

W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości wewnątrzszpitalnych zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi, w tym gronkowców złocistych metycylinyopornych – MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*) oraz enterokoków opornych na wankomycynę – VRE (Vancomycin Resistant *Enterococcus*). Szczególnie trudnym problemem klinicznym są coraz częstsze zakażenia enterokokami, które wykazują oporność wrodzoną lub duże zdolności do nabywania oporności na wiele antybiotyków, w tym na glikopeptydy. Dwa nowe antybiotyki aktywne wobec bakterii Gram-dodatnich to wprowadzone niedawno do leczenia: w 1999 r. quinopristin/dalfopristin i w 2000 r. linezolid. Linezolid jest lekiem skutecznym wobec gronkowców, paciorkowców i enterokoków. Jest to lek dość dobrze tolerowany, który można podawać również w postaci doustnej. Jak dotąd oporność na linezolid jest rzadka. W niektórych przypadkach poważnych zakażeń (zwłaszcza *Enterococcus faecium* i *Enterococcus faecalis*) stanowi on jedyną skuteczną opcję leczniczą. Synercid (quinopristin/dalfopristin) ma podobny zakres działania do linezolidu, jednak jest nieaktywny wobec *E. faecalis*. W pracy przedstawiono też krótki przegląd innych nowych antybiotyków, których status w leczeniu nie został jeszcze określony. Daptomycyna jest lekiem aktywnym wobec bakterii Gram-dodatnich, w tym również opornych na inne antybiotyki. Tigilicylina to tetracyklina III generacji działająca na bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne oraz beztlenowe. Faropenem to lek doustny o zakresie działania porównywalnym do karbapenemów. Cefpirom to cefalosporyna IV generacji aktywna wobec bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich. Levofloxacyna to chinolon III generacji, działający na bakterie zarówno Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne, a maxifloxacyna to chinolon IV generacji, działający przede wszystkim na bakterie Gram-dodatnie.

**Słowa kluczowe:** zakażenia bakteriami gram-dodatnimi, linezolid, chinupristyna/dalfopristyna.

# Nowe antybiotyki

## *New antimicrobials*

Krzysztof Mądry

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Warszawie

### WPROWADZENIE

W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości zakażeń wewnątrzszpitalnych bakteriami Gram-dodatnimi. Dla przykładu, w Stanach Zjednoczonych gronkowce koagulazoujemne, *S. aureus* i enterokoki są obecnie trzema najczęstszymi przyczynami bakteriemii wewnątrzszpitalnych. Rosnąca częstość występowania Gram-dodatnich zakażeń stwarza nowe wyzwania terapeutyczne. Przed wieloma laty pojawiły się gronkowce odporne na metycylinę (MRSA – *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*), które charakteryzują się opornością na wszystkie antybiotyki  $\beta$ -laktamowe. W następnych latach pojawiły się enterokoki, a także pneumokoki odporne na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe. W 1987 r. w Wielkiej Brytanii zidentyfikowano pierwszy szczep enterokoka opornego na wankomycynę – VRE (*Vancomycin Resistant Enterococcus*), od tego czasu VRE szybko rozprzestrzenił się w wielu szpitalach Europy i Stanów Zjednoczonych. W 2002 r. wyizolowano również gronkowca złocistego opornego na wankomycynę [1]. W ostatnich latach wprowadzono do leczenia dwa nowe leki działające na bakterie Gram-dodatnie: quinopristin-dalfopristin zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w 1999 r. i linezolid zarejestrowany w 2000 r. (w Polsce leki te są również zarejestrowane). W związku z faktem, że coraz poważniejszym problemem klinicznym (ze względu na wzrost częstości zakażeń i narastanie oporności) są enterokoki, najpierw scharakteryzuję krótko tę grupę, po-

tem nieco szerzej omówię właściwości linezolidu oraz quinopristin/dalfopristyny. W dalszej części artykułu krótko przedstawię również inne nowe antybiotyki.

### ENTEROKOKI

Rodzaj *Enterococcus* został wyodrębniony z rodzaju *Streptococcus* w 1984 r. Był on wówczas uznawany jako względnie nieszkodliwy składnik fizjologicznej flory jelitowej. Jedynie w rzadkich przypadkach powodował poważne zakażenia, np. urosepsę czy zapalenie wsierdza. Szczególnie często do zakażenia enterokokami dochodzi na oddziałach, gdzie leczeni są pacjenci na choroby rozrostowe szpiku, choć nie są one najczęstszą przyczyną zakażeń wewnątrzszpitalnych (najczęstsze są infekcje gronkowcowe). Enterokoki są bardzo odporne na środki dezynfekcyjne, co stwarza duże trudności w usuwaniu tych drobnoustrojów z narzędzi medycznych i pomieszczeń szpitalnych [2]. Jak się jednak wydaje, wzrost liczby zakażeń enterokokami jest bardziej związany z dużymi zdolnościami drobnoustrojów na ekspozycję na antybiotyki. Niektóre enterokoki cechuje naturalna oporność na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, dotyczy to zwłaszcza *Enterococcus faecium*, ponadto wykazują one duże zdolności nabywania oporności na wiele antybiotyków, w tym również na glikopeptydy. Zidentyfikowano 5 genów oporności na wankomycynę, z których najczęstszymi są Van A i Van B. Mogą być one przekazywane z jednej bakterii na drugą, również między gatunkami. Stwarza

In the last years the incidence of nosocomial Gram-positive bacterial infections has continued to increase, including infections caused by MRSA (Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus) and VRE (Vancomycin Resistant Enterococcus). Enterococcal infections are an especially difficult clinical problem. Enterococcus have either congenital or quickly increasing acquired resistance also against glycopeptides. Two new antimicrobials active against Gram-positive bacteria have been lately introduced: in 1999, quinupristin/dalfopristin and in 2000, linezolid. Linezolid demonstrates its activity most of all against staphylococci, enterococci and streptococci. Resistance to linezolid is rare. This drug is well tolerated and may be administered orally. In some severe enterococcal infections (especially *E. faecium* and *faecalis*) linezolid is the only effective antibiotic. Synercid (quinupristin/dalfopristin) activity is similar to that of linezolid, but it is inactive against *Enterococcus faecalis*. This article also presents a short review of other new antibiotics. Their clinical status is not defined yet. Daptomycin is active against Gram-positive pathogens, including those resistant to other antibiotics. Tigilicycline is the third generation of tetracyclines which is active against Gram-positive, Gram-negative and anaerobic bacteria. Faropenem is an orally given antibiotic the activity of which is comparable to that of carbapenems. Cefpirome is the fourth generation of cephalosporins active against both Gram-positive and Gram-negative pathogens. Levofloxacin is the third generation of chinolones the activity spectrum of which comprises Gram-positive and Gram-negative pathogens and moxifloxacin is the fourth generation of chinolones active against Gram-positive organisms.

Key words: Gram-positive infections, linezolid, quinupristin/dalfopristin.

to, niestety, możliwość przeniesienia oporności z VRE na MRSA [3, 4]. Rozwojowi VRE szczególnie sprzyja stosowanie na szeroką skalę antybiotyków o szerokim zakresie działania, niedziałających na enterokoki. Udokumentowano, że zmniejszenie częstości stosowania cefalosporyny III generacji – ceftazidimu, prowadziło do znacznego ograniczenia ryzyka zakażenia VRE [5].

## LINEZOLID

Linezolid jest lekiem należącym do grupy oksazolidinonów. Jest to nowa grupa antybiotyków, stosowanych przede wszystkim w zakażeniach bakteriami Gram-dodatnimi. Jedynym lekiem z tej grupy dopuszczonym do obrotu jest linezolid, inne, jak np. eperezolid czy substancje opatrzone tylko kryptonimami znajdują się jeszcze w fazie badań klinicznych. Linezolid hamuje syntezę białka w fazie inicjacji, w przeciwieństwie do innych antybiotyków hamujących syntezę białka na etapie wydłużania łańcucha polipeptydowego. Prawdopodobnie dlatego jak dotąd nie wykazano oporności krzyżowej między linezolidem a innymi antybiotykami. Wykazano, że linezolid hamuje ekspresję czynników wirulencji wytwarzanych przez *S. aureus* (alfa-hemolizyny i koagulazy) oraz *Streptococcus pyogenes* (streptolizyna o i DNA-aza).

Linezolid działa głównie na bakterie Gram-dodatnie: *S. aureus* (metycylinowrażliwy, jak i metacylinooporny), *S. epidermidis* i gronkowce koagulazoujemne. Warto dodać, że szczepy MRSA średnio odporne na wankomycynę (VISA – *termed Vancomycin-Intermediate S. Aureus*) w tym również odporne na tejkoplanię GISA (*Glycopeptide – Intermediate S. Aureus*) są jednak wrażliwe na linezolid [6]. Leach i wsp. przeprowadzili badanie porównujące skuteczność stosowania wankomycyny i linezolidu u pacjentów z zakażeniem *S. species* opornych na metacylinę. Efekty leczenia w obydwu badanych grupach były porównywalne. Poprawę kliniczną w I grupie (osoby otrzymujące wankomycynę) uzyskało 87 proc. osób, a w II grupie (osoby otrzymujące linezolid) u 94,2

proc. pacjentów. Po 7 dniach hospitalizacji zostało wypisanych do domu 30 proc. pacjentów otrzymujących linezolid i 20 proc. pacjentów otrzymujących wankomycynę. Jednak liczba osób wypisanych po 14, 21 i 28 dniach w obydwu badanych grupach była taka sama [7]. W innym badaniu porównywano skuteczność leczenia linezolidem z leczeniem wankomycyną u chorych na wewnątrzszpitalne zapalenie płuc spowodowane MRSA. Zarówno wyniki całkowitego przeżycia – 80 proc., jak odsetek wyleczeń – 59 proc. były lepsze w grupie osób otrzymujących linezolid niż w grupie pacjentów otrzymujących wankomycynę, w której wynosiły odpowiednio 63,5 proc. oraz 35,5 proc. (były to różnice istotne statystycznie) [8].

Linezolid działa na enterokoki: *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. avium*, *E. raffinosus*, *E. gallinarium*, *E. casseliflavus*, w tym odporne na wankomycynę – niezależnie od obecności genów VanA i VanB (dotyczy to głównie *E. faecium*) i odporne na quinopristin/dalfopristin (dotyczy to głównie *E. faecalis*). Odsetek wyleczeń u osób z zakażeniem enterokokami (*faecium* lub *faecalis*) opornych na wankomycynę wynosi 75–87 proc. [9].

Linezolid jest skuteczny w zakażeniach wywołanych przez paciorkowce: *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes* oraz paciorkowce  $\beta$ -hemolizujące (w równym stopniu na penicylinooporne, jak i na penicylinowrażliwe). Skuteczność leczenia zapalenia płuc wywołanego *S. pneumoniae* była wysoka i porównywalna do wyników leczenia cefalosporynami III generacji w skojarzeniu z chinolonami. W badaniu Cammarata i wsp. wśród 53 pacjentów chorych na szpitalne zapalenie płuc, u których stwierdzono bakterie *S. pneumoniae* linezolid był skuteczniejszy (93,3 proc. poprawy klinicznej) niż cefalosporyny (69,2 proc. poprawy klinicznej), była to różnica istotna statystycznie [10].

Wśród innych bakterii Gram-dodatnich wrażliwych na linezolid należy wymienić: *Bacillus sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Listeria monocytogenes*,

*Mycobacterium tuberculosis* i *Rhodococcus sp.* Linezolid działa również na bakterie beztlenowe, takie jak: *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptostreptococcus sp.*, *Bacteroides fragilis* i *Fusobacterium nucleatum*. Niewiele bakterii Gram-ujemnych jest wrażliwych na linezolid, a jeśli nawet są, to w umiarkowanym stopniu, dotyczy to: *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Całkowicie odporne są *Enterobacteriaceae*. Linezolid wykazuje umiarkowaną skuteczność wobec *Legionelli*, *Chlamydii* i *Mykoplazm*.

Linezolid można stosować dożylnie lub doustnie. Wchłania się niemal w 100 proc. z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenia w osoczu po podaniu doustnym uzyskuje się już po 1,5 godz., a po podaniu dożylnym po 0,5 godz. [11]. Lek ten wiąże się z białkami w 30 proc., jego objętość dystrybucji wynosi 40–60 l, co może sugerować jego równomierne rozmieszczenie w organizmie. Wykazano, że linezolid dobrze penetruje do tkanki płucnej [12]. Opisywano przypadki eradykacji enterokoków z płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [13]. Linezolid metabolizowany jest w wątrobie do nieaktywnych metabolitów (bez udziału cytochromu P450). Około 30 proc. dawki w postaci niezmienionej wydalanych jest z moczem. Okres półtrwania wynosi ok. 5 godz. Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 600 mg co 12 godz. Wiek nie wpływa w sposób istotny na farmakodynamikę leku. U osób po 70. roku życia dawka nie musi być modyfikowana. U dzieci okres półtrwania jest nieco krótszy i wynosi ok. 3 godz., zalecaną dawkę 10 mg/kg proponuje się podawać co 8–12 godz. Przy zmianie sposobu podawania z dożylnego na doustny nie trzeba modyfikować dawki. Zalecany czas leczenia w przypadku zakażenia VRE wynosi 14–28 dni, u pacjentów z MRSA 7–28 dni, u pacjentów z zapaleniem płuc lub zakażeniem skóry i tkanek miękkich 10–14 dni. Przy stosowaniu niższych dawek, np. 2 razy 200 mg występu-

je ryzyko rozwinięcia oporności. Wśród 24 badanych ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 40–79 ml/min) nie zaobserwowano efektu nefrotoksycznego, podobnie jak nie zaobserwowano efektu hepatotoksycznego u osób z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby. U pacjentów przewlekłe dializowanych klirens linezolidu wzrasta o 80 proc. w porównaniu z osobami niedializowanymi. Sugeruje się więc podawanie linezolidu bezpośrednio po zakończeniu hemodializy lub podanie dodatkowej dawki 200 mg w momencie zakończenia dializ [14]. Linezolid powinien być podawany we wlewie 30–120 min. Doustnie może być podawany w postaci tabletek lub granulatu. Lek można przyjmować niezależnie od posiłków (jedynym ograniczeniem jest zmniejszenie w diecie zawartości tyraminy, ze względu na działanie adrenergiczne i serotonergiczne).

Linezolid jest lekiem dość dobrze tolerowanym. Jego najczęstsze działania niepożądane to: biegunka (ok. 8 proc.), bóle głowy (6,5 proc.), mdłości (6,2 proc.) i wymioty (3,7 proc.). Małopłytkowość, liczba płytek poniżej 75 proc. dolnej granicy normy występuje u 2,4 proc. pacjentów. Do małopłytkowości może dochodzić gdy lek stosowany jest dłużej niż 14 dni. Po odstawieniu leku liczba płytek najczęściej normalizuje się. Biorąc pod uwagę, że po linezolidzie może dojść do niedokrwistości i leukopenii (znacznie rzadziej jednak niż małopłytkowości) bierze się pod uwagę przejściową hipoplazję szpiku. Niektórzy badacze sugerują również immunizacyjny charakter małopłytkowości (w szpiku kostnym stwierdzano obecność prawidłowych megakariocytów oraz wzrost liczby płytek po leczeniu immunoglobulinami) [15]. Warto jednak dodać, że częstość występowania małopłytkowości po linezolidzie jest porównywalna do częstości występowania małopłytkowości indukowanej stosowaniem wancomycyny [16]. Linezolid jest słabym inhibitorem monoaminoooksydazy, dlatego może nasilić działanie leków adrenergicznych i serotonergicznymi,

np. podawany z aminami sympatykomimetycznymi może prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego. Jednak jak dotąd nie obserwowano poważniejszych następstw tych interakcji. Opisywano przypadki pobudzenia, gorączki lub tachykardii u osób przyjmujących jednocześnie z linezolidem selektywne inhibitory zwrotnego wchłaniania serotoniny [17].

Oporność na linezolid zdarza się rzadko, ale izolowano już szczepy gronkowców i enterokoków (zwłaszcza *E. faecium*) opornych na linezolid. W Polsce do 2000 r. (przed wprowadzeniem linezolidu do obrotu) nie zidentyfikowano ani jednego szczepu opornego. Do września 2003 r. zidentyfikowano w Polsce pojedyncze przypadki opornych na omawiany lek enterokoków (zazwyczaj w posiewach kału) – dane nie są jeszcze opracowane. W 2002 r. w Wielkiej Brytanii wyizolowano 3 pierwsze szczepy opornych na linezolid enterokoków (*E. faecium* i 1 *E. faecalis*) pierwotnie wrażliwych [18]. Podobne doniesienia pochodzą ze szpitali w Stanach Zjednoczonych [19].

Amerykańska Agencja Żywności i Leków uznała następujące wskazania do stosowania linezolidu: wewnątrzszpitalne zapalenie płuc wywołane przez *S. aureus* (w tym MRSA) oraz penicylinowrażliwe *S. pneumoniae*, infekcje VRE oraz zakażenia skóry i tkanek miękkich powodowanych przez gronkowce (w tym MRSA) i paciorkowce.

## STREPTOGRAMINY

Antybiotyki z grupy streptograminy zostały odkryte 40 lat temu. Dopiero jednak w ostatnich latach nabrały znaczenia w praktyce klinicznej, głównie za sprawą stworzenia preparatu składającego się z dwóch synergistycznie działających antybiotyków streptograminowych – chinupristyny i dalfopristyny pod nazwą synercid. Lek ten hamuje syntezę białka w fazie wydłużania łańcucha polipeptydowego, a synergizm jego składników polega na tym, że dalfopristyna zmienia konformację bakteryjnego rybosomu, zwiększając je-

go powinowactwo do chinupristyny [20]. Pomimo iż obydwa przedstawione składniki działają bakteriostatycznie, efekt ich wspólnego działania jest często bakteriobójczy. Lek może być aktywny, nawet jeśli bakteria jest oporna na jeden z jego składników [21].

Synercid jest aktywny przede wszystkim wobec gronkowców: *S. aureus* (w tym MRSA) oraz gronkowców koagulazoujemnych (w tym metycylinoopornych). Skuteczność synercidu w wewnątrzszpitalnym zapaleniu płuc wywołanym przez gronkowce jest porównywalna do skuteczności wankomycyny. W przypadku gronkowców metycylinowrażliwych odpowiedź kliniczną obserwowano u 66,7 proc. osób po zastosowaniu synercidu i 58,1 proc. po zastosowaniu wankomycyny. Niższy odsetek odpowiedzi klinicznych obserwowano w przypadku infekcji MRSA, wynosił on odpowiednio: 30,9 proc. i 44,4 proc. [22]. Synercid działa na paciorkowce: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae* i paciorkowce zieleniejące. *E. faecium* (w tym VRE) jest wrażliwy wobec streptogramin, w przeciwieństwie do *E. faecalis*, który wykazuje naturalną oporność. Odsetek wyleczeń (odpowiedź kliniczna i mikrobiologiczna) w przypadku VRE wynosi średnio 65 proc. [23]. W Stanach Zjednoczonych jako główne wskazania do stosowania chinupristyny/dalfopristyny uznaje się poważne infekcje VRE oraz powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich powodowane przez paciorkowce z grupy A oraz gronkowca złocistego metycylinowrażliwego. Niektórzy autorzy uznają również za wskazanie wewnątrzszpitalne zapalenie płuc.

Synercid podaje się dożylnie w 5 proc. glukozie w dawce 7,5 mg/kg co 8 godz. przez 7–10 dni. Synercid rozkładany jest do kilku metabolitów. Tylko 2 proc. dalfopristyny i 5 proc. chinupristyny ulega wydaleniu z moczem w niezmięnionej postaci. Okres półtrwania leku wynosi 0,5–1 godz. Chinupristyna/dalfopristyna powoduje stosunkowo dużo działań niepożądanych. U ok. 18 proc.

pacjentów dochodzi z tego powodu do przerwania leczenia. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest odczyn w miejscu wstrzyknięcia leku. Częstość reakcji żylnych po jednorazowym wlewie wynosi ok. 50 proc. Bóle mięśni i/lub bóle stawów występują u ok. 7–10 proc. pacjentów, hiperbilirubinemię (5 razy powyżej normy) obserwowano u 5,5 proc. pacjentów. Do innych działań niepożądanych należą nudności, wymioty, jednak nie stanowią one istotnego problemu klinicznego. Opisywano też przypadki hiponatremii i niedokrwistości [24]. Cinupristyna/dalfopristyna jest inhibitorem cytochromu P 450 (3A4), w konsekwencji może on hamować metabolizm wielu leków (np. midazolamu, cyklosporyny).

Oporność gronkowców jest stosunkowo niewielka i dotyczy przede wszystkim gronkowców koagulazoujemnych. W pracy John MA i wsp. przedstawili wyniki lekowrażliwości 658 szczepów gronkowców koagulazoujemnych, oporność na chinupristynę/dalfopristynę wystąpiła u 15 pacjentów – 2,3 proc. przypadków [25]. Zaobserwowano, że jeśli szczepy gronkowców wrażliwe były na linkomycynę pozostawały wrażliwe również na synercid, który działał wówczas bakteriobójczo. W przypadku szczepów o tzw. oporności MLSB (*Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B resistant*) synercid działał bakteriostatycznie [26]. Oporność typu MLSB może być konstytutywna dla danego szczepu lub wyindukowana. Oporność indukowana dotyczy najczęściej paciorkowców i enterokoków. Oporność na *E. faecium* wynosi 0,2–13,2 proc. Oporność paciorkowców jest bardzo niska i wynosi <1 proc. przypadków [27]. Poznano jak dotychczas kilka mechanizmów oporności na chinupristynę/dalfopristynę, dochodzi m.in. do usuwania antybiotyku z komórki bakteryjnej oraz enzymatycznego rozkładu antybiotyku.

## INNE ANTYBIOTYKI

### Daptomycyna

Daptomycyna jest przedstawicielem nowej grupy antybiotyków lipo-

peptydowych. Jest ona aktywna wobec bakterii Gram-dodatnich, w tym opornych na inne stosowane antybiotyki, tj. MRSA, VRE oraz gronkowce złociste oporne na glikopeptydy. Lek działa bakteriobójczo, uszkodzając ścianę komórkową. W Polsce nie jest jeszcze stosowany. We wrześniu 2003 r. w Stanach Zjednoczonych zaaprobowano jako wskazanie ciężkie zakażenia skóry i tkanek miękkich [28]. Jest zbyt wcześnie na ustalenie jego pozycji w leczeniu zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi (większość informacji o skuteczności pochodzi z badań *in vitro*), ale może on być bardzo cennym lekiem, zwłaszcza że pojawia się oporność na linezolid i synercid.

### Tigilicycline (GAR-936)

Tigilicycline jest to lek należący do grupy glicycyklin (III generacja tetracyklin). Jest on obecnie w fazie badań klinicznych. Wiadomo, że jest aktywny wobec MRSA, VRE, streptokoków opornych na penicyliny, bakterii Gram-ujemnych oraz bakterii beztlenowych opornych na inne tetracykliny. Jego status w lecznictwie będzie zależał od stopnia narastania oporności [29].

### Faropenem

Faropenem to lek doustny, należący do klasy penemów, będących strukturalną hybrydą penicyliny i cefalosporyny. Znajduje się w fazie badań klinicznych. Jest aktywny wobec szerokiego zakresu bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych i beztlenowych. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań porównujących skuteczność faropenemu w zestawieniu z cefalosporynami i karbapenemami [30].

### Cefpirome

Cefpirome to cefalosporyna IV generacji, aktywna zarówno wobec bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych. Jest bardziej skuteczny wobec bakterii z rodzaju *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*) i bakterii Gram-dodatnich (gronkowce, enterokoki) niż cefalosporyny III gene-

racji. Wykazuje porównywalną skuteczność wobec *Pseudomonas aeruginosa* jak ceftazidim [31]. W terapii empirycznej posocznicy jego skuteczność porównywalna jest do Tazocinu [32]. Dodatkową zaletą cefpiromu jest dobra penetracja do tkanek miękkich.

### Chinolony III i IV generacji

W Polsce dostępny jest jeden chinolon III generacji – lewofloksacyna (jest on aktywną postacią ofloksacyliny – chinolonu II generacji). Jest on aktywny wobec bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich. Jednak jego aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich jest tylko nieznacznie wyższa od ofloksacyliny. Do wskazań do stosowania lewofloksacyliny zalicza się: zewnątrzszpitalne zapalenia płuc, zaostření przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, ostre zapalenia zatok obocznych nosa oraz zakażenia skóry i tkanek miękkich. Porównywano skuteczność lewofloksacyliny ze skutecznością kotrymoksazolu lub efektu *placebo* w terapii empirycznej chorych z neutropenią. Częstość występowania infekcji była statystycznie niższa w grupie chorych otrzymujących lewofloksacynę [33].

Jedynym chinolonem IV generacji zarejestrowanym w Polsce jest moksifloksacyna (Avelox). Jest to lek o najwyższej aktywności przeciwbakteryjnej spośród stosowanych chinolonów. Jest aktywny wobec bakterii Gram-dodatnich, w tym MRSA i *E. faecalis*, pneumokoków opornych na ciprofloksacynę oraz atypowych drobnoustrojów oddechowych. Zaletą obu przedstawionych chinolonów jest to, że nie są metabolizowane w wątrobie przez enzym cytochromu P-450. Tak więc nie podwyższają stężeń innych leków, będących substratami tych enzymów, np. leków przeciwdepresyjnych i metyloksantyn. Ze względu na szybko narastającą oporność bakterii na chinolony II generacji zastosowanie chinolonów III i IV generacji musi być bardzo ostrożne.

### PODSUMOWANIE

W związku z narastającą opornością na wankomycynę oraz wzrostem

częstości infekcji enterokokowych, zarówno streptograminy, jak i oksazolidynony jawią się jako szczególnie cenne grupy leków. Każda z nich ma wady i zalety. Stosunkowo duża liczba działań niepożądanych (zwłaszcza bóle kostno-mięśniowe, wymagające redukcji dawki antybiotyku lub stosowania leków przeciwbólowych), ryzyko indukowania oporności (dotyczy to zwłaszcza enterokoków), niemal całkowita naturalna oporność na *E. faecalis* to wady synergisty. W związku z tym lek ten nadaje się do stosowania jedynie w wąskiej grupie chorych, którzy nie mogą być leczeni za pomocą innych leków przeciwbakteryjnych (m.in. w przypadkach szczepów VRE lub MRSA opornych na linezolid). Do wad linezolidu zaliczyć można pojawienie się oporności na ten antybiotyk oraz ryzyko wystąpienia wtórnej mielosupresji (choć nie częstsze niż po zastosowaniu wankomycyny). Porównując obydwa przedstawione leki wydaje się, że linezolid ma przewagę nad synergistą: ma większy zakres działania (jest skuteczny również wobec *E. faecalis*), rzadziej występują działania niepożądane oraz można go podawać doustnie, co oprócz zwiększenia komfortu pacjenta obniża koszty terapii. Inne nowe antybiotyki nie mają jeszcze określonej pozycji w leczeniu.

### PIŚMIENNICTWO

- Centers for disease Control and Prevention. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin – United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 565-7.
- Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 428-42.
- Wood AJ. Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections. New England J Med 2000; 342: 710-21.
- Nobel WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistant genes from Enterococcus Faecalis NCTC 12201 to Staphylococcus aureus. FEMS Microbiol Lett 1992; 72 (2): 195-8.
- Bradley SJ, Wilson ALT, Allen MC, et al. The control of hyperendemic

- glycopeptide-resistant *Anterococcus* spp. On a haematology unit by changing antibiotic usage. J Antimicrob Chemother 1999; 28: 261-6.
- Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, et al. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid and quinopristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1062-6.
- Leach TS, Kaja RW, Eckert SM, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections: results of a randomized phase III trial (abstract). Invest Med 1998; 46: 276A.
- Wunderink R, Rello J, Cammarata K, Vcroos-Dobrerera R, Kollef M. Linezolid vs Vancomycin Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumoniae. CHEST 2003; 124 (5): 1789-97.
- Pharmacia and Upjohn Company: Linezolid for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections: a double-blind trial comparing 600 mg linezolid every 12 hours with 200 mg linezolid every 12 hours (Data on file Kalamazoo, MI, 1999).
- Cammarata SK, Hemsall KA, Timm JA, et al. Linezolid is superior to cephalosporins in treatment of patients with bacteremic Streptococcus pneumoniae community-acquired pneumonia (abstract). Am J Resp Care Med 2000; 161 Pt 2 suppl. A654.
- Stalker DJ, Wajszczuk CP, Batts DH. Linezolid safety, tolerance and pharmacokinetics following oral dosing twice daily for 14.5 days (abstract). 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997; 28, Toronto 23.
- Conte Jr JE, Golden JA, Kipps JE, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid (abstract). 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000 Sep; 17-20: Toronto 21.
- Hachem R, Afif C, Gokaslan Z, Raad I. Successful treatment of vancomycin-resistant Enterococcus meningitis with linezolid. Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2001; 20: 432-4.
- Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with varying degrees of renal function and on dialysis (abstract). Invest Med 1998; 46: 276A.
- Bernstein WB, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. Annals of Pharmacotherapy 2003; 37 (4): 517-20.
- Nasraway S, Shorr A, Kuter D, Grady N, Le V, Cammarata S. Linezolid does

- not increase the risk of thrombocytopenia in patients with nosocomial pneumonia: comparative analysis of linezolid and vancomycin use. *Clin Infect Dis* 2003; 23: 1609-16.
17. Wigen CL, Goetz MB. Serotonin syndrome and linezolid. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1651-2.
  18. Auckland C, Teare L, et al. Linezolid-resistant enterococci: report of the first isolates in the United Kingdom. *J of Antimicrob Chem* 2002; 50 (5): 743-6.
  19. Rahim S, Pillai SK, Gold HS, Venketaraman L, Inglima K, Press RA. Linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection in patients without prior exposure to linezolid. *Clinical Infectious Disease* 2003; 36 (11): E146-8.
  20. Cocito C, et al. Inhibition of protein synthesis by streptogramins and related antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (Suppl) 1: 7-13.
  21. Eliopoulos G. Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion. *CI Inf Disease* 2003; 36: 473-81.
  22. Fagon JY, Patrick H, Haas DW, et al. Treatment of Gram-positive nosocomial pneumonia, prospective randomized comparison of quinupristin, dalfopristin versus vancomycin. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161: 753-62.
  23. Winston DJ, Emmanouilides C, Kroeber A, et al. Quinupristin/dalfopristin therapy for infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 790-7.
  24. Lounay O, Chemlal K, et al. Severe reversible reticulocytopenic anemia associated with quinupristin/dalfopristin RP59500 therapy. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 156.
  25. Iohn MA, Petch C, Hussain Z. In vitro activity of quinupristin/dalfopristin, linezolid, telithromycin and comparator antimicrobial agents against 13 species of coagulase-negative staphylococci. *J of Antimicrob Chem* 2002; 50 (6): 933-8.
  26. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Bactericidal activity of quinupristin/dalfopristin against *Staphylococcus aureus*: clindamycin susceptibility as a surrogate indicator. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2880-2.
  27. Jones RN, Ballou CH, Biedenbach DJ, et al. Antimicrobial activity of quinupristin/dalfopristin (RP 59500, Synercid) tested against over 28 000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada. *Diagn Microbiol INFECT Dis* 1998; 31: 437-51.
  28. Tedesco KL, Rybak MJ. Daptomycin. *Pharmacotherapy* 2004; 24 (1): 41-57.
  29. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT. In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycolylglycylamine, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936). *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43 (4): 738-44.
  30. Dalhoff A, Nasu T, Okamoto K. Betalactamase stability of faropenem. *Chemotherapy* 2003; 49 (5): 229-36.
  31. Hafeez S, Izhar M, Ahmed A, Zafar A, Naeem M. In-vitro antimicrobial activity of Cefpirome: a new fourth generation cephalosporin against clinically significant bacteria. *J Pak Med Assoc* 2000; 50 (8): 250-2.
  32. Bauduer F, Cousin T, Boulat O, et al. A randomized prospective multicentre trial of cefpirome versus piperacillin-tazobactam in febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma* 2001; 42 (3): 379-86.
  33. Escudero G, Martin G, Garrido G, et al. A prospective, controlled, non randomized study of three cohorts to test the effectiveness of two antibiotics levofloxacin and cotrimoxazol on antibacterial prophylaxis in neutropenic patients. *Med Clin (Barc)* 2003; 120 (9): 321-5.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Krzysztof Mądry  
Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Akademia Medyczna  
SP CSK  
ul. Banacha 1a  
02-097 Warszawa