotyk jest podawany dożylnie w roztworze 5% glukozy we wlewie trwającym 60 minut. W celu zmniejszenia podrażnienia, zalecane jest podawanie leku do żyły centralnej [5,32]. W zakażeniach wywołanych przez szczepy *Enterococcus faecium*, lek podaje się w dawce 7,5 mg/kg m.c. co 8 h, natomiast w przypadku zakażeń skóry i tkanek miękkich w tej samej dawce co 12 h przez 7 dni. Czas trwania terapii w zakażeniach enterokokowych jest uzależniony od miejsca i ciężkości zakażenia [7].

## Podsumowanie

W związku z narastającą opornością na wankomycynę i inne leki dotychczas stosowane w leczeniu zakażeń wielolekoopornymi ziarniakami Gram-dodatnimi, wprowadzenie na rynek nowych antybiotyków daje szansę na skuteczne leczenie tych ciężkich infekcji.

Wiele badań przeprowadzonych zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* potwierdziło dużą skuteczność linezolidu wobec opornych szczepów bakterii Gram-dodatnich. Wykazano porównywalne działanie linezolidu i wankomycyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez

*S. aureus* MRSA. W niektórych przypadkach odsetek wyleczeń był nawet większy przy stosowaniu linezolidu [5]. Antybiotyk ten charakteryzuje się również znaczną aktywnością w terapii zakażeń enterokokowych (odsetek wyleczeń 75-87%) [6].

Przyczyn zwiększonej skuteczności i dobrej tolerancji leku należy szukać w jego właściwościach farmakokinetycznych. Linezolid bardzo dobrze penetruje do tkanek (o czym świadczy duża objętość dystrybucji) i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza (przez co nie jest podatny na działanie silnych wypieraczy jak np. sulfonamidy, salicylany), co mogłoby skutkować niekontrolowanym wzrostem stężenia wolnej frakcji leku i nasileniem działań niepożądanych. Dużą zaletą linezolidu jest także doskonała biodostępność przy podaniu drogą doustną, co znacznie zwiększa komfort pacjenta.

Przedstawiciel oksazolidynonów nie jest jednak pozbawiony wad. Działanie bakteriostatyczne (brak możliwości stosowania w leczeniu zapalenia wsierdza i innych poważnych infekcjach u pacjentów z niedoborem odporności), ryzyko wystąpienia wtórnej mielosupresji (choć nie częstsze niż po zastosowaniu wankomycyny), wzrastająca liczba szczepów opornych, stanowią o słabych punktach linezolidu [5,37]. Nie można także zapomnieć o kosztach terapii, które znacznie przewyższają te związane ze stosowaniem leków starszej generacji, a także daptomycyny czy tigecykliny.

Daptomycyna charakteryzuje się stosunkowo wąskim spektrum działania w porównaniu z linezolidem czy wankomycyną. Działa tylko na niektóre rodzaje bakterii Gram-dodatnich, nie wykazuje skuteczności względem *Streptococcus pneumoniae*, dlatego nie znalazła zastosowania w leczeniu zapaleń płuc wywołanych przez ten drobnoustrój. Działanie bakteriobójcze, większa skuteczność w terapii zakażeń wywołanych przez *S.aureus* MRSA w porównaniu z linezolidem i wankomycyną, krótki czas jej trwania oraz możliwość podawania leku raz na dobę to zalety daptomycyny [38].

Oporność na ten lek pojawia się rzadko, głównie przy długotrwałej terapii. Zaobserwowano także zmniejszenie wrażliwości *S. aureus* na daptomycynę, przy wcześniejszej ekspozycji na wankomycynę. Przyczyną tego zjawiska jest najprawdopodobniej pogrubienie ściany komórkowej bakterii i utrudniona penetracja leku [39]. Poważną wadą daptomycyny jest słaba penetracja do tkanek i ryzyko wystąpienia

ciężkich działań niepożądanych w postaci miopatii i rhabdomiolizy.

Do mocnych stron Synercidu można zaliczyć jego aktywność bakteriobójczą, dużą skuteczność w leczeniu zapalenia płuc i zwalczaniu zakażeń gronkowcowych (porównywalną do wankomycyny) oraz krótki czas stosowania terapii.

Ryzyko indukowania oporności, szczególnie wśród szczepów enterokokowych, naturalna oporność *E.faecalis* na lek, stosunkowo duża liczba działań niepożądanych (zwłaszcza bóle mięśni i stawów), hamowanie metabolizmu innych leków poprzez wpływ na izoenzym 3A4 cytochromu P450 (co wyróżnia go wśród innych leków) i związane z tym poważne interakcje, bardzo duży koszt terapii oraz (w wielu przypadkach) konieczność podawania przez żyłę centralną to poważne wady Synercidu [5].

Tigecyklina charakteryzuje się szerokim spektrum działania, co pozwala na zastosowanie jej w zakażeniach mieszanych w monoterapii. Lek cechuje się dobrymi parametrami farmakokinetycznymi i znaczną skutecznością działania (w przypadku *S. aureus* MRSA większą niż wankomycyna i linezolid) [38]. Antybiotyk w dużym stopniu penetruje do tkanek, w szczególności do płuc i przewodu pokarmowego.

Liczne niepożądane działania leku, szczególnie związane z jego hepatotoksycznością a także działanie bakteriostatyczne i związana z tym częstsza niż w przypadku antybiotyków bakteriobójczych selekcja szczepów opornych, ograniczają jego stosowanie tylko do ciężkich zakażeń wywołanych przez szczepy bakterii o potwierdzonej wrażliwości.

W świetle przedstawionych rozważań należy podkreślić, że nowe antybiotyki wprowadzone do leczenia zakażeń wywołanych przez ziarniaki Gram-dodatnie powinny być stosowane dopiero wówczas, gdy żaden inny lek przeciwbakteryjny nie jest skuteczny wobec danego szczepu bakteryjnego. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze antybiotyków należy zawsze brać pod uwagę, takie czynniki jak: prawidłowe zdiagnozowanie schorzenia i jego przyczyny, wcześniejszą ekspozycję na antybiotyki, wpływ czynników ryzyka na rozwój oporności (wiek, czynniki genetyczne, choroby towarzyszące, niedobory odporności) oraz lokalną sytuację epidemiologiczną. Proces wytworzenia przez bakterie oporności na nowy antybiotyk jest zdecydowanie krótszy niż proces jego wprowadzenia do terapii. Profesjonalna współpraca lekarza-epidemiologa z farmaceutą klinicznym, farmakologiem klinicznym i specjalistą mikrobiologiem, analiza każdego przypadku zakażenia szczepem opornym, racjonalna profilaktyka i antybiotykoterapia to działania mające na celu ograniczenie rozprzestrzeniania się wielolekoopornych szczepów bakterii i ochrony skuteczności antybiotyków stosowanych do leczenia ciężkich infekcji.

Adres do korespondencji:

Małgorzata Anna Rakowska-Chmielniak  
 Sosnowiec 41-200; ul. M. Konopnickiej 1A/2  
 Tel.: 696-088-493  
 E-mail: margotr@tlen.pl

## Piśmiennictwo

1. Sulikowska A. Konsumpcja antybiotyków a narastanie oporności bakteryjnej. *Nowa Med – Medycyna zakażeń* 1999;1(9):32-4.
2. Hryniewicz W. Postępy w mikrobiologii klinicznej w 2006 roku. *Med Prakt Pediat* 2007;4:90.
3. Betlejewska K, Hryniewicz W. Nowe antybiotyki w leczeniu zakażeń wywołanych przez wielooporne szczepy ziarenkowców Gram-dodatnich. *Nowa Med – Medycyna zakażeń* 1999; 1(9).
4. Manfredi R. Update on the appropriate use of linezolid in clinical practice. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:455-64.
5. Mądry K. Nowe antybiotyki. *Współcz Onkol* 2004;8:52-7.
6. <http://www.rxlist.com/zyvox-drug.htm> (stan z 15.09.2009 r.)
7. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlewski A. *Leki Współczesnej Terapii*, wydanie XIX. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2009.
8. Lin YH, Wu VC, Tsai IJ i wsp. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. *Int J antimicrob agents* 2006;4:345-51.
9. Soriano A, Miro O, Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N Engl J Med* 2005;21:2305-6.
10. Joshi L, Taylor SR, Large O i wsp. A case of optic neuropathy after short-term linezolid use in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Clin Infect Dis* 2009;49:645-6.



11. Bishop E, Melvani S, Howden BP i wsp. Good Clinical Outcomes but High Rates of Adverse Reactions during Linezolid Therapy for Serious Infections: a Proposed Protocol for Monitoring Therapy in Complex Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1599-602.
12. Lawrence L, Danese P, DeVito F i wsp. In Vitro Activities of the Rx-01 Oxazolidinones against Hospital and Community Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1653-62.
13. Jankowski A, Stefanik W. Linezolid – nowy antybiotyk w leczeniu zakażeń wywołanych bakteriami Gram-dodatnimi. *Wiad Lek* 2006; 59:727-31.
14. Arias C, Vallejo M, Reyes J i wsp. Clinical and Microbiological Aspects of Linezolid Resistance Mediated by the cfr Gene Encoding a 23S rRNA Methyltransferase. *J Clin Microbiol* 2008;46:892-6.
15. Toh SM, Xiong L, Arias C i wsp. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid. *Mol Microbiol* 2007; 64:1506-14.
16. Besier S, Ludwig A, Zander J i wsp. Linezolid Resistance in *Staphylococcus aureus*: Gene Dosage Effect, Stability, Fitness Costs, and Cross-Resistances. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1570-2.
17. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cubicin/H-637-PI-pl.pdf> (stan z 13.10.2009 r.).
18. Bamberger D. Bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the potential role of daptomycin. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:675-84.
19. Rose W, Leonard S, Rybak M. Evaluation of Daptomycin Pharmacodynamics and Resistance at Various Dosage Regimens against *Staphylococcus aureus* Isolates with Reduced Susceptibilities to Daptomycin in an In Vitro Pharmacodynamic Model with Simulated Endocardial Vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3061-7.
20. Mascio C, Alder J, Silverman J. Bactericidal Action of Daptomycin against Stationary-Phase and Nondividing *Staphylococcus aureus* Cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4255-60.
21. Friedman L, Alder J, Silverman J. Genetic Changes That Correlate with Reduced Susceptibility to Daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2137-45.
22. Montero C, Stock F, Murray P. Mechanisms of Resistance to Daptomycin in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1167-70.
23. Tiffany J, Yeaman M, Sakoulas G i wsp. Failures in Clinical Treatment of *Staphylococcus aureus* Infection with Daptomycin Are Associated with Alterations in Surface Charge, Membrane Phospholipid Asymmetry, and Drug Binding. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:269-78.
24. Francizek R, Dolna I, Dworniczek E i wsp. Aktywność in vitro tygocykliny wobec izolatów klinicznych bakterii Gram – dodatnich i Gram – ujemnych o różnych fenotypach oporności. *Adv Clin Exp Med* 2008;17:545-51.
25. <http://www.rxlist.com/tygacil-drug.htm> (stan z 12.10.2009 r.).
26. Townsend M, Pound M, Drew R. Tigecycline in the treatment of complicated intra-abdominal and complicated skin and skin structure infections. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:1059-70.
27. Greer N. Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylcycline class of antibiotics. *Bayl Univ Med Cent* 2006;19:155-61.
28. Olson M, Ruzin A, Feyfant E i wsp. Functional, Biophysical, and Structural Bases for Antibacterial Activity of Tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2156-66.
29. McAleese F, Petersen P, Ruzin A i wsp. A Novel MATE Family Efflux Pump Contributes to the Reduced Susceptibility of Laboratory-Derived *Staphylococcus aureus* Mutants to Tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1865-71.
30. Peleg A, Adams J, Paterson D. Tigecycline Efflux as a Mechanism for Nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2065-9.
31. Principe L, D'Arezzo S, Capone A i wsp. In vitro activity of tigecycline in combination with various antimicrobials against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009;8:18.
32. <http://www.rxlist.com/synercid-drug.htm> (stan z 28.08.2009 r.).
33. Donabedian S, Perri M, Vager D i wsp. Quinupristin-Dalfopristin Resistance in *Enterococcus faecium* Isolates from Humans, Farm Animals, and Grocery Store Meat in the United States. *Clin Microbiol* 2006;44:3361-5.
34. Farell D, Morrissey I, Bakker S i wsp. In Vitro Activities of Telithromycin, Linezolid, and Quinupristin-Dalfopristin against *Streptococcus pneumoniae* with Macrolide Resistance Due to Ribosomal Mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3169-71.
35. Korczynska M, Mukhtar T, Wright G i wsp. Structural basis for streptogramin B resistance in *Staphylococcus aureus* by virginiamycin B lyase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:10388-93.
36. Smith L, Mankin A. Transcriptional and Translational Control of the mlr Operon, Which Confers Resistance to Seven Classes of Protein Synthesis Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1703-12.
37. Sader H, Watters A, Fritsche T i wsp. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). *BMC Infect Dis* 2007;7:29.
38. Raad I, Hanna H, Jiang Y i wsp. Comparative Activities of Daptomycin, Linezolid, and Tigecycline against Catheter-Related Methicillin-Resistant *Staphylococcus Bacteremic* Isolates Embedded in Biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1656-60.
39. Rose W, Leonard S, Sakoulas G. i wsp. Daptomycin Activity against *Staphylococcus aureus* following Vancomycin Exposure in an In Vitro Pharmacodynamic Model with Simulated Endocardial Vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:831-6.