

Новітні класи антибіотиків. Черговий раунд боротьби з мікроорганізмами, або за ким залишиться останнє слово

Д.В. САМАРІН, д. мед. н., доцент

/Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ/

Резюме

Новейшие классы антибиотиков. Очередной раунд борьбы с микроорганизмами, или за кем останется последнее слово

Д.В. Самарин

Приведен обзор новых классов антибактериальных препаратов, использование которых началось в течение последних лет.

Ключевые слова: антибиотики, использование, новые классы

Summary

The Newest Classes of Antibiotics. One More Round in the Fight with Microorganisms: who will Gain the Victory?

D.V. Samarin

In review described new classes of antibiotics, use of which has begun in recent years.

Key words: antibiotics, use, new classes

Існування сучасної медицини неможливе без використання антибіотиків. Однак, користь від застосування цих препаратів та власне і доцільність їхнього використання безпосередньо залежать від того, чи чутливі до них патогенні бактерії. Широке використання антибактеріальної терапії призводить до селекції резистентних штамів мікроорганізмів у межах одного виду, також, в результаті міжвидової конкуренції стійкіші роди та види збудників витісняють мікроорганізми, чутливі до антибактеріальної терапії. При цьому медицина, зокрема лікарі, виступають у ролі дбайливих селекціонерів, що плекають резистентні штамми, котрі в кінцевому результаті зводять їхніх пацієнтів у могилу. Поява та поширення генів, що кодуєть справжніх руйнівників антибіотиків – бета-лактамаз розширеного спектру дії (метало-беталактамаз) може взагалі викреслити з вжитку більшість сучасних класів антибактеріальних препаратів [1].

Для того, щоб практична медицина не залишилася обеззброєною, фармацевтична індустрія намагається наздогнати мінливий світ мікроорганізмів, створюючи нові антибіотики, а інколи навіть класи препаратів. Поява нових класів антибіотиків, що мають принципово нові механізми дії дозволяє впливати на резистентні штамми збудників. Представлено огляд новітніх класів антибіотиків, що з'явилися останнім часом в економічно розвинених країнах. Деякі з них, такі як цефтобіпрол, телітромідин, даптоміцин, колістеметат натрію вже доступні в Україні, можна сподіватися що й інші препарати з'являться впродовж найближчого часу.

Цефалоспорины V покоління

Цефтобіпрол (Ceftobiprole). Цефтобіпрол є першим цефалоспорином V покоління. Він здатен зв'язуватися й інактивувати різноманітні пеніцилін-зв'язуючі білки (ПЗБ) як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, в тому числі ПЗБ 2а метицилін-резистентного золотистого стафілококу [3]. Цефтобіпрол стійкий до впливу стафілокової бета-лактамази [1]. На відміну від попередніх поколінь цефалоспоринів цей препарат є ефективним

щодо MRSA, пеніцилінрезистентного пневмококу, синьогнійної палички, ентерококів [2, 3, 4]. Показано, що монотерапія цефтобіпролом, зонайменше не поступається комбінації ванкоміцину + цефтазидим для лікування ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин. Перевагою цього препарату є те, що він може використовуватися як перорально, так парентерально.

Цефтаролін (Ceftaroline). Цефтаролін є ще одним новітнім представником групи цефалоспоринів [5]. Особливостями спектру активності препарату є його вплив на MRSA, штамми золотистого стафілококу з проміжною чутливістю до ванкоміцину, *S. pneumoniae* в тому числі штамми, резистентні до пеніцилінів [6], однак цефтаролін не має істотної активності проти *P. aeruginosa*. В клінічних дослідженнях II фази у пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин він продемонстрував ефективність аналогічну комбінації ванкоміцину + азтреонам [7].

Нові глікопептиди

Телаванцин (Telavancin). Телаванцин є ліпоглікопептидним аналогом ванкоміцину. Він має проміжну хімічну будову між глікопептидами та ліпопептидними сполуками. Він має виражену активність щодо MRSA, пеніцилін-резистентного пневмококу, чутливих до ванкоміцину ентерококів [19, 8].

Дальбаванцин (Dalbavancin). Дальбаванцин є глікопептидом другого покоління. Цей препарат має унікальний фармакокінетичний профіль, котрий дозволяє його використовувати один раз на тиждень [5]. Дальбаванцин має виражену активність щодо MRSA, *S. pyogenes* та *S. pneumoniae*, а також щодо ентерококів, чутливих до ванкоміцину, однак він не активний щодо ванкоміцин-резистентного ентерококу [8, 9]. При одночасному використанні з ампіциліном він спричинює бактеріцидний синергістичний ефект щодо чутливих до ванкоміцину ентерококів.

Отриванцин (Oritavancin). Отриванцин є похідним ванкоміцину. Спектр дії препарату аналогічний до ванкоміцину, але, мінімально пригнічуючі концентрації для більшості клінічно значущих патогенів

при цьому є істотно нижчими – $<1\text{mg/L}$ [5, 8]. Препарат спричинює швидкий, залежний від концентрації лізис бактерій, має постантибіотичний ефект. В ході досліджень не було виявлено резистентності серед клінічно значущих штамів *S. Aureus*, включаючи штами, що мають помірну резистентність до ванкоміцину, однак штучно було отримано штами ентерококів, що мають знижену чутливість до цього препарату [10].

Ліпопептиди

Даптоміцин (Daptomycin). Даптоміцин є представником нового класу антибіотиків – ліпопептидів. Механізм дії препарату є унікальним, він полягає у кальцій-залежному порушенні трансмембранного потенціалу клітини як у фазі росту, так і в стаціонарній фазі, що веде до втрати клітиною йонів калію, що, в свою чергу, порушує біосинтез ДНК, РНК, білку [5, 19]. Даптоміцин спричинює швидкий бактерицидний ефект щодо грампозитивних збудників. Активність залежить від максимальної концентрації, препарат має виражений постантибіотичний ефект, що дозволяє його застосовувати один раз на добу. Даптоміцин є активним проти *S. aureus*, стрептококів груп А, В, С, G, ентерококів, включаючи штами, резистентні до метициліну, ванкоміцину, лінезоліду.

Кетоліди

Телітроміцин (Telithromycin). Телітроміцин є першим представником кетолідів – новітнього класу напівсинтетичних антибіотиків, отриманих шляхом модифікації еритроміцину. Встановлено, що телітроміцин в 10 разів міцніше зв'язується з рибосомами бактерій, чутливих до еритроміцину. Зберігаючи основні властивості, притаманні макролідам, телітроміцин здатен ефективно впливати на збудники, стійкі до еритроміцину, а в деяких випадках і до інших антибіотиків. Зокрема, він є ефективним щодо *Staphylococcus aureus*, включаючи штами стійкі до метициліну та/або еритроміцину, *Streptococcus pneumoniae* стійкі до пеніциліну, еритроміцину та інших класів антибіотиків, а також щодо продукуючих бета-лактамази *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis* [11, 12, 13].

Гліцилцикліни

Тігециклін (Tigecycline). Тігециклін є похідним міноцикліну, антибіотику з групи тетрациклінів. Завдяки приєднанню N, N-диметилгліциламідної групи в позиції С-9 міноцикліну вдалося отримати препарат, котрий за своїми властивостями істотно перевищує вихідні тетрацикліни [14, 15]. Механізм дії тігецикліну полягає у зворотному зв'язуванні з 30S субодиницею бактеріальної рибосоми, блокуючи зв'язування транспортної РНК з комплексом рибосома-матрична-РНК-білок, тим самим пригнічуючи біосинтез білку.

Тігециклін впливає на резистентні до тетрациклінів штами збудників. Особливе клінічне значення має здатність препарату впливати на *S. aureus* (у т.ч. MRSA, а також резистентні до глікопептидів штами збудника), грампозитивних збудників, включаючи ванкоміцин-резистентні ентерококи *Bacteroides fragilis*. Тігециклін зберігає активність щодо хламідій та мікоплазм, еквівалентну тетрацикліну або перевищує її [5, 16].

Тігециклін використовується для лікування ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин, ускладнених інтраабдомінальних інфекцій, спричинених полірезистентними збудниками.

Стрептогаміни (Синергістини)

Квінупристин/Дальфопристин (Quinupristin/Dalfopristin). Стрептогаміни є групою двокомпонентних препаратів, кожен з котрих складається з поліненасиченого циклічного пептоліду, що називається стрептогаміном А, та циклічного гексадепсипептиду, що отримав назву стрептогаміном В. Найбільше значення з цієї групи має Квінупристин/Дальфопристин, котрий є комбінацією двох напівсинтетичних похідних пристицинаміцину – квінупристину та дальфопристину у співвідношенні 30:70 [17]. Ця комбінація має синергістичний вплив, пригнічуючи біосинтез білку на рибосомах бактерій. Завдяки цьому вона має виражену активність щодо *S. aureus* (в т.ч. MRSA), пневмококів, грампозитивних анаеробів, таких як *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.* та *Peptostreptococcus spp.*, *Enterococcus faecium* як чутливих, так і резистентних до ванкоміцину [18, 19].

Препарати інших класів

Колістин (Colistin). Колістин (Поліміксин Е) було відкрито ще у 1947 році, в середині 50-х років минулого сторіччя він досить широко використовувався в Європі та Японії [20, 21, 22]. Зважаючи на високу частоту та важкість побічних ефектів, пов'язаних із використанням поліміксинів, переважно нефропатії, їхнє застосування було призупинено у середині 80-х років. Поява полірезистентних збудників, перегляд частоти розвитку нефротоксичності знову привернули увагу дослідників до цього класу антибіотиків. Так, сучасні дослідження вказують, що нефротоксичність при використанні колістину зустрічається не частіше ніж при застосуванні аміноглікозидів [23]. Зокрема при використанні препарату в терапевтичних дозах упродовж в середньому трьох тижнів, розвиток уражень нирок спостерігався лише у 8% хворих [24], в більшості з яких вони мали зворотний характер.

Колістин продукується *Bacillus polymyxa var. colistinus*. Препарат випускається у двох формах: колістину сульфат та колістиметат натрію. Колістиметат натрію – це похідне метансульфокислоти колістину [25]. Колістину сульфат застосовується лише місцево, тоді як колістиметат натрію використовується системно. Колістиметат натрію є поверхнево активною сполукою, котра зв'язується із поверхнею цитоплазматичної мембрани бактеріальних клітин змінює їхню структуру, що, в свою чергу, призводить до їхньої загибелі. Бактерицидна дія препарату не залежить від інтенсивності метаболізму бактерій, тому він діє як на клітини, що перебувають у стані активного поділу, так і на клітини, що перебувають у стані спокою.

Спектр дії колістиметату натрію є досить вузьким, так він ефективний щодо *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* та *E. coli*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* [26].

Окрім власне антибактеріальної активності колістин може модулювати інтенсивність синдрому системної запальної відповіді шляхом зв'язування й інактивування ліпополісахариду (ендотоксину), що вивільнюється при руйнуванні грампозитивних мікроорганізмів [27].

Іклаприм (Iclaprim). Іклаприм є синтетичним діамінопіримідіном, аналогом триметоприму. Він блокує дигідрофолатредуктазу, тим самим блокуючи утворення тетрагідрофолієвої кислоти в бактеріальних клітинах, відповідно порушується синтез бактеріальних нуклеїнових кислот [5, 28]. На відміну від триметоприму, іклаприм має ширший спектр активності, зокрема він впливає на *Ch. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, також він здатен при-

гнічувати бактерії, стійкі до інших діамінопіримідинів, таких як *S. aureus*, у тому числі MRSA та деякі штами, резистентні до ванкомицину *S. pneumoniae* [29]. Клінічне значення також має вплив препарату на *H. influenzae* та *Moraxella catarrhalis* [30]. Завдяки потужному антибактеріальному ефекту, на відміну від інших препаратів цієї групи, пропонується застосовувати іклаприм у вигляді монотерапії. За результатами досліджень фази III встановлено, що при ускладнених інфекціях шкіри та м'яких тканин іклаприм за ефективністю подібний до лінезоліду [31].

Сультактам (Sulbactam). Сультактам є антибактеріальним препаратом з групи бета-лактамів. Помірна власна антибактеріальна активність призвела до того, що тривалий час він використовувався лише як інгібітор бета-лактамаз у поєднанні з іншими антибіотиками. В той же час, зростання актуальності полірезистентних збудників привернуло увагу до антибактеріальних властивостей цього препарату. Так, виявилось, що ультактам здатен ефективно впливати на актуальні в сучасних умовах полірезистентного збудника як *Acinetobacter baumannii* [32]. Виявилось, що у хворих із сепсисом, спричиненим полірезистентним *A. baumannii* використання ампіцилін-ультактаму було єдиним фактором, що достовірно знижує летальність [33].

Доріпенем (Doripenem). Доріпенем є новим карбапенемом, що має широкий спектр активності. Якщо активність щодо грам-позитивних збудників не відрізняється від інших представників цього класу, тоді як активність щодо грам-негативних збудників є вищою [34, 35]. Так, доріпенем активний щодо *P. aeruginosa* в тому числі щодо штамів, резистентних до іміпенему та меропенему. Також він є стійким до багатьох класів бета-лактамаз, включаючи частину БАРС. Встановлено, що швидкість набуття резистентності до доріпенему представниками грам-негативної флори є меншою порівняно з іншими карбапенемами [36].

Таким чином, за останні роки з'явилося чимало новітніх класів антибактеріальних препаратів, що дозволяє людству з впевненістю дивитися у майбутнє. В той же час слід пам'ятати, що еволюція триває, новітні бактерії з'являються. Наскільки довго ми зможемо бути попереду мікроорганізмів.

Література

- Hebeisen P., Heinze-Krauss I., Angehrn P. et al. *In vitro* and *in vivo* properties of Ro63-9141, a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant staphylococci // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2001. – V. 45. – P. 825–836.
- Yun H.C., Ellis M.W., Jorgensen J.H. et al. Activity of ceftobiprole against community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates recently recovered from US military trainees // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* – 2007. – V. 9. – P.463.
- Widmer A. Ceftobiprole: A new option for treatment of skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Clin Infect Dis.* – 2008. – V. 46. – P. 656–658.
- Noel G.J., Bush K., Bagchi P. et al. "A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections". *Clin Infect Dis.* – 2008. – V.46. – P. 647–655.
- Micek S.T. Alternatives to Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections // *Clin Infect Dis.* – 2007. – V. 45, S. 3. – P. s184–s190.
- Mushtaq S., Warner M., Ge Y. et al. *In vitro* activity of ceftaroline (PPI-0903M, T-91825) against bacteria with defined resistance mechanisms and phenotypes // *J Antimicrob Chemother.* – 2007. – V. 60, P. 300–311.
- Talbot G.H., Thyne D., Das A., Ge Y. Phase 2 study of ceftaroline versus standard therapy in treatment of complicated skin and skin structure infections // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2007. – V. 51. – P. 3612–3616.
- Stryjowski M.E., Graham D.R., Wilson S.E. et al. Telavancin Versus Vancomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections Caused by Gram-Positive Organisms // *Clinical Infectious Diseases.* – 2008. – V. 6, N. 11. – P. 1683–1693.
- Jauregui L.E., Babazadeh S., Seltzer E. et al. Randomized, Double-Blind Comparison of Once-Weekly Dalbavancin versus Twice-Daily Linezolid Therapy for the Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections // *Clin Infect Dis.* – 2005. – V. 41, N. 10. – P. 1407–1415.
- Loutit J.S., O'Riordan W., San Juan J. Phase 2 trial comparing four regimens of oritavancin vs. comparator in the treatment of patients with *S. aureus* bacteremia // *Clin Microbiol Infect.* – 2004. – V. 122, N. 12 (S. 3). – P. 541.
- Zhanel G.G., Walters M., Noreddin A. et al. The ketolides: A critical review // *Drugs.* – 2002. – V. 62. – P. 1771–1804.
- Shain C.S., Amsden G.W. Telithromycin: The first of the ketolides // *Ann Pharmacother.* – 2002. – V. 36. – P. 452–464.
- Nilius A.M., Bui M.H., Almer L. et al. Comparative *in vitro* activity of ABT-773, a novel antibacterial ketolide // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2001. – V. 45. – P. 2163–2168.
- Tanaseanu C., Bergallo C., Teglia O. et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 2008. – V. 61. – P. 329–338.
- Greer N.D. Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylicycline class of antibiotics // *Proc Bayl Univ Med Cent.* – 2006. – V. 19, N. 2. – P.155–161.
- Gupta K., Kaushal S., Chopra S. C. Tigecycline: A novel glycylicycline antibiotic // *Indian J Pharmacol.* – 2006. – V. 38, N. 3. – P. 217–219.
- Manzella J.P. Quinupristin-Dalfopristin: A New Antibiotic for Severe Gram-Positive Infections // *Am. Fam. Physician.* – 2001. – V. 64, N. 11. – P. 1863–1867.
- Allington D.R., Rivey M.P. Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review // *Clin Ther.* – 2001. – V. 23, N. 1. – P. 24–44.
- Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., Daum R.S. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children // *Clinical Infectious Diseases.* – 2010. – V. 52, N. 3. – P. e18–e55.
- Falagas M.E., Grammatikos A.P., Michalopoulos A. Potential of old-generation antibiotics to address current need for new antibiotics // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2008. – V. 6, N. 5. – P. 593–600.
- Herrmann G., Yang L., Wu H., Song Z. et al. Colistin-Tobramycin Combinations Are Superior to Monotherapy Concerning the Killing of Biofilm *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Infect. Dis.* – 2010. – V. 202, N. 10. – P. 1585–1592.
- Falagas M.E., Kasiakou S.K. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections // *Clin Infect Dis.* – 2005. – V. 40, N. 9. – P. 1333–1341.
- Landman D., Georgescu C., Martin D.A., Quale J. Polymyxins Revisited // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2008. – V. 4. – P. 449–465.
- Kasiakou S.K., Michalopoulos A., Soteriades E. et al. Proceedings of the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Copenhagen). 2005. Intravenous colistin for treatment of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis [P 1074].
- Bergen P. J., Li J., Rayner C. R, Nation R. L. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – V.50. – P. 1953–1958.
- Berlana D., Llop J. M., Fort E. et al. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2005. – V. 62. – P. 39–47.
- Gough M., Hancock R.E., Kelly N.M. Antidotoxin activity of cationic peptide antimicrobial agents // *Infect Immun.* – 1996. – V. 64. – P. 4922–4927.
- Hawser S., Locuro S., Islam K. Dihydrofolate reductase inhibitors as antibacterial agents // *Biochem Pharmacol.* – 2006. – V. 71. – P. 941–948.
- Then R.L., Hartman P.G., Locher H.H. F-2021AR-100, a novel diaminopyrimidine compound: *in vitro* activity against pneumococci. San Diego, CA: In: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) September 27–30, 2002.
- Kohlhoff S.A., Roblin P.M., Reznik T. et al. *In vitro* activity of a novel diaminopyrimidine compound, iclaprim, against *Chlamydia trachomatis* and *C. pneumoniae* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2004. – V. 48. – P. 1885–1886.
- <http://www.evolve.com/newsroom/press-releases/2007/07/15/100/arpida-reports-positive-results-second-pivotal-phase-iii-trial>.
- Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2008. – V. 21, N. 3. – P. 538–582.
- Smolyakov R., Borer A., Riesenber K. et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment // *J Hosp Infect.* – 2003. – V. 54, N. 1. – P. 32–38.
- Paterson D.L., DePestel D.D. Doripenem // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – V. 49, N. 2. – P. 291–298.
- Sahm D. *In Vitro* Activity of Doripenem // *Clin Infect Dis.* – 2009. – V. 49, S. 1. – P. s11–Ps16.
- Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2004. – V. 48. – P. 3136–3140.