

# Zyvox (linezolid) – antybiotyk nowej generacji w zwalczaniu infekcji bakteryjnych

ZDZISŁAW GLIŃSKI, KRZYSZTOF KOSTRO

Katedra Epizootiologii i Klinika Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR,  
ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Gliński Z., Kostro K.

## Zyvox (linezolid) – a new-generation antibiotic effective in bacterial infections

### Summary

The rapid emergence of multi-drug resistant bacterial strains and the potential threat they pose to humans and animals initiated research into finding a new type of antibiotic. Zyvox (linezolid), a new synthetic antibiotic of the oxazolidinone group is very effective in treating infections caused by Gram positive bacteria resistant to known antibiotics and other chemical treatments. It is the first antibiotic approved to treat patients with serious or life-threatening infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant pneumococci and vancomycin-resistant enterococci. Zyvox is rapidly absorbed from the alimentary canal, reaches peak plasma concentration after 1.5 h, has a terminal half-life of 5-7 h and only 30% of the antibiotic binds to plasma proteins.

**Keywords:** zyvox, antibiotic, resistant bacteria

Znajomość czynnika etiologicznego choroby oraz stopnia jego wrażliwości na leki jest podstawą racjonalnej terapii chorób infekcyjnych ludzi i zwierząt. Produkcja leków przeznaczonych do zwalczania ogólnych i miejscowych infekcji bakteryjnych jest ściśle związane z rozwojem wiedzy medycznej i weterynaryjnej, postępowaniem biochemii i biologii molekularnej oraz znajomością lekooporności mikroorganizmów. Bakterie patogenne oraz ich mutanty niezwykle szybko nabywają oporność na stosowane do ich zwalczania antybiotyki. Istnieje zatem konieczność stałego poszukiwania nowych związków o działaniu przeciwbakteryjnym, efektywnych w działaniu i cechujących się przy tym brakiem, względnie minimalnym działaniem niepożądanym na leczony organizm. W przypadku leków przeznaczonych do stosowania u zwierząt gospodarskich musi być uwzględniony ponadto okres karencji produktów spożywczych pochodzących od leczonych zwierząt, w wielu przypadkach także koszt całej kuracji.

Już w 50 latach XX w. gdy zaobserwowano bakterie odporne na antybiotyki pojawiły się problemy terapii chorób przez nie wywołanych. Mechanizmy lekooporności bakterii są wielorakie. Obejmują one m.in. enzymatyczne unieczynnienie lub modyfikację leku jeszcze przed jego wnikiem do komórki bakteryj-

nej, szybki transport leku z komórki na zewnątrz zanim jeszcze zacznie działać, modyfikację struktur powierzchniowych bakterii w taki sposób, że jest ona mniej przepuszczalna dla antybiotyku, zmianę struktur docelowego działania antybiotyku (specyficzne białko, kwas nukleinowy, szlak przemian metabolicznych) w taki sposób, że są one niewrażliwe na jego działanie, względnie wykształcenie nowego szlaku syntezy niewrażliwego na działanie danego leku (5, 8).

Obecnie problemy jakie stwarzają bakterie odporne na antybiotyki, pozostają tak samo złożone i trudne jak przez wszystkie lata ich stosowania (8). W ostatnich latach, problem stanowią bakterie gramdodatnie odporne jednocześnie na wiele antybiotyków i chemioterapeutyków, zwłaszcza gronkowce odporne na metycylinę, pneumokoki odporne na penicyliny oraz enterokoki odporne na wankomycynę (VRE – vanomycin resistans enterococci) (9). Dodatkowo wiele izolatów VRE, głównie *Enterococcus faecium* jest odporny na wszystkie dotychczas znane antybiotyki (1, 4, 10). Okazało się, że wankomycyna, uznawana za „antybiotyk ostatniego ratunku” jest nieskuteczna w przypadku infekcji wywołanych przez powszechnie występujące szczepy gronkowców i paciorkowców. W USA w latach 1995-1999 liczba zgonów spowodowanych zakażeniami bakteriami wzrosła na oddziałach inten-

sywnej terapii o ponad 40%. Oporny na wankomycynę *Enterococcus faecium* (VREF) powoduje w USA corocznie około 80 000 zachorowań, przy czym z reguły kończą się one śmiercią pacjenta. Infekcje spowodowane przez VREF i *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę (MRSA – methicillin resistans *Staphylococcus aureus*) są szczególnie niebezpieczne dla pacjentów leczonych szpitalnie oraz dla osób z upośledzoną czynnością układu immunologicznego (2).

### Mechanizm działania oksalidynonów

Kilkunastoletnie badania zaowocowały opracowaniem kilku nowych antybiotyków. Spośród 6 klas antybiotyków, które w badaniach laboratoryjnych i przedklinicznych przeprowadzonych w latach 1998-1999 cechują się aktywnością w stosunku do VRE, MRSA i opornych na penicylinę *Streptococcus pneumoniae* (PRSP – penicillin resistans *S. pneumoniae*) (tab. 1) tylko Zyvox (linezolid) – syntetyczny antybiotyk nowej generacji z grupy oksalidynonów, pozytywnie przeszedł wszystkie próby kliniczne i został zarejestrowany w USA przez amerykański Urząd Kontroli Leków i Żywności (FDA) i dopuszczony do sprzedaży w 2000 r. Pierwszego przedstawiciela z tej grupy zsyntetyzowano w latach 70 z przeznaczeniem do zwalczania chorób grzybiczych i bakteryjnych ziemiaków i innych roślin uprawnych (3). Dwie jego pochodne (DuP721 i DuP105) wykazujące szeroki zakres aktywności w stosunku do bakterii gramododatnich i gramujemnych, w tym w stosunku do paciorkowców, gronkowców, enterokoków, beztlenowców i *Mycobacterium tuberculosis* (7), ze względu na toksyczność dla ssaków nie zostały wprowadzone do leczenia (3). Jedną z pochodnych Du 721, a mianowicie (S)-5-acet-amidometyl-2-pochodną, pozbawioną toksyczności przy zachowanej aktywności przeciwbakteryjnej jest linezolid (3).

Zyvox jest pierwszym antybiotykiem z generacji oksalidynonów opracowanym w laboratoriach firmy Pharmacia and Upjohn i wprowadzonym do leczenia. Molekularny mechanizm działania tych syntetycznych antybiotyków w stosunku do gronkowców i enterokoków polega na blokowaniu rybosomalnej syntezy białek komórki bakteryjnej jeszcze przed jej zainicjowaniem. Uniemożliwia on powstanie kompleksu złożonego z fMet-tRNA, mRNA i podjednostki rybosomu 30S. Bezpieczeństwo tego działania dla organizmów eukariotycznych polega na tym, że w komórkach Eukariota pierwszym aminokwasem włączanym do białka jest metionina niezmieniona, a nie metionina zmodyfikowana do N-formylometioniny (fMet) co ma miejsce u organizmów prokariotycznych (10, 11). Efekt bakteriostatyczny działania oksalidynonów stwarza układowi immunologicznemu leczonego organizmu możliwość zlikwidowania infekcji. Ponadto miejscem przyłączenia się oksalidynonów, w tym też linezolidu, do rybosomu komórki bakteryjnej jest też podjednostka 50S w regionie, w którym znaj-

duje się inhibitor peptydylowy transferazy chloramfenikolu. Jakkolwiek znaczenie tego faktu nie jest w pełni zrozumiałe to wiadomo, że mutanty o obniżonej zdolności do przyłączania eperezolidu, jednej z pochodnych oksalidynonu, są mniej podatne na działanie linezolidu (12). Nie występuje oporność krzyżowa pomiędzy linezolidem a innymi antybiotykami hamującymi syntezę białek.

### Spektrum aktywności linezolidu

Na Zyvox (linezolid) jest wrażliwa większość gramododatnich ziemiaków łącznie z gronkowcami opornymi na metycylinę, enterokokami opornymi na działanie wankomycyny i pneumokokami opornymi na penicylinę. Wartość minimalnego stężenia hamującego wzrost bakterii dla 90% szczepów waha się w granicach 1,0-2,0 mg/L, dla pozostałych wynosi 4 mg/L (14). Mniej podatna na działanie linezolidu jest *Legionella sp.*, *Chlamydia pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Wartość MIC dla 90% izolatów wynosi 4,0-8,0 mg/L. Wrażliwe na działanie Zyvoxu było 148 izolatów *Pasteurella (P. multocida subsp. multocida, P. multocida subsp. septica, P. canis, P. dogmatis i P. stomatitis)*. Wartość MIC wynosiła < 2,0 mg/l w przypadku izolatów *Weeksella zoohelcum, Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas sp., Prevotella sp., Peptostreptococcus sp. i Bacteroides tectum* wywołujących infekcje tkanek miękkich człowieka (6). Wstępne obserwacje przeprowadzone na zwierzętach oraz szczepach bakterii izolowanych od chorych osobników wskazują na jego skuteczność w infekcjach przez nie wywołanych.

### Właściwości farmakokinetyczne

Zyvox szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego niezależnie czy jest podany osobno, czy razem z pokarmem (13). Metabolizmu nie zaburzają inhibitory lub induktory cytochromu P-450. Nie zaburza on też metabolizmu substancji kontrolowanych przez ten układ enzymatyczny. Stały poziom w surowicy wynoszący 12 mg/L osiąga się po dawce 375 mg zastosowanej 2-krotnie w ciągu doby, zaś poziom 18 mg/L po dawce 625 mg. Okres półtrwania biologicznego waha się od 5 do 7 godzin. Lek jest eliminowany zarówno z moczem jak i drogami pozanerkowymi. Jedynie około 30% leku łączy się z białkami surowicy (13). W oparciu o właściwości farmakokinetyczne i obserwacje kliniczne zaleca się stosowanie Zyvoxu doustnie lub w iniekcji dożylniej w odstępach 12-godzinnych w dawce 400 mg w łagodnych infekcjach oraz w dawce 600 mg w infekcjach ostrych.

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna leku była bardzo duża. I tak np. w badaniach klinicznych II fazy przeprowadzonych na 273 chorych z infekcjami skóry i tkanek miękkich, wyleczenie całkowite lub poprawę stanu klinicznego uzyskano u 93,2% leczonych pacjentów. Infekcje były

wywołane przez *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* i *Enterococcus sp.* W leczeniu zastosowano albo niskie dawki to jest 250 mg 3× dziennie lub 375 mg 2× dziennie, albo też dawki wysokie: 375 mg 3× dziennie lub 625 mg 2× dziennie. Przez pierwsze 3 doby lek podawano dożylnie, a następnie *per os*.

U pacjentów hospitalizowanych na skutek zapalenia płuc wywołanego głównie przez *S. pneumoniae* leczenie przyniosło sukces w 94,8% przypadków. Od chorych izolowano ponadto *S. aureus*, *Haemophilus sp.* i *Streptococcus* z grupy B. Spośród 126 leczonych pacjentów po 9 dniach terapii 73 było bakteriologicznie wyleczonych.

W innych badaniach klinicznych, którymi objęto 81 chorych z zapaleniem płuc, wyleczenie lub poprawę uzyskano u 98% pacjentów leczonych. U wszystkich 25 chorych, u których infekcję wywołał *S. pneumoniae* leczenie zlikwidowało zakażenie. Wynik badania bakteriologicznego po cyklu terapii był ujemny (6). Możliwość podawania leku zarówno dożylnie jak i doustnie może skrócić przebywanie pacjentów w szpitalach i spowodować rezygnację z iniekcji. Ułatwia też ewentualne jego stosowanie u zwierząt domowych.

Linezolid okazał się skuteczny u 77% pacjentów w leczeniu infekcji spowodowanych przez gronkowce odporne na metycylinę. Podany dożylnie był skuteczny u 89% pacjentów zakażonych enterokokami opornymi na wankomycynę (2, 13). Przy stosowaniu *per os* jego skuteczność w tych infekcjach wynosiła 74%. Dobre efekty w zwalczaniu wtórnych zakażeń bakteriologicznych notuje się też u chorych na AIDS.

Nadal nie wiadomo jak długi jest okres karencji linezolidu w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego takich jak mięso, mleko względnie jaja. Badania tego typu, pomimo że są prowadzone, nie zostały jeszcze udostępnione.

### Toksyczność i działanie niepożądane

Istnieje teoretycznie możliwość dwu rodzajów niepożądanego działania oksazolidynonów. Pierwszy typ jest związany z hamowaniem aktywności monoamino oksydazy (3). Drugi dotyczy toksyczności dla szpiku kostnego i jest uwarunkowany hamowaniem przez oksazolidynony syntezy białka. Według Batts (2) u pacjentów otrzymujących Zyvox przez 21 dni nie zaobserwowano żadnego z wyżej wymienionych działań. U 8,3% leczonych występowała natomiast biegunka, u 3,7% wymioty, u 6,5% bóle głowy i u 6,2% pacjentów nudności. Interakcja Zyxovu z preparatami zawierającymi pseudoefedrynę lub fenylopropanolaminę powoduje wzrost ciśnienia krwi. Nie jest natomiast znany wpływ Zyxovu na układ rozrodczy męski i żeński człowieka. U samic szczurów otrzymujących ten lek w dużych dawkach spada płodność. Powraca ona do normy po odstawieniu leku.

### Uwagi końcowe

Każdy rok przynosi informacje o wprowadzeniu do terapii nowych chemioterapeutyków działających prze-

ciwbakteryjnie, bardziej skutecznych aniżeli dotychczas stosowane. Po kilku latach okazuje się, że na skutek rozwoju lekooporności ich stosowanie musi być ograniczone, a w krańcowych przypadkach są one wycofywane z lecznictwa.

Oksazolidynony stanowią nową klasę syntetycznych antybiotyków, które z pewnością znajdą zastosowanie też w medycynie weterynaryjnej ze względu na swoją unikalną skuteczność, niską toksyczność, brak odporności krzyżowej z dotychczas stosowanymi antybiotykami, możliwość podawania z karmą oraz niską ceną. Okazują się szczególnie przydatne w leczeniu infekcji niepodatnych na dotychczas stosowane w praktyce klinicznej antybiotyki i chemioterapeutyki. Zyvox już jest stosowany w medycynie, a w weterynarii najprawdopodobniej już wkrótce będzie „lekiem ostatniego ratunku”. Stosując ten antybiotyk należy mieć na uwadze podstawowe zasady leczenia antybiotykami. Dotyczy to zwłaszcza określenia wrażliwości bakterii przed ich zastosowaniem, przestrzegania wielkości dawki i sposobu dawkowania oraz długości czasu leczenia. Należy się też liczyć z możliwością pojawienia się szczepów bakterii gramdodatnich opornych na linezolid.

### Piśmiennictwo

1. Alborn W. E. jr., Allenn N. E., Preston D. A.: Daptomycin disrupts membrane potential in growing *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991, 35, 2282-2287.
2. Batts D. H.: Linezolid clinical development program: end of Phase II results. *Proc. 2nd Eur. Congr. Chemotherapy, Hamburg 10-13 May 1998*, s. 74.
3. Brickner S. J.: Oxazolidinones antibacterial agents. *Current Pharmaceutical Design.* 1996, 2, 175-194.
4. Eliopoulos G. M.: Vancomycin-resistant enterococci. Mechanisms and clinical relevance. *Inf. Dis. Clin. North. Amer.* 1997, 11, 851-865.
5. Gold H. S., Moellering R. C. jr.: Antimicrobial-drug resistance. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, 1445-1453.
6. Goldstein E. J., Citron D. M., Merriam C. V.: Linezolid activity compared to those of selected macrolides another agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from soft tissue bite infections in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 43, 1469-1474.
7. Jones R. N., Barrett M. S., Erwin M. E.: In vitro activity and spectrum of LY333328, a novel glycopeptide derivative. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 488-493.
8. Moellering R. C. jr.: Past, present and future antimicrobial agents. *Amer. J. Med.* 1995, 99, 115-185.
9. Moellering R. C. jr.: Problems with antimicrobial resistance in gram-positive cocci. *Clin. Infect. Dis.* 1998, 26, 1177-1178.
10. Moellering R. C. jr.: Vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Infect. Dis.* 1998, 26, 1196-1999.
11. Moellering R. C. jr.: Antibiotic resistance: lesson for the future. *Clin. Infect. Dis.* 1998, 27, 135-140.
12. Murray R. W., Schaadt R. D., Zurenko G. E., Marotti K. R.: Ribosomes from an oxazolidinone-resistant mutant confer resistance to eperzolid in a *Staphylococcus aureus* cell-free transcription-translation assay. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998, 42, 947-950.
13. Stalker D. J., Wajszuk C. P., Betts D. H.: Linezolid safety, tolerance on pharmacokinetics after intravenous dosing twice daily for 7,5 days. *Proc. 37th Intern., Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 28 Sept.-1 Oct. 1997, Toronto, 1997, s. 111.
14. Zurenko G. E., Yagi B. H., Schaadt R. D., Allison J. W., Kilburn J. O., Glickman S. E.: In vitro activities of U-100592 and U-100766 novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996, 40, 839-845.