

**Ryc. 36-1. Fizjologiczne i farmakologiczne mechanizmy regulacji wydzielania żołądkowego: podstawa leczenia chorób zależnych od działania kwasu solnego.** Na rycinie przedstawiono interakcje między komórkami enterochromafinopodobnymi (ECL) wydzielającymi histaminę, komórkami okładzinowymi wydzielającymi kwas solny i komórkami nabłonka powierzchniowego wydzielającymi diwęglany oraz śluz o działaniu cytoprotekcyjnym. Szlaki patofizjologiczne przedstawione są ciągłą pogrubioną linią czarną, pobudzające oznaczono (+), a hamujące (-), a hamujące (-). (1) i (3) wskazują miejsca działania pozawojowych włókien cholinergicznycch, (2) to miejsce działania włókien nerwu błędnego. Działający fizjologicznie agoniści i odpowiadające im receptory błonowe to: acetylocholina (ACh), receptor muskarynowy (M) i nikotynowy (N); gastryna i receptor cholecystokininowy 2 (CCK<sub>2</sub>); histamina (HIST), receptor histaminowy H<sub>2</sub>; prostaglandyna E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), receptor EP<sub>3</sub>. Działanie leków oznaczono linią przerywaną. Niebieski krzyżyk X wskazuje działanie antagonistyczne leków. Jasnoniebieska strzałka z linią przerywaną oznacza działanie leków naśladujące lub wzmacniające działania występujące fizjologicznie. Na niebiesko zaznaczono leki stosowane w leczeniu chorób zależnych od działania kwasu solnego. NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne o działaniu wrzodotwórczym.

## VARIA

Andrzej Jankowski, Wioletta Stefanik

**LINEZOLID – NOWY ANTYBIOTYK W LECZENIU ZAKAŻEŃ  
WYWOŁANYCH BAKTERIAMI GRAM-DODATNIMI**Z Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej w Sosnowcu  
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

*Linezolid*, przedstawiciel oksazolidynonów, hamuje wczesny etap syntezy białka komórki bakteryjnej na poziomie podjednostki 50S rybosomów. Jak dotąd, *linezolid* jest jedynym antybiotykiem działającym w ten sposób, przez co wykazuje aktywność wobec szczepów bakterii opornych na inne antybiotyki i odgrywa ważną rolę w leczeniu zakażeń wywołanych przez wielooporne drobnoustroje, w tym metycylinooporne gronkowce (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) i wankomycynooporne enterokoki (*vancomycin-resistant Enterococci* – VRE). To ważny lek w leczeniu zakażeń skóry, tkanek miękkich i zapalenia płuc. Dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, jest generalnie dobrze tolerowany. [Wiad Lek 2006; 59(9–10): 727–731]

**Słowa kluczowe:** oksazolidynony, mechanizm działania, aktywność, farmakokinetyka.

Coraz powszechniejsze zagrożenie stanowią obecnie tzw. szczepy wielooporne (*multidrug resistant* – MDR), a głównie ogromny wzrost liczby zakażeń ziarnkowcami Gram-dodatnimi: gronkowcami opornymi na *metycylinę* (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) i *wankomycynę*. Szczególny wzrost liczby zakażeń wywołanych przez gronkowce koagulazoujemne, zwłaszcza z gatunku *Staphylococcus (S.) epidermidis*, charakteryzujących się brakiem wrażliwości na dostępne leki przeciwdrobnoustrojowe (antybiotyki, chemioterapeutyki), obserwuje się w związku ze wzrostem liczby zabiegów wprowadzenia do organizmu ciała obcego (proteza, drenaż naczyń, sztuczne zastawki) [1,2].

*Staphylococcus (S.) aureus* jest od wielu lat jednym z podstawowych, szybko rozprzestrzeniających się patogenów, odpowiedzialnych za zakażenia szpitalne i pozaszpitalne u ludzi. Na zakażenia gronkowcowe szczególnie narażeni są pacjenci po zabiegach chirurgicznych, dializowani oraz noworodki na oddziałach intensywnej terapii (zakażenia ran chirurgicznych, zakażenia po operacjach kardiologicznych, zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowych).

Wprowadzenie każdego nowego antybiotyku do leczenia zakażeń gronkowcowych prowadziło dotąd zawsze po dłuższym lub krótszym czasie do selekcji szczepów opornych. Już w niedługim czasie po wprowadzeniu do leczenia penicylin zaobserwowano występowanie szczepów opornych, wytwarzających penicylinazę – enzym hydrolizujący penicyliny. Roz-

przestrzenianie się tej oporności wśród szczepów jest bardzo szybkie ze względu na kodowanie jej przez geny plazmidowe [3].

Największym obecnie problemem związanym ze szpitalnymi zakażeniami gronkowcowymi jest oporność tych drobnoustrojów na *metycylinę*, która w praktyce oznacza oporność na wszystkie stosowane antybiotyki  $\beta$ -laktamowe. Szczepy takie określa się mianem MRS (*methicillin resistant Staphylococcus*; MRSA) i gronkowce koagulazoujemne – *methicillin resistant coagulase negative Staphylococcus* – MRCNS). Szybkiej selekcji tych szczepów sprzyja przede wszystkim niewłaściwe i bardzo szerokie stosowanie  $\beta$ -laktamów, zwłaszcza cefalosporyn. Oporność ta jest spowodowana produkcją dodatkowego białka wiążącego penicyliny PBP2a o zmniejszonym powinowactwie do antybiotyków  $\beta$ -laktamowych. Szczepy te mają ponadto najczęściej zdolność wytwarzania  $\beta$ -laktamaz, a więc posiadają podwójny mechanizm oporności. Szczepy MRSA stanowią poważny problem, ponieważ niezależnie od oporności na  $\beta$ -laktamy wykazują oporność na wiele innych antybiotyków oraz środków przeciwbakteryjnych, a niejednokrotnie mogą być przyczyną epidemii. Pojawiły się również doniesienia o izolacji gronkowców o zmniejszonej wrażliwości na antybiotyki glikopeptydowe, a także szczepów opornych na *wankomycynę* oraz antybiotyki stanowiące dotychczas leki z wyboru w infekcjach gronkowcowych. Bezpośrednią przyczyną oporności bakterii na chemioterapeutyki jest obecność i ekspresja odpowiednich genów w komórce.

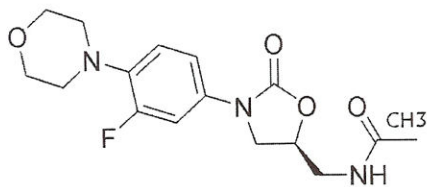
Oporność konstitutywna jest związana z ciągłą ekspresją odpowiednich genów, natomiast indukcyjna może być inicjowana obecnością antybiotyków. Geny oporności na określone chemioterapeutyki mogą być zlokalizowane na chromosomie, a także na elementach pozachromosomalnych, takich jak plazmidy czy transpozony. Plazmidy są to cząsteczki DNA zdolne do samodzielnej replikacji w komórkach bakteryjnych i dziedziczone niezależnie od chromosomu. Oprócz genów odpowiedzialnych za niezależną replikację i genów regulatorowych, plazmidy mogą zawierać szereg genów odpowiedzialnych za różne cechy fenotypowe bakterii, np. oporność na związki przeciwbakteryjne, zdolność do koniugacji czy produkcji toksyn. Transpozony są mniejszymi od plazmidów, ruchomymi fragmentami DNA – nośnikami genów oporności [3].

Pojawienie się zakażeń uogólnionych o etiologii *Enterococcus*, które wykazują naturalną oporność na wiele antybiotyków, w tym na *wankomycynę*, spowodował wzrost liczby bakteriemii wywołanych przez paciorkowce grupy zieleniejącej (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis* i inne), oporne na penicyliny i cefalosporyny, oraz *Streptococcus (S.) pneumoniae*, oporne na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe [4].

Nowa grupa antybiotyków, zwana oksazolidynonami, podobnie jak streptograminy (*chinuprystyna/dalfoprystyna*), wykazuje silną aktywność bakteriostatyczną skierowaną przeciwko szczepom *S. aureus* metycylinoopornym (MRSA) oraz szczepom o średniej wrażliwości na *wankomycynę*. Wykazuje również aktywność wobec penicylinoopornych szczepów *S. pneumoniae* i enterokoków opornych na *wankomycynę* (*vancomycin-resistant Enterococci* – VRE). Zarejestrowany w Polsce z tej grupy *linezolid* – preparat *Zyvoxid* (Pharmacia), tabletki powlekanie 600 mg oraz roztwór do wlewu i.v. 2 mg/ml, stanowi istotny postęp w zakażeniach bakteriami Gram-dodatnimi.

Wzór empiryczny linezolidu:  $C_{16}H_{20}FN_3O_4$

Wzór strukturalny:



Nazwa chemiczna wg IUPAC:

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolino)]feno]yl]-2-okso-5-oksazolidyno]metylo-acetamid

### Mechanizm działania

Miejszem docelowego działania oksazolidynonów są dwie podjednostki rybosomu bakteryjnego. *Linezolid*

hamuje syntezę białka komórkowego przez wiązanie się z podjednostką 50S (23S rRNA) oraz blokuje rozpoczęcie syntezy białek przez uniemożliwienie powstawania tRNA<sup>Met</sup>-mRNA-70s (lub 30s), kompleksu inicjującego translacji. Zarówno miejsce wiązania z rybosomem, jak i mechanizm działania oksazolidynonów są odmienne od innych antybiotyków, które łączą się z rybosomami. W grupie oksazolidynonów nie występuje zjawisko krzyżowej oporności z grupą antybiotyków MLS (*macrolide, lincosamide, streptogramin B*). Jak dotąd, *linezolid* jest jedynym antybiotykiem działającym w ten sposób, przez co wykazuje aktywność wobec szczepów bakterii opornych na inne antybiotyki i odgrywa ważną rolę w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez wielooporne drobnoustroje [1,4].

### Aktywność oksazolidynonów

Spektrum przeciwbakteryjne obejmuje większość istotnych z klinicznego punktu widzenia ziarenkowców Gram-dodatnich, w tym: *S. aureus* oporne na metycylinę (MRSA), dwoinki zapalenia płuc oporne na penicylinę (*S. pneumoniae*), gronkowce metycylinooporne, enterokoki oporne na glikopeptydy – *wankomycynę* (VRE). Ponadto *linezolid* posiada pewną aktywność w stosunku do pałeczek Gram-dodatnich z rodzaju *Listeria*, a także *Legionella* i bakterii nietypowych oraz beztlencowców z rodzaju *Bacteroides* i *Fusobacterium*.

Badano aktywność *telitromycyny*, *chinuprystyny/dalfoprystyny*, aminoglikozydów, *wankomycyny* i *linezolidu* wobec rozpowszechnionych w środowisku szpitalnym szczepów *S. aureus*, opornych na *erytromycynę* oraz *oxacylinę* [1,5]. Stwierdzono, że większość fenotypów spośród metycylinoopornych *S. aureus* (MRSA) wykazywała oporność konstitutywną MLS(B) – 83%, natomiast spośród metycylinowrażliwych *S. aureus* (*methicillin susceptible S. aureus* – MSSA) wykazywały one indukowaną MLS(B) – 90%. Tylko *wankomycyna* i *linezolid* były całkowicie aktywne wobec wszystkich testowanych szczepów *S. aureus* przy najwyższych wartościach MIC: 2 mg/L dla *wankomycyny* oraz 4 mg/L dla *linezolidu*.

Oksazolidynony są aktywne także wobec paciorkowca ropnego ( $\beta$ -hemolizującego *Streptococcus pyogenes*), paciorkowca zieleniejącego ( $\alpha$ -hemolizującego *Streptococcus viridans*), beztlencowych bakterii Gram-dodatnich: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Peptostreptococcus anaerobius*. Nie działają na pałeczki *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria* spp. Oksazolidynony stanowią alternatywę wobec dostępnego już na rynku *Synercidu* (*chinuprystyna/dalfoprystyna*) i antybiotyków glikopeptydowych (*wankomycyna*). *Linezolid* jest skuteczny również w zakażeniu bakteriami *S. epidermidis* i *S. saprophyticus*, zazwyczaj

niechorobotwórczymi, mogącymi jednak wywołać zakażenia przyranne, zakażenia układu moczowego oraz podostre zapalenie wsierdza. Zjawisko to dotyczy szczególnie pacjentów o obniżonej odporności po terapii immunosupresyjnej (w chorobach nowotworowych), po przeszczepach w kontakcie z obcymi ciałami z tworzyw sztucznych (implanty) [1,3].

### Oporność oksazolidynonów

Oporność na *linezolid* badano po przeprowadzeniu serii pasaży *in vitro*. Wiąże się ona z mutacją, zazwyczaj G2576U w zamkniętej pętli domeny V rybosomalnego RNA 23S podjednostki rybosomalnej 50S. Oporność taka, występująca z bardzo małą częstością ( $10^{-9}$ – $10^{-10}$  u gronkowca złocistego) może wystąpić na skutek prowadzenia długotrwałej terapii *linezolidem*. Ze względu na obecność wielu kopii tego genu oporność wzrasta w miarę gromadzenia się mutacji w poszczególnych kopiach. Na przykład, w badaniu seryjnie izolowanych szczepów *S. aureus*, które rozwinęły oporność w trakcie leczenia *linezolidem*, szczep o MIC 8 mg/L miał mutację G2576T w dwóch spośród sześciu alleli, natomiast MIC dla później wyizolowanego szczepu z mutacjami w pięciu allelach wynosił 32 mg/L [5]. Opisano pojawienie się oporności *S. aureus* jak również podejmowano próby przywrócenia wrażliwości szczepów *S. aureus* opornych na *linezolid*. Po 25-dniowym leczeniu *linezolidem* zaobserwowano rozwój oporności szczepów *S. aureus* u hospitalizowanych pacjentów (wartość MIC wynosiła 12 mg/L). W 4 spośród 5 kopii genu 23S rRNA zidentyfikowano zmutowaną sekwencję G2576T. W celu potwierdzenia stabilności nabytej oporności na *linezolid* przeprowadzono badania, w których wytworzony szczep w ciągu 75 dni izolowano 60 razy na pozbawionej antybiotyku pożywce. W efekcie po 30 pasażach wartość MIC *linezolidu* spadła do 8 mg/L i tylko 2 z 5 kopii genów wykazywały mutację G2576T. Po 60 pasażach MIC *linezolidu* zmniejszył się do 2 mg/L i tylko 1 z 5 kopii genu 23S rRNA wykazała mutację [6].

Badano kolejno wyizolowane z krwi metycylino-oporne szczepy *S. aureus*, które rozwinęły oporność po długotrwałym leczeniu *linezolidem*. W obserwowanych opornych szczepach wykazano obecność mutacji T2500A V domeny 23S rRNA. Przywrócenie wrażliwości szczepów *S. aureus* na *linezolid* po 7 miesiącach od zakończenia leczenia tym antybiotykiem wiązało się z utratą mutacji T2500A [6].

Oporność zaobserwowano również w przypadku *Enterococcus (E.) faecalis* i *E. faecium* w trakcie leczenia *linezolidem* [2]. W badaniach przedrejestracyjnych stwierdzono wystąpienie oporności enterokoków na *linezolid* w 9 spośród 501 (1,8%) przypadków leczenia. Długotrwałe leczenie tym antybiotykiem wiązało się ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się oporności *E. faecium* [2]. Opisano również pojawienie się oporno-

ści *E. faecium* przy braku wcześniejszej ekspozycji na oksazolidynony. Mogło to wynikać z rozprzestrzeniania się zakażenia z zmutowanych szczepów w warunkach szpitalnych od pacjenta leczonego *linezolidem* [7].

Mimo niewielkiej częstości występowania oporności na *linezolid*, laboratoria szpitalne muszą zapewniać możliwość oznaczania wrażliwości występujących bakterii na ten antybiotyk w leczeniu zakażeń wywołanych przez enterokoki oporne na *wankomycynę* (VRE) oraz przez gronkowca złocistego opornego na *metycylinę* (MRSA) [7]. Jest to szczególnie istotne w przypadkach niepowodzenia leczenia innymi antybiotykami lub u pacjentów z osłabioną odpornością i w ciężkim stanie klinicznym. Brak skuteczności *linezolidu* nie musi bowiem oznaczać oporności na lek, lecz może być spowodowany niedostatecznym stężeniem antybiotyku w miejscu zakażenia. Istnieje więc potrzeba monitorowania poziomu leku we krwi, a w konsekwencji różnicowania dawkowania antybiotyku zależnie od farmakokinetyki u poszczególnych pacjentów [7].

### Farmakokinetyka

*Linezolid* wykazuje praktycznie 100% dostępność biologiczną po podaniu doustnym, stąd też dawkowanie jest niezależne od drogi podania (dożylnie, doustnie). Ma korzystne parametry farmakokinetyczne i minimalną toksyczność. Po podaniu doustnym stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) osiąga w surowicy po 0,5–2 godz., przy czym posiłki bogatotłuszczowe wydłużają czas osiągnięcia stężenia maksymalnego do 1,5–2,2 godz. oraz zmniejszają wartość  $C_{max}$  o 15–20% wyżej. Stężenie maksymalne po pojedynczej doustnej dawce 600 mg wynosi  $12,7 \pm 2,55$  mg/L, po dawce 6-krotnej (6 x 600 mg co 12 godz.) wynosi ono  $18,3 \pm 6,0$  mg/L, po dawce 14-krotnej (14 x 600 mg co 12 godz.) odpowiednio  $16,3 \pm 3,8$  mg/L. Czas wymagany do osiągnięcia stężenia maksymalnego ( $T_{max}$ ) wynosi odpowiednio: 1,3 godz. po podaniu pojedynczym oraz  $0,7 \pm 0,3$  godz. i  $1,4 \pm 0,5$  godz. po podaniu wielokrotnym.

Antybiotyk słabo wiąże się z białkami osocza (31%). Eliminacja leku zachodzi w wyniku zarówno metabolizmu, jak i wydalania niezmiennego *linezolidu*. Metabolizowany jest do dwóch nieaktywnych metabolitów, pochodnych kwasów karboksylowych: PNU-142300 oraz PNU-142586 w procesie nienzymatycznym (bez udziału układu cytochromu P-450) [1,2]. Polega on na reakcji utleniania pierścienia morfolinoowego formy macierzystej leku. Obja metabolity pojawiają się we krwi w niższych stężeniach niż *linezolid*. Metabolizm zachodzi w istotnie większym stopniu u mężczyzn niż u kobiet. Objętość dystrybucji sięga 30–50 L (0,5–0,6 L/kg). Okres biologicznego półtrwania leku wynosi  $T_{1/2} = 5,37$  godz. i wzrasta u pacjentów z niewydolnością nerek [1,8,9]. Główną drogą eliminacji *linezolidu* i jego metabolitów jest mocz – 83–84%, z kałem wydalane jest 10–11%.

## Wskazania i zalecenia

*Linezolid* zalecany jest w leczeniu zapalenia płuc o etiologii *S. pneumoniae* w przypadku szczepów wrażliwych na *penicylinę*, a także we wszystkich postaciach zakażeń enterokokowych, w tym bakteriemiach, oraz w zakażeniach skóry i tkanek miękkich, wywoływanych przez szczepy MRSA. Uzasadnione jest również stosowanie *linezolidu* w pooperacyjnych zakażeniach tkanek miękkich po przeszczepach narządów oraz zabiegach wszczepiania protez. Wykazano, że w zakażeniach wywoływanych przez Gram-dodatnie ziarenkowce (*S. aureus*) skuteczność *linezolidu* jest większa niż *wankomycyny* [2].

W ocenie aktywności przeciwbakteryjnej *linezolidu* przeprowadzono wiele badań kontrolnych [1]. W grupie zakażonych opornymi na *wankomycynę* enterokokami zastosowano dwie różne dawki *linezolidu*: 600 oraz 200 mg doustnie/dożylnie co 12 godz. przez 15 dni. Potwierdzono wyższą skuteczność w grupie utrzymującej 600 mg *linezolidu* co 12 godz. i taką dawkę przyjmuje się dla infekcji wywołanych przez enterokoki odporne na *wankomycynę* (VRE).

Badania porównawcze skuteczności *linezolidu* w stosunku do skojarzonego leczenia *oksacyliną/dikloksacyliną* w skomplikowanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich wykazały podobną skuteczność obu terapii, natomiast ustępowanie działań niepożądanych było statystycznie szybsze w przypadku terapii *oksacyliną/dikloksacyliną*.

W randomizowanej grupie 396 pacjentów z zapaleniem płuc podawano *linezolid* z *aztreonamem* oraz *wankomycynę* z *aztreonamem*. Skuteczność oraz częstość występowania efektów ubocznych, zwłaszcza cytopenii i wzrostu transaminaz w wątrobie, w obu grupach były podobne.

W zakażeniach metycylinoopornymi gronkowcami w randomizowanej grupie 460 pacjentów leczonych *linezolidem* lub *wankomycyną* zaobserwowano porównywalną skuteczność obu antybiotyków.

W zakażeniach drobnoustrojami Gram-dodatnimi zaobserwowano wyższą skuteczność *linezolidu* (95,5%) niż *teikoplaniny* (87,6%). *Linezolid* z powodzeniem zastosowano również w zwalczaniu infekcji ośrodkowego układu nerwowego, wywoływanej przez wielooporne szczepy bakterii Gram-dodatnich [1,10].

## Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na *linezolid*, nielezione nadciśnienie, zaburzenia schizoaktywne,

nadczynność tarczycy, ciężka niewydolność wątroby i nerek (zmiany w farmakokinetyce leku), okres laktacji. *Linezolid* należy ostrożnie stosować u ciężarnych, w badaniach na zwierzętach wykazano działanie teratogenne – należy do kategorii C wg US FDA (Food and Drug Administration).

*Linezolid* w bardzo dużych dawkach jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO, nasila działanie leków pobudzających układ adrenergiczny i serotonergiczny. Nie powinno się go stosować łącznie z *maklobemidem*, *selegiliną*, *fluoksetyną* oraz trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi.

## Działania niepożądane

Do najczęściej obserwowanych (1-10% pacjentów) skutków ubocznych należały: biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból głowy, reakcje alergiczne, skórne, wysypka, kandydoza jamy ustnej i pochwy lub inne nadkażenia grzybicze, zapalenia żył w miejscu podania, supresja szpiku, zmiany w układzie krwiotwórczym. Ponadto wtygodniowe leczenie wymaga kontrolowania parametrów morfologicznych i biochemicznych krwi. Pojawiło się doniesienie o mogącej wystąpić niedokrwistości, która znacznie groźniej objawiała się podczas długotrwałej terapii *linezolidem* u chorych z towarzyszącym zapaleniem szpiku, oraz niedokrwistości syderoblastycznej po przeszczepie serca. Podawanie łącznie z *linezolidem* witaminy B<sub>6</sub> może zapobiec lub zmniejszyć objawy cytopenii.

## Podsumowanie

Odkrycie oksazolidinonów stanowi istotny postęp w terapii infekcji wywoływanych przez antybiotkooporne bakterie Gram-dodatnie. Odmienny niż w przypadku innych antybiotyków mechanizm działania jest przyczynkiem do poszukiwań kolejnych leków, działających podobnie na syntezę białka komórkowego bakterii jak *linezolid*. *Linezolid* jest pierwszym dostępnym oksazolidinonem i wydaje się skuteczny w leczeniu wielu poważnych infekcji wywoływanych przez szczepy MRSA i VRE, m.in.: infekcji skóry i tkanek miękkich oraz szpitalnego zapalenia płuc, w których leczeniu stanowi ważną alternatywę [1].

Należy podkreślić, że *linezolid* powinien być stosowany jedynie w ciężkich zakażeniach, gdy dotychczas stosowane leki są nieskuteczne.

## Piśmiennictwo

- [1] Evans GA. The oxazolidinones. *Cur Infect Dis Rep* 2002; 4: 17-27. [2] *Ament PW, Jamshed N, Horne JP*. Linezolid: its role in the treatment of Gram-positive, drug-resistant bacterial infections. *Am Fam Physician* 2005; 65: 663-670. [3] *Stefańska J*. Oporność gronkowców złocistych na środki przeciwbakteryjne. *Biul Wyzd Farm AMW* 2003; 3. [4] *Dzierżanowska D*. Zasady stosowania antybiotyków w leczeniu zakażeń bakteryjnych. *Mikrobiol Med* 2002; 2: 3-14. [5] *Cercenado E, Garcia-Garrote F, Bouza E*. In vitro activity of Linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*

# Oksazolidynony - nowa grupa chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych

## Katarzyna Michalska, Stefan Tyski

OKSAZOLIDYNONY – NOWA GRUPA CHEMIOTERAPEUTYKÓW PRZECIWBAKTERYJNYCH

OXAZOLIDINONES – A NEW GROUP OF SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

### Streszczenie

Oksazolidynony to nowa grupa chemioterapeutyków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, szczególnie skutecznych w walce z bakteriami Gram(+), w tym szczepami MRSA, PRP, VISA i VRE. Jeden ze związków tej grupy – linezolid – jest stosowany jako produkt leczniczy w postaci preparatów doustnych oraz wlewów dożylnych. Oksazolidynony destabilizują struktury komórkowe w obrębie tworzonego kompleksu inicjacyjnego w początkowej fazie procesu biosyntezy białka. Kontrolowane, randomizowane badania kliniczne udokumentowały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linezolidu w szpitalnych i pozaszpitalnych przypadkach zapalenia płuc, skomplikowanych i nieskomplikowanych zakażeniach skóry i tkanki podskórnej oraz w przypadkach zakażeń powodowanych przez enterokoki odporne na wankomycynę. Jednak stwierdzono już pojawienie się szczepów *E. faecium*, *E. faecalis* oraz MRSA opornych na linezolid.

### Summary

The oxazolidinones are a new group of synthetic antibacterial agents, especially active against Gram-positive strains, including MRSA, PRP, VISA and VRE. One of the compounds – linezolid is used in medical products for oral or intravenous administrations. The oxazolidinones inhibit bacterial protein synthesis on the early stage – formation of initiation complex level. Controlled, randomized clinical studies have documented efficacy and safety of linezolid in hospital and community-acquired pneumonia, uncomplicated and complicated skin and soft tissue infections and infections caused by vancomycin-resistant enterococci. However, *E. faecium*, *E. faecalis* and MRSA strains resistant to linezolid were already isolated.

### Słowa kluczowe/Key words

chemioterapeutyki przeciwbakteryjne > oksazolidynony > inezolid

antimicrobial agents > oxazolidinones > linezolid

Poszukując nowych, skutecznych leków przeciwbakteryjnych, najczęściej wykorzystywano chemiczne modyfikacje związków w obrębie grup znanych już antybiotyków i chemioterapeutyków [1, 2]. Po grupie chinolonów, które zaczęto wprowadzać do lecznictwa w 1962 roku, oksazolidynony stanowią kolejną, nową klasę chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych (ryc. 1). Związki te zostały zsyntetyzowane w drugiej połowie lat siedemdziesiątych podczas badań nad pestycydami, a ich aktywność przeciwbakteryjną odkryto w firmie E. I. DuPont de Nemours & Co w drugiej połowie lat osiemdziesiątych [3]. Program badawczy nad oksazolidynonami przejęła w latach dziewięćdziesiątych firma Upjohn Company. Wprowadziła ona linezolid (pochodna morfolinylu) i jego analog eperezolid (pochodna piperazyliny) [2] do badań klinicznych fazy pierwszej.

### Badania rozwojowe nad oksazolidynonami

Ponieważ linezolid miał lepsze parametry farmakokinetyczne [4], dalsze badania prowadzono tylko z tym związkiem. W lutym 2002 roku firma Upjohn (obecnie Pfizer) zarejestrowała w naszym kraju lek, zawierający linezolid pod nazwą Zyvoxid: tabletki powlekane 600 mg, roztwór do wlewu dożylnego w dawce 2 mg/ml o pojemności 300 ml oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 20

Badania nad poszerzeniem zakresu działania przeciwbakteryjnego oksazolidynonów, tak aby obejmowało również drobnoustroje Gram(-), są nadal prowadzone. W tym celu modyfikuje się cząsteczkę linezolidu, zastępując pierścień morfolinowy pierścieniem pirolowym, pirazolowym, imidazolowym, triazolowym bądź tetrazolowym [5]. Zmiany te doprowadziły do polepszenia aktywności w stosunku do szczepów *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. Niepodstawione analogi pirolowe i triazolowe charakteryzują się najmniejszym stężeniem hamującym wzrost powyższych szczepów, MIC odpowiednio 4 mg/l i 2 mg/l [5].

Istotne różnice w aktywności przeciwbakteryjnej analogów nie dają się wytłumaczyć jedynie pozycją i liczbą atomów azotu, lecz są związane przede wszystkim z drobnymi zmianami w charakterze elektronowym 5-członowego pierścienia heterocyklicznego. Zamiana tego pierścienia na grupę aldehydową, cyjanową lub aldoksym prowadzi do zwiększenia aktywności w stosunku do bakterii Gram(+) oraz Gram(-). Pochodne zawierające 3-cyjanopirrol, 4-cyjanopirazol oraz 4-cyjanotriazol wykazują dużą aktywność w stosunku do *S. aureus* (MIC < 0,5–1 mg/l), a także *H. influenzae* i *M. catarrhalis* (MIC = 2–4 mg/l) [5]. Natomiast podstawienie pierścienia heterocyklicznego grupą amidową, aminową, hydroksylową czy alkilową powoduje pogorszenie aktywności przeciwbakteryjnej.

Na różnym etapie badań klinicznych pozostają: RBx 8700 (aktywny w stosunku do *M. tuberculosis* – badania na modelu zwierzęcym wskazują aktywność porównywalną do rifampicyny), VRC-3924, VRC-3837 oraz ranbezolid (RBX 7644) [6], mające doskonałą aktywność przeciwbakteryjną również w stosunku do beztlenowców i grzybników Gram(-), VRC-4530 oraz OCID 0050, wysoce aktywne w stosunku do bakterii Gram(+). Obecnie prowadzone są badania nad połączeniem oksazolidynonów i chinolonów w jedną hybrydę – MCB 3382/ MCB 3130, która działałaby na szczepy *S. aureus*, *E. faecalis*, odporne na linezolid oraz chinoliny, a także na *H. influenzae* i *M. catarrhalis* [7].

#### Przeciwbakteryjne działanie linezolidu

W dotychczasowych badaniach *in vitro* określono, że MIC < 4 mg/l charakteryzuje bakterie wrażliwe na linezolid, natomiast MIC > 16 mg/l – patogeny odporne na ten związek [8].

Z tabeli 1 wynika, że linezolid jest skuteczny wobec ważnych, z klinicznego punktu widzenia, patogenów Gram(+), takich jak: MRSA, MR-CNS, VISA, PRP, VRE, szczepów *M. tuberculosis*, również izolatów opornych na powszechnie stosowane leki przeciwpierścieniowe oraz wobec beztlenowców: *B. fragilis*, *C. perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium nucleatum* [2, 9]. Dodatkowo linezolid pozostaje aktywny w stosunku do paciorkowców opornych na ceftriakson, erytromycynę, klindamycynę i tetracyklinę [8].

Zasadniczo linezolid nie jest dostatecznie skuteczny wobec większości drobnoustrojów Gram(-), jednak *in vitro* wykazuje aktywność w stosunku do szczepów *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Legionella* spp. *N. gonorrhoeae* oraz *B. pertussis*. Szczepy *P. aeruginosa* oraz z rodziny *Enterobacteriaceae*, włączając *E. coli*, *K. pneumoniae*, a także *P. penneri*, nie są wrażliwe na linezolid [4, 8].

Linezolid, podobnie jak inne związki z grupy oksazolidynonów, wyróżnia się unikatowym mechanizmem działania [1, 8, 10, 11]. Uważa się, że hamuje on wczesny etap syntezy białka w komórce bakteryjnej. Badania nad mechanizmem działania oksazolidynonów wykazały, że najprawdopodobniej związki te wiążą się z regionem domeny V 23S rRNA podjednostki 50S, powodując tym samym destabilizację w obrębie miejsca P, do którego przyłącza się formylometionino-tRNA.

Oporność na linezolid powstaje nie dzięki nabyciu odpowiednich genów, lecz przez mutację chromosomalnych genów kodujących 23S rRNA. Stosując metody laboratoryjne, wywołano wiele mutacji dotyczących cząsteczki transferazy peptydowej 23S rRNA [12]. Ponadto opisano już kliniczne szczepy MRSA i enterokoków opornych na linezolid [10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Zamiana guaniny 2576 na tyminę jest najczęściej spotykaną mutacją wśród drobnoustrojów

klinicznych opornych na linezolid [20, 21]. Ostatnio opisano u klinicznego szczepu *S. aureus* mutację, polegającą na zastąpieniu tyminy 2500 adeniną [22].

Linezolid jest jedynym związkiem działającym w przedstawiony sposób, dlatego nie obserwuje się zjawiska oporności krzyżowej. Unikatowy mechanizm działania powoduje, że linezolid wykazuje aktywność wobec szczepów bakterii opornych na inne obecnie stosowane antybiotyki i z tego względu może odgrywać bardzo ważną rolę w leczeniu zakażeń wywołanych przez patogeny wielooporne [10, 11].

Ze względu na mechanizm działania oksazolidinony są chemioterapeutykami bakteriostatycznymi, ale w badaniach *in vivo* zaobserwowano, że w stosunku do niektórych paciorkowców (włączając *S. pneumoniae*) oraz szczepów *Bacteroides fragilis* i *Clostridium perfringens* działają bakteriobójczo [4, 8].

## Wskazania terapeutyczne

Biorąc pod uwagę dane mikrobiologiczne, a także informacje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, przyjęto następujące wskazania do stosowania linezolidu [2, 9, 23]:

- zapalenia płuc nabyte w szpitalu lub poza szpitalem, powodowane przez wrażliwe na penicylinę szczepy *S. pneumoniae* i *S. aureus*, włącznie ze szczepami opornymi na metycylinę;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich powodowane przez *S. aureus* (także MRSA), *S. pyogenes* i *S. agalactiae*;
- zakażenia (w tym przypadki bakteriemii) powodowane przez enterokoki oporne na wankomycynę.

Powyższe wskazania zostały opracowane podczas stosowania linezolidu w trakcie badań klinicznych wobec dużej liczby chorych zakażonych szczepami zasadniczo wrażliwymi na antybiotyki i chemioterapeutyki oraz wobec niewielkiej liczby chorych zakażonych szczepami wielolekoopornymi [2]. Zebranie większej liczby przypadków leczonych linezolidem umożliwi rozszerzenie przedstawionych wskazań.

Linezolid powinien być stosowany jedynie w ciężkich, zagrażających życiu zakażeniach, gdy dotychczasowa terapia była nieskuteczna.

W leczeniu zapalenia płuc zaleca się podawanie 600 mg linezolidu w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin doustnie lub dożylnie. W infekcjach skóry i tkanek miękkich zaleca się dawkę 400–600 mg w zależności od obrazu klinicznego w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin, doustnie lub dożylnie. Leczenie powinno trwać 10–14 dni. W zakażeniach spowodowanych przez enterokoki zaleca się dawkę 600 mg doustnie lub dożylnie, dwa razy dziennie przez 14–28 kolejnych dni. Czas leczenia jest różny i zależy od wrażliwości drobnoustroju chorobotwórczego, obszaru zakażenia oraz klinicznej odpowiedzi pacjenta.

Maksymalny czas leczenia linezolidem nie powinien przekraczać 28 dni. Dla dzieci od trzeciego miesiąca życia do 11 lat zaleca się dawkę leku 10 mg/kg m.c., co 8 godzin, natomiast pacjenci powyżej 12 roku życia oraz dorośli o wadze poniżej 40 kg powinni otrzymywać dawkę 10 mg/kg m.c. dwa razy dziennie. Różnica w dawkowaniu jest spowodowana zależnością klirensu linezolidu od wieku (mimo braku różnic w osiągnięciu stężenia maksymalnego i objętości dystrybucji).

Wskazania do stosowania linezolidu u dzieci dotyczą tylko preparatów zarejestrowanych w Stanach Zjednoczonych. W krajach Unii Europejskiej nie ma wskazań pediatrycznych do stosowania linezolidu.

Istotne jest, że związek ten jest wchłaniany z przewodu pokarmowego prawie w całości, co powoduje, iż przejście z leczenia doustnego na doustne nie wymaga modyfikacji dawek. Maksymalne stężenie w surowicy pojawia się po jednej, dwóch godzinach po podaniu leku. Pokarm zwykle nie wpływa na



wchłanianie, ale posiłek bogaty w tłuszcz może opóźnić czas pojawienia się stężenia maksymalnego.

Linezolid wiąże się z białkami surowicy w około 31%. Objętość dystrybucji wynosi 50 litrów, co wskazuje na dużą dystrybucję leku w tkankach i narządach. Lek jest metabolizowany w 50–70% w wątrobie do kilku metabolitów nieaktywnych lub o zbyt małej aktywności, aby miały znaczenie kliniczne. Metabolizm ten odbywa się bez udziału cytochromu P-450. Około 30% podanej dawki jest wydalane z moczem jako niezmieniony lek albo jako metabolity kwasu karboksylowego: metabolit B

(hydroksyetyloglicyna) w ilości 38–40% oraz metabolit A

(kwas aminoetoksyoctowy) w ilości 9–10%. Z kałem wydalane jest 7–12% dawki.

Okres półtrwania w surowicy wynosi od pięciu do siedmiu godzin [1, 9] i wzrasta nieznacznie (do 7,1 godz.) u pacjentów z niewydolnością nerek [24]. Linezolid wykazuje in vitro efekt poantybiotykowy (PAE), który wynosi 0,6; 1,1 i 1,4 godziny odpowiednio dla szczepów MRSA, metycylinowrażliwych *S. epidermidis* oraz wankomycynoopornych *E. faecium*. Efekt ten in vivo ulega wzdłużeniu do trzech, czterech godzin w wypadku *S. pneumoniae* oraz *S. aureus* [4, 8]. Czas trwania efektu poantybiotykowego in vivo uzasadnia proponowane stosowanie linezolidu co 12 godzin [4].

Linezolid jest dobrze tolerowany po doustnym i dożylnym podaniu w dawce do 1250 mg dziennie. U wolontariuszy najczęstsze działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego. Z wyjątkiem przebarwienia języka działania te były podobne u osób przyjmujących linezolid i placebo. Występowały nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, ból głowy, bezsenność, pokrzywka, zawroty głowy, gorączka. Zanotowano przypadki podwyższenia stężenia enzymów wątrobowych, reakcji dermatologicznych i alergicznych po stosowaniu linezolidu, obniżenia ilości hemoglobiny, leukopenii, pancytopenii oraz trombocytopenii. Odwracalna mielosupresja, włączając przypadki trombocytopenii i anemii, była rejestrowana po czterech, sześciu tygodniach stosowania linezolidu [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33]. Oznacza to, że u pacjentów tych należy kontrolować parametry laboratoryjne i w zależności od ich wyników podejmować decyzję o podawaniu leku. Zanotowano również przypadek zahamowania czynności szpiku (aplazji) [34] u osoby starszej oraz niedoboru krwinek (cytopenii) [35].

Zarejestrowano również przypadki kwasicy mleczanowej wśród pacjentów przyjmujących linezolid [36]. Zależne od leku działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii obserwowano u 2,4% pacjentów w porównaniu z 1,9% w grupie kontrolnej. Przypadki poważnych działań niepożądanych (11,4% do 10,6%) oraz śmierci (4,8% do 4,9%) były porównywalne pomiędzy grupami [37].

Długi czas terapii linezolidem jest związany z potencjalną możliwością wystąpienia odwracalnej mielosupresji. Smith i wsp. [38] podkreślają dobre doświadczenia z zastosowaniem linezolidu u pacjentów onkologicznych z neutropenią. Jednak czas trwania kuracji w tym badaniu wynosił około 14 dni i nie jest to czas odpowiedni, aby w pełni oszacować ten efekt. Istotny jest aspekt wznowy dojrzewania neutrofilów (przywrócenia czynności szpiku i pojawienia się neutrocytów po odstawieniu leku) u pacjentów z neutropenią. Przy wprowadzaniu nowego leku na rynek powinno się oceniać wpływ leku na proces wznowy dojrzewania neutrofilów, a w powyższej pracy [38] nie ma takich danych.

W przypadku zakażeń wywołanych przez wankomycynooporne *E. faecium* jedyne dostępne i skuteczne antybiotyki są: linezolid oraz chinupristyna/dalfopristyna, jednak doświadczenia z tymi lekami u pacjentów z neutropenią są ograniczone. Dalsze badania kliniczne (porównawcze, randomizowane badania na jednorodnej populacji) oraz uważny monitoring po wprowadzeniu leku na rynek są potrzebne, aby dokładnie ocenić zastosowanie linezolidu u pacjentów z obniżoną odpornością.

W badaniach in vitro okazało się, że linezolid jest słabym, odwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO). Chociaż nie obserwowano żadnych klinicznych reakcji niepożądanych związanych z tym działaniem, zaleca się, aby osoby przyjmujące linezolid nie spożywały pokarmów lub napojów bogatych w tyraminę (dojrzałego sera, ekstraktów drożdżowych, niedestylowanych napojów alkoholowych, soi czy fasoli). Zaleca się też, aby w czasie leczenia chory nie zażywał

żadnych leków mogących wywołać interakcje z inhibitorami monoaminoooksydazy, np. adreno- lub sympatykomimetyków, tj. efedryny, pseudoefedryny, fenylpropanoloaminy [1, 8].

Zanotowano natomiast interakcję z aktywnym metabolitem fluoksetyny prowadzącą do wystąpienia syndromu serotoninowego [39], zaburzenia neurologiczne u osób przyjmujących hydroksyzynę [40] oraz interakcję z bupropionem prowadzącą do nadciśnienia śródoperacyjnego [41]. Linezolid nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, a także u kobiet karmiących piersią, poza przypadkami bezwzględnej konieczności.

Wytyczne American Thoracic Society (ATS) z grudnia 2004 roku [42] rekomendują linezolid jako składnik wstępnej antybiotykoterapii empirycznej lub jako lek pierwszego rzutu w VAP (MRSA) (ventylator-associated pneumonia – zapalenie płuc związane ze stosowaniem wspomaganego respiratorem oddychania) powodowanych przez szczepy MRSA. Stanowisko ATS opiera się na badaniach Wunderinka i Kollefa [43] (wieloośrodkowe, randomizowane – wykonane metodą podwójnie ślepej próby), które udowodniły, że przeżywalność pacjentów z VAP (z MRSA) jest wyższa (o 22%) w grupie leczonej linezolidem w stosunku do wankomycyny. Ta przewaga linezolidu nad wankomycyną jest związana z osiaganiem wysokich stężeń w tkance płucnej oraz wysoką penetracją do płynu pokrywającego nabłonek płuc. Choć przewaga linezolidu nad wankomycyną u pacjentów z VAP (z MRSA) wymaga walidacji, istnieją kliniczne powody, aby preferować linezolid, zwłaszcza u pacjentów z VAP, u których stwierdzono niewydolność nerek i u których lekarze mają tendencję do podawania niedostatecznych dawek wankomycyny. Dawkowanie wankomycyny u pacjentów ze zmienną funkcją nerek jest trudne i wymaga częstego monitorowania poziomu wankomycyny. Niewydolność nerek była znaczącą przyczyną niepowodzeń terapii wankomycyną. Ryzyko nefrotoksyczności wzrastało u pacjentów z MRSA przyjmujących wankomycynę razem z innymi neurotoksycznymi lekami, takimi jak aminoglikozydy [42].

#### Wnioski

Linezolid jest lekiem interesującym i obiecującym, jednak zbyt krótki okres jego stosowania nie umożliwia jeszcze na sformułowanie ostatecznej oceny.

Prosta budowa cząsteczki linezolidu powoduje, że synteza i modyfikacja chemiczna powinna być łatwa i tania. W przyszłości cena oksazolidynonów może być niska, a poszerzenie zakresu działania tej grupy leków powinno być stosunkowo proste. Obecnie jednak ustalono bardzo wysoką cenę dla linezolidu (brak refundacji). Linezolid może być podawany w postaci tabletki, co pozwala na wypisanie pacjenta chirurgicznego do domu o trzy do pięciu dni wcześniej, a tym samym na oszczędności, jako że leczenie w domu jest tańsze choćby o koszt doby szpitalnej.

Niezależnie od ceny, jaką uzyskają oksazolidynony, należy podkreślić, że szczególnie w wypadku nowej grupy leków powinno się podawać je z ogromną rozważą, aby nie spowodować narastania oporności.

#### Piśmiennictwo:

1. Mészáros J.: Co nowego w leczeniu zakażeń bakteriami Gram(+)? *Terapia i Leki*, 2002, XXX/LII, 2, 5–10.
2. Norrby R.: Linezolid – a review of the first oxazolidinone, *Exp Opin Pharmacother*, 2001, 2 (2), 293–302.
3. Drzewiecki A.: Nowe leki przeciwbakteryjne, *Zakażenia*, 2002, 1 (2), 15–7.
4. Diekema D. J., Jones R. N.: Oxazolidinones, a review, *Drugs*, 2000, 59 (1), 7–16.
5. Genin M. J., Allwine D. A., Anderson D. J. i wsp.: Substituent effects on the antibacterial activity of nitrogen carbon linked (azolyphenyl) oxazolidinones with expanded activity against the fastidious