

19. Scheen A.J. *Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. In: *Drugs*, 2015, Jan., nr. 75(1), p. 33-59.
20. Scheen A.J. *Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors*. In: *Circ. Res.*, 2018, May 11, nr. 122(10), p. 1439-1459.
21. Shah R.B. *Insulin delivery methods: Past, present and future*. In: *Int. J. Pharm. Investig.*, 2016, Jan.-Mar., nr. 6(1), p. 1-9.
22. Yan L.J. *Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway*. In: *Animal Model Exp. Med.*, 2018, Mar., nr. 1(1), p. 7-13.
23. Weikel K.A., Ruderman N.B., Cacicedo J.M. *Unraveling the actions of AMP-activated protein kinase in metabolic diseases: Systemic to molecular insights*. In: *Metabolism*, 2016, May, nr. 65(5), p. 634-645.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

CZU: 615.33.012

STRATEGII DE OBTINERE A ANTIBIOTICELOR NOI

Nicolae BACINSCHI, Ina GUȚU,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

Elaborarea antibioticelor noi s-a axat pe descoperirea unor grupe noi – lipopeptide ciclice (daptomicină); glicilciline (tigeciclină); pleuromutiline (lefamulină, retapamulină); streptogramine (quinopristină/dalfopristină) – sau pe obținerea unor antibiotice noi din grupele deja cunoscute: cefalosporine de generația V (ceftobiprol, ceftarolină, ceftolozan, cefditoren); carbapeneme (ertapenem, biapenem, razupenem, faropenem, doripenem, panipenem, tebipenem, tonopenem); monobactame (tigemonam); asocieri beta-lactamine + inhibitori beta-lactamaze (cefoperazonă + sulbactam; piperacilină + tazobactam; ceftazidim + avibactam; ceftolozan + tazobactam; ceftarolină + avibactam; meropenem+vaborbactam); macrolide (macrociycle – fidaxomicină; ketolide – cetromicină; fluorketolide – solitromicina; biciclolide); aminoglicozide (isepamicină, arbecacina, plazomicină); tetraciline (fluorciline – eravacilina; aminometilciline – omadacilina; pentaciline; azatetraciline); glicopeptide (lipoglicopeptide – dalbavancina, oritavancina, telavancina; tiopeptide – ticilina).

Cuvinte-cheie: antibiotice, pleuromutiline, glicilciline, cefalosporine, carbapeneme, macrolide, aminoglicozide, tetraciline, glicopeptide

Summary

Strategies for obtaining new antibiotics

The development of new antibiotics focused on the discovery of new groups: cyclic lipopeptides (daptomycin), glycylicline (tegicycline), pleuromutilins (lefamulin, retapamulin), streptogramins (quinopristin/dalfopristin) or new antibiotics from the already known groups: cephalosporine V generation (ceftobiprole, ceftaroline, ceftolozane, cefditorene), carbapenems (ertapenem, biapenem, razupenem, faropenem, doripenem, panipenem, tebipenem, tonopenem); beta-lactams and beta-lactamase inhibitors (cefoperazone + sulbactam; piperacilline + tazobactam; ceftazidime + avibactam; ceftolozan + tazobactam; ceftaroline + avibactam; meropenem + vaborbactam); macrolides (macrocylic – fidaxomicin, ketolide – cetromycin, fluorketolide – solithromycin, biciclolide) aminoglycosides (isepamicine, arbecacine, plazomicine) tetracyclins (fluorcycline – eravaciline; aminomethylciline – omadaciline; pentacycline; azatetracycline); glycopeptides (lipoglycopeptide – dalbavancin, oritavancin, telavancin, thiopeptide-thiocillin).

Keywords: antibiotics, glycylicline, cephalosporine, pleuromutilins, carbapenems, macrolides, aminoglycosids, tetracyclins, glycopeptides

Резюме

Стратегии получения новых антибиотиков

Разработка новых антибиотиков была сосредоточена на открытии новых групп – циклические липопептиды (даптомицин); глицилциклины (тигециклин), плевромутилины (лефамутилин, ретапамутилин), стрептограммины (квинопристин/далфопристин) или получение новых антибиотиков из уже известных групп: цефалоспорины V поколения (цефтобипрол, цефтаролин, цефтолозан, цефдиторен), карбапенемы (эртапенем, биапенем, разупенем, фаропенем, дорипенем, панипенем, тебипенем, тонопенем), монобактамы (тигемонам); сочетание бета-лактамов + ингибиторы бета-лактамаз (цефоперазон + сульбактам, пиперациллина + тазобактам; цефтазидим + авибактам; цефтолозан + тазобактам; цефтаролин + авибактам; меропенем + вабобактам), макролиды (макроциклические – фидаксомицин; кетолиды – цетромидин; фторкетолитиды – солитромицин; бициклолиды); аминогликозиды (изепамицин, арбекацин, плазомицин) тетрациклины (фторциклины – эравацилин; аминометилциклины – омадациклин; пентациклины, азатетрациклины); гликопептиды (липогликопептиды – далбаванцин, оритаванцин, тедаванцин; тиопептиды – тиоциклин).

Ключевые слова: антибиотик, глицилциклины, плевромутилины, цефалоспорины, карбапенемы, макролиды, аминогликозиды, тетрациклины, гликопептиды

Introducere. Tratamentul antimicrobian al madațiilor infectioase reprezintă o problemă stringentă de sănătate publică, din cauza creșterii periculoase a rezistenței microorganismelor la preparatele antibacteriene existente, iar introducerea în practica

medicală a unor noi medicamente este dificilă și de lungă durată. Numărul de antibiotice și chimioterapice sintetice înregistrate este în descreștere și constituie, de regulă, 1-2 preparate din mai multe considerente: costul destul de mare de elaborare și punere pe piață (circa 2,6 miliarde dolari); durata relativ mică a patentului (20 de ani, dintre care circa jumătate se reduce la studiile preclinice și clinice); cure scurte ale tratamentului antibacterian, spre deosebire de preparatele utilizate în terapia bolilor cronice care determină profitul mic pentru companii; includerea preparatelor noi elaborate în lista celor de rezervă (din cauza costului mare și pentru preîntâmpinarea dezvoltării rezistenței) [42, 44, 45].

Actualmente, elaborarea preparatelor antimicrobiene noi se efectuează în două direcții: I – cercetarea și obținerea unor grupe principial noi de antibacteriene; II – cercetarea și obținerea unor preparate cu proprietăți noi din grupele de antibacteriene cunoscute.

Prima direcție, de regulă, se realizează printr-un screening general sau țintit al compușilor noi sintetizați sau naturali. Screeningul general este o cale comodă pentru a căpăta un număr mare de compuși cu utilizarea unor metode simple și obținerea rapidă a rezultatelor, dar care se caracterizează prin productivitate mică. Screeningul țintit prevede căpătarea unor compuși mai activi și inofensivi cu eforturi mai mici, datorită studiului proprietăților biologice ale microorganismelor și ale omului. Odată cu descifrarea genomului microbilor, a devenit posibil de a elucidă ținte noi pentru acțiunea antibioticelor. Concomitent, studiul genomului microorganismelor (actinomicetelor, fungilor) utilizate pentru producerea de antibacteriene a permis de a folosi și a modifica metabolismii acestora, pentru obținerea unor noi preparate. În acest sens, în decursul a cinci decenii s-au descoperit grupe noi de antibacteriene, precum: lipopeptidele ciclice (daptomicină); glicilciclilinele (der. tetracicliline – tigeciclină); pleuromutilinele (lefamulină, retapamulină); streptograminele (quinopristină/dalfopristină); oxazolidinonele (linesolid, tedizolid, eperezolid, sutezolid etc.).

Cea de a doua direcție ține de obținerea unor antibiotice noi din grupele deja cunoscute: cefalosporinele de generația IV – cefepim (maxipin), cefpirom (keiten), cefclidin, cefquinom, cefozopran, cefluprenam, cefoselis); cefalosporine de generația V (ceftobiprol, ceftarolină, ceftolozan, cefditoren); carbapeneme (ertapenem, biapenem, razupenem, faropenem, doripenem, panipenem, tebipenem, tonopenem); monobactame (tigemonam); asocieri beta-lactamine + inhibitori beta-lactamaze (cefoperazonă+sulbactam; piperacilină+tazobactam;

ceftazidim+avibactam; ceftolozan+tazobactam; ceftarolină+avibactam; meropenem+vaborbactam); macrolide – macrociclice (fidaxomicina), ketolide (cetromicina), fluorkerolide (solitromicina), biciclide); aminoglicozide (isepamicină, arbeciclină, plazomicină); tetracicliline – fluorocicliline (eravaciclină); aminometilcicliline (omadaciclină), pentacicliline, azatetracicliline); glicopeptide – lipoglicopeptide (dalbavancină, oritavancină, telavancină), tiopeptide (tiocilină); preparate cu proprietăți similare glicopeptidelor și cefalosporinelor [42, 44, 45].

Antibiotice pleuromutilinice. Pleuromutilinele sunt antibiotice obținute din ciuperca *Pleurotus mutilus*, care inhibă selectiv translația bacteriană și sunt derivați semisintetici ai pleuromutilinei diterpenoide triciclice. Din această clasă de antibiotice, tiamulina și valnemulina sunt utilizate în medicina veterinară, iar în medicină s-au introdus retapamulina (pentru tratament local) și lefamulina. Pleuromutilinele nu sunt afectate de rezistența la alte clase majore de antibiotice (macrolide, fluorochinolone, tetracicliline, beta-lactamine etc.) și prezintă frecvențe foarte scăzute de mutație spontană și potențial lent de dezvoltare a rezistenței în clinică [26, 31].

Lefamulina este un antibiotic pleuromutilinic pentru administrare intravenoasă sau orală. Preparatul este activ față de microorganismele grampozitive și atipice, agenți patogeni ai pneumoniilor comunitare (*Str. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae*, *S. aureus* (MRSA, vancomicină-intermediar), stafilococi coagulazo-negativi, streptococi grupele A și B, *Enterococcus faecium* (rezistent la vancomicină), precum și față de *Neisseria gonorrhoeae* și *Mycoplasma genitalium* (rezistente la mai multe medicamente), de sporii *Clostridium spp*, formele nesporulate de *Propionibacteriaceae spp*, *Peptostreptococcus*. Mecanismul de acțiune se reduce la inhibarea sintezei proteinelor prin legarea la centrul de peptidil transferază al ribozomului bacterian 50s, prevenind astfel legarea ARNt pentru transferul de peptide. Acțiunea antibacteriană este dependentă de timp și determinată de parametrul aria de sub curba concentrației/concentrația minimă inhibitoare (AUC/CMI). Lefamulina se concentrează în țesutul pulmonar și este bine tolerată la o doză IV de 150 mg de două ori pe zi, în decurs de o oră, sau o doză de 600 mg de două ori pe zi. De rând cu indicația principală – pneumoniile comunitare, lefamulina se cercetează în tratamentul infecțiilor bacteriene acute ale pielii și țesuturilor moi, infecțiilor cu transmitere sexuală. Printre reacțiile adverse pot fi menționate hipokaliemia, greața, insomnia, flebite, hipertensiunea, diareea, majorarea activității transaminazelor [26, 31].

Lipopeptidele ciclice. Daptomicina este un antibiotic lipopeptidic ciclic cu activitate bactericidă marcată față de flora grampozitivă. Preparatul reprezintă un lipopolipeptid din 13 inele ciclice, care conțin la un capăt al moleculei un număr mare de grupări hidrofobe (lipofile), iar la celălalt – reziduuri neutre și anionice. Mecanismul de acțiune al daptomicinei se reduce la dereglarea permeabilității membranei citoplasmice. Grupele hidrofobe interacționează cu reziduurile de acil ale membranei bacteriene printr-un mecanism dependent de calciu, care neutralizează sarcinile negative ale reziduurilor anionice care favorizează interacțiunea antibioticului cu membrana. Intercalarea daptomicinei în membrana bacteriană contribuie la penetrarea mai profundă a antibioticului, cu oligomerizarea moleculelor daptomicinei și formarea de pori nespecifici. Aceasta conduce la ieșirea cationilor (preponderent a potasiului) și depolarizarea membranei, cu dereglarea sintezei macromoleculelor și moartea rapidă a celulei, dar fără distrugerea peretelui celular și eliberarea componentelor intracelulare în mediul extern. Datorită acestui mecanism, nu are loc eliberarea masivă de toxine bacteriene fără amplificarea răspunsului imun, fapt important la bolnavii cu sepsis și bacteriemie masivă. Efectul bactericid este mai mare față de microbii ce se află în faza de multiplicare, dar și față de cei aflați în faza de repaus [12, 13, 41].

Spectrul de acțiune al daptomicinei include flora grampozitivă aerobă și cea anaerobă: *S. aureus* meticilin-rezistent (MRSA), *S. aureus* vancomicin-rezistent, stafilococii coagulazo-negativi meticilin-rezistenți (CoNS), *Str. pneumoniae* și *viridans* rezistenți la peniciline și fluorochinolone, *Enterococcus faecalis*, inclusiv vancomicin-rezistent, *Str. pyogenes* și *agalacticae*, *Clostridium*, *Bacillus*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Erysipelothrix*, *Propionibacterium* etc. Unele bacterii anaerobe, precum *Actinomyces*, *Clostridium ramosum*, *Eubacterium lentum* și *Lactobacillus plantarum*, s-au dovedit puțin sensibile la daptomicină. Totuși, prezintă interes clinic activitatea daptomicinei față de stafilococi și enterococi, și mai puțin față de streptococi. Absența activității față de bacteriile gramnegative se explică prin incapacitatea preparatului de a pătrunde prin membrana externă, prezentă la flora respectivă [41].

Daptomicina este aprobată pentru tratamentul pacienților cu infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi; cu bacteriemie cu *S. aureus*, inclusiv a celor cu endocardită infecțioasă, cauzată de izolate sensibile și rezistente la meticilină. Astfel, preparatul este inclus în recomandările americane și europene pentru tratamentul endocarditei stafilococice în caz de alergie la beta-lactamine și vancomicină sau

la evidențierea tulpinilor meticilin-rezistente. Doza recomandată la adulți și copii constituie 10 mg/kg.

Totodată, există publicații despre eficacitatea daptomicinei în infecțiile oaselor și articulațiilor, endocarditei infecțioase, peritonitei, precum și în tratamentul infecțiilor cauzate de enterococi și stafilococi cu sensibilitate redusă la vancomicină. În infecțiile oaselor și articulațiilor, daptomicina creează concentrații adecvate bactericide la o doză de 6 mg/kg înainte de intervenția de endoprotezare a articulației coxofemorale și a genunchiului. În unele studii clinice s-a demonstrat eficacitatea daptomicinei în tratamentul osteomielitei și al infecțiilor asociate cu proteze ortopedice. În anul 2016, FDA a aprobat daptomicina injectabilă (daptomicină RF), care oferă o stabilitate mai bună și o solubilitate mai rapidă [12, 13, 41].

În cazul infecțiilor cu coci grampozitivi cu poli-rezistență, s-a constatat un efect sinergic sau aditiv la asocierea cu gentamicina, rifampicina, beta-lactaminele și beta-lactamine+inhibitori de beta-lactamaze. Se presupune că efectele utilizării concomitente a ampicilinei și daptomicinei se datorează micșorării sarcinii pozitive a celulei bacteriene prin penicilină, posibil datorită eliberării acidului lipoteichoic din peretele celular, ce determină capacitatea cationică daptomicină/Ca de a se cupla cu membrana celulară. În baza mai multor studii s-a constatat că utilizarea daptomicinei la copii poate fi o alternativă eficientă în tratamentul bacteriemiei, endocarditei infecțioase, infecțiilor pielii și țesuturilor moi, cauzate de agenții grampozitivi cu rezistență, demonstrând tolerabilitate și inofensivitate bune [12, 13, 41, 43].

Cefalosporine de generația V: ceftobiprol (zeftera), ceftarolin fosamil (zinforo), ceftolozan, cefditoren.

Ceftobiprolul, sub formă de medocaril, este un promedicament cu un spectru foarte larg, ce include bacteriile grampozitive și majoritatea celor gramnegative: *S. aureus* meticilin-rezistent (MRSA), *S. aureus* vancomicin-rezistent, stafilococii coagulazo-negativi meticilin-rezistenți (CoNS), *Str. pneumoniae* penicilin-rezistent, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium perfringens*, *Ps. aeruginosa* și 85% din enterobacteriacee [21, 44, 45].

Ceftobiprolul are o afinitate mare față de proteinele ce cuplează penicilinele (PBP), inclusiv PBP2A, care mediază rezistența MRSA și CoNS, precum și PBP2x în cazul pneumococului rezistent la penicilină și la ceftriaxon. Antibioticul manifestă acțiune bactericidă și față de bacteriile gramnegative, similar cef-tazidimului, cefepimului și piperacilină+tazobactam. Ceftobiprolul este moderat activ față de *Acinetobacter*, are activitate limitată față de bacteriile anaerobe

Bacteroides fragilis și *non-fragilis*. În același timp, *Pr. vulgaris*, *Ps. aeruginosa*, *Bacteroides spp.*, rezistenți la ceftazidim, și microorganismele ce produc beta-lactamaze cu spectru extins nu sunt sensibile la ceftobiprol. Preparatul este refractar la hidroliza de PC1-beta-lactamaza stafilococului și clasa A TEM-1 beta-lactamaze, dar este labil la hidroliza de beta-lactamazele claselor B, D și A cu spectru extins, fiind similar cu ceftazidimul și cefepimul. Ceftobiprolul manifestă un efect post-antibiotic slab (30 min.) față de MRSA și de 2 ore față de pneumococii rezistenți la penicilină [21, 44, 45].

Ceftobiprolul este recomandat în tratamentul pneumoniei comunitare (agenți cauzali *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) și intraspitalicești (cauzate de *Enterobacteriaceae* – *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* și de *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus*) în calitate de tratament empiric inițial. Mai multe trialuri clinice remarcă posibilitatea utilizării lui în infecțiile pielii și țesuturilor moi. Preparatul se administrează intravenos, dar ar putea fi disponibil și sub formă orală [21, 44, 45].

Ceftarolina, sub formă de promedicament (fosamil), este activă față de bacterii cu rezistență multiplă (MRSA, *H. influenzae*, streptococi, enterobacterii). Utilizat în infecțiile pielii și ale țesuturilor moi, pneumonii extraspitalicești, iar în ultimii ani și în tratamentul pneumoniilor nosocomiale, infecțiile cauzate de *S. aureus* vancomycin-rezistent, infecțiile sistemului nervos central [9, 44, 45].

Ceftolozanul este similar cefalosporinelor de generația III, dar are o activitate mai mare față de *Ps. aeruginosa*, rezistentă la ceftazidim. Ceftolozan+tazobactam este activ față de microorganismele ce produc beta-lactamaze cu spectru larg, cu excepția metalo-beta-lactamazelor [44, 45].

Carbapenemele noi (biapenem, ertapenem, faropenem, doripenem, razupenem, tebipenem, panipenem, tomopenem) reprezintă o grupă importantă de antibiotice beta-lactamice cu un spectru foarte larg, parametri farmacocinetici favorabili și toxicitate mică, utilizate în tratamentul infecțiilor extraspitalicești și nosocomiale de gravitate medie și în cele severe.

Actualmente, carbapenemele se subdivizează în trei subgrupe: I include ertapenemul, preparat cu spectru larg de acțiune față de bacilii gramnegativi, cu excepția celor nefermentativi, utilizat în infecțiile extraspitalicești; II – imipenem, meropenem și doripenem, agenți cu spectru larg, activi împotriva bacililor gramnegativi nefermentativi, și sunt folosiți în tratamentul infecțiilor nosocomiale; III – PZ-601, CS-023, care sunt active față de MRSA [8, 39].

Carbapenemele sunt active față de flora gram-positivă (*Str. pneumoniae* – penicilin-sensibil, penicilin-rezistent; *Str. Pyogenes*, *Str. viridans*, *S. aureus* meticilin-sensibil), gramnegativă (*Neisseria*, *Moraxella*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*) și anaerobă (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotella bivia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium mortiferum*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* și *Clostridium perfringens*). Bacteriile rezistente la carbapeneme includ: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* (rezistent la ampicilină), *S. aureus* (meticilin-rezistent), *Stenotrophomonas maltophilia* și unele izolate de *Clostridium difficile*. Imipenemul, meropenemul și doripenemul se caracterizează prin activitate față de *Acinetobacter*, *Ps. Aeruginosa*, *Listeria*, *Propionibacterium* și variabilă față de *Burkholderia cepacia* și *Enterococcus faecalis*. Ertapenemul nu acționează asupra florei gramnegative nefermentative (*Ps. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* și *Acinetobacter spp.*), *Listeria* și *Acinetobacter*.

Activitatea antibacteriană a carbapenemelor se datorează mai multor factori: sunt molecule mai mici decât cefalosporinele și sunt amfoteri (au atât sarcini pozitive, cât și negative în soluție), facilitând pătrunderea rapidă prin membrana externă a agenților gramnegativi; au o mare afinitate pentru proteinele esențiale de legare pentru penicilină (PBP-2, PBP-4, PBP-3 și PBP-1b); sunt rezistente la o gamă largă de β-lactamaze ale bacteriilor grampozitive și celor gramnegative [8, 39].

Carbapenemele inhibă sinteza peretelui celular prin cuplarea și inactivarea transpeptidazelor sau proteinelor ce cuplează penicilinele (PBP) cu unele specificații față de diferite proteine. Astfel, imipenemul inhibă activitatea transpeptidazică a PBP-1A, PBP-2, PBP-4 și PBP-5 (*E. coli*), dar cu o afinitate mai mică față de PBP-3. Meropenemul și ertapenemul se cuplează preponderent cu PBP-2 și PBP-3 și au o afinitate înaltă față de PBP-1A și 1B. Doripenemul se deosebește prin cuplarea specifică cu PBP-3 (*Ps. aeruginosa*), PBP-1,2 (*S. aureus*) și PBP-2 (*E. coli*). Majoritatea carbapenemelor, spre deosebire de alte beta-lactamine, determină formarea de sferoplaști, cu liza ulterioară a celulei microbiene. Aceasta determină o creștere neînsemnată a masei celulei bacteriene înainte de liză, cu eliberarea unei cantități mai mici de endotoxine. Acest efect benefic s-a observat la tratamentul pacienților urologici cu sepsis cauzat de bacteriile gramnegative prin micșorarea mai rapidă a febrei, cu un nivel mai mic al endotoxinelor și cu o normalizare mai rapidă a conținutului citochinelor [8, 39].

Tebipenemul. Tebipenem-pivoxilul este un promedicament administrat pe cale orală pentru

tratamentul la adulți al infecțiilor bacteriene, cauzate de enterobacteriile producătoare de beta-lactamaze cu spectru larg și AmpC lactamaze cu rezistență la fluorochinolone. Studiile *in vitro* au determinat că concentrația minimă inhibitoare (MIC₉₀) pentru flora grampozitivă (*S. aureus* metilicilin-sensibil, MRSA, *S. epidermidis* metilicilin-sensibil, *S. epidermidis* metilicilin-rezistent, *Str. pyogenes*, *Enterococcus faecalis*) era cuprinsă între 0,125 și 32 μg/mL, iar pentru flora gramnegativă (*E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) – între 0,125 și 64 μg/mL [16, 26, 37].

Doripenemul. Doripenemul *in vitro* este activ față de streptococi, stafilococi sensibili la metilicilină, enterobacteriacee (inclusiv tulpinile producătoare de beta-lactamază cu spectru extins), *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* și *Bacteroides fragilis*. Preparatul nu acționează asupra MRSA, enterococilor rezistenți la vancomicină și asupra majorității bacteriilor gram-negative rezistente la meropenem sau la imipenem. Doripenemul a fost aprobat pentru tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate și al infecțiilor complicate ale tractului urinar, pielonefritelor, precum și al pneumoniilor intraspitalești și asociate ventilației asistate [25, 27].

Faropenemul. Faropenem medoxomilul este un carbapenem pentru administrare orală datorită modificărilor structurale comparativ cu imipenemul, ce îi conferă rezistență la sucul gastric, dihidropeptidaza renală și efecte reduse asupra SNC. Preparatul *in vitro* demonstrează activitate antimicrobiană față de germenii aerobi și anaerobi grampozitivi și este rezistent la hidroliză prin aproape toate beta-lactamazele, inclusiv cele cu spectru extins, și beta-lactamazele AmpC. Faropenemul nu este activ împotriva MRSA, *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicină, *Pseudomonas aeruginosa* sau *Stenotrophomonas maltophilia*. Studiile clinice comparative au demonstrat că faropenem medoxomil are eficacitate și siguranță echivalente în comparație cu cefuroxima, claritromicina, azitromicina, amoxicilina, cefpodoxima și amoxicilina-clavulanat. De asemenea, în tratamentul pacienților cu sinuzită bacteriană acută, exacerbări acute ale bronșitei cronice, pneumonie comunitară și infecții necomplicate ale pielii și țesuturilor moi. Faropenem medoxomil este cercetat și pentru tratamentul amigdalitei, faringitei și otitei medii la copii [11, 28].

Asocierile beta-lactaminelor cu inhibitorii de beta-lactamaze sunt o direcție importantă de fortificare a activității unor antibiotice deja cunoscute cu inhibitorii de beta-lactamaze de structură beta-lactamică și non-beta-lactamică. În acest sens

sunt bine cunoscute asocierile amoxicilină + acid clavulanic (augmentin, clavomed, amoxiclav, fle-moclav, clamox etc.), ampicilină + sulbactam (sultamicilină etc.), ticarcilină + acid clavulanic (timentin), precum și combinații introduse mai recent pe piața farmaceutică: cefoperazonă + sulbactam (sulperazon etc.), piperacilină + tazobactam, ceftazidim + avibactam (avicaz), ceftolozan + tazobactam (zebraxa), ceftarolin + avibactam, imipenem + relebactam, aztreonam + avibactam, meropenem+vaborbactam etc. Prezintă interes deosebit inhibitorii de beta-lactamază de structură non-beta-lactamică avibactam, relebactam, derivați diazabiciclooxani, care prezintă rezistență la o parte mai mare de clase de beta-lactamaze (A, B, C, D), iar unii compuși pot manifesta și un efect antibacterian propriu [6, 22, 26, 32].

Ceftazidim/avibactam (Avycaz) este o combinație dintre o cefalosporină de generația a III-a și avibactam, un inhibitor de beta-lactamaze non-beta-lactamic, derivat de diazabiciclooxani. Avibactamul manifestă activitate puternică împotriva majorității enzimelor Ambler de clasă A (beta-lactamaze cu spectru îngust și spectru extins și câteva carbapenemaze), clasa C (cefalosporinaze cu spectru extins) și carbapenemaze. Ceftazidimul, activ față de bacteriile gramnegative, inclusiv *Ps. aeruginosa*, la asocierea cu avibactamul manifestă activitate pentru organismele care produc beta-lactamaze, dar nu este efectiv împotriva microorganismelor anaerobe. Asocierea ceftazidim / avibactam a demonstrat o activitate marcată împotriva enterobacteriaceelor, producătoare de beta-lactamaze, și *Ps. aeruginosa* rezistentă la meropenem, ambele fiind rezistente la alți inhibitori de beta-lactamaze (acid clavulanic, tazobactam și sulbactam). Avibactamul se leagă covalent cu beta-lactamazele la locul activ, fără a implica o rearanjare după deschiderea inelului beta-lactamic, caracteristică altor inhibitori cu structură beta-lactamică, ceea ce îi conferă o activitate superioară acestora. Astfel, pentru a inhiba o moleculă de beta-lactamază, este necesară o cantitate semnificativă de tazobactam și acid clavulanic, iar pentru avibactam – doar 1-5 molecule. Aceasta se datorează deschiderii inelului și stabilizării prin reziduuri, care sunt aproape de locul activ, cauzând interacțiuni polare, ceea ce permite o inhibare mai eficientă a beta-lactamazelor [6, 15, 26, 29].

Indicațiile clinice actuale pentru ceftazidim/avibactam includ tratamentul pacienților peste 18 ani cu infecții urinare și intraabdominale complicate. Acestea tind să fie extinse pentru tratamentul bolnavilor spitalizați cu pneumonie nosocomială și asociată ventilației asistate; pacienților spitalizați, cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 18 ani, cu infecții

intraabdominale complicate și pacienți cu fibroză chistică cu infecții respiratorii cauzate de *Ps. aeruginosa* rezistentă [6, 15, 29].

Ceftolozan/tazobactam. Ceftolozanul are o afinitate mai mare față de proteinele ce cuplează penicilina, a demonstrat o stabilitate crescută la β -lactamaze și o activitate potentă împotriva *Ps. aeruginosa* de 4-16 ori mai mare comparativ cu ceftazidimul, dar nu afectează bacteriile gramnegative producătoare de carbapenemază. Asocierea cu tazobactamul lărgeste spectrul de acțiune al ceftolozanului, inclusiv față de agenții producători de beta-lactamaze cu spectru larg și speciile anaerobe. Nu este afectată de mecanismele de rezistență a microbilor (pompele de eflux, pierderea porilor). Ceftolozanul se elimină prin excreție urinară ($\geq 92\%$), iar ajustarea dozei este necesară la pacienții cu un clearance al creatininei < 50 ml/min. Ceftolozan/tazobactam pătrunde excelent în plămâni și poate fi considerat un antibiotic potențial pentru tratamentul pneumoniilor nosocomiale. Studii recente au demonstrat posibilitatea utilizării combinației în tratamentul infecțiilor complicate ale tractului urinar, infecțiilor intraabdominale complicate și pneumoniilor bacteriene asociate ventilației asistate.

Ceftolozan/tazobactam se consideră terapia empirică în caz de suspectare a infecției cu germeni gramnegativi (ce produc beta-lactamaze cu spectru larg) sau ca parte a terapiei combinate (de exemplu, cu metronidazol) în care se suspectează o infecție polimicrobiană. Combinația poate fi considerată un tratament de alternativă în caz de eșec la cefalosporinele de generația a III-a sau pentru infecțiile documentate cu bacilii gramnegativi, care produc beta-lactamaze cu spectru larg. Ceftolozan/tazobactam, datorită activității față de *Ps. aeruginosa*, inclusiv tulpinile polirezistente, poate fi considerat remediu de elecție în tratamentul infecțiilor cu bacilul piocianic suspectate și/sau documentate. Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt tulburările gastrointestinale și de somn, cefaleea și dereglările de perfuzie renală (87%), ce necesită ajustarea în disfuncția renală moderată și cea severă [7, 17, 33].

Imipenem+relebactam. Relebactamul, derivat biciclic de diazabiciclooctan, este un inhibitor al β -lactamazelor cu spectru larg, beta-lactamazelor din clasă C (AmpC) și carbapenemazelor produse de *Kl. Pneumoniae*. Suplimentarea relebactamului la imipenem crește semnificativ activitatea față de speciile *Enterobacteriaceae* și *Ps. aeruginosa*, dar nu și față de *Acinetobacter baumannii* și *Stenotrophomonas maltophilia*. Imipenem-relebactamul este utilizat pentru tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate și infecțiilor complicate ale tractului urinar, inclusiv

al pielonefritei acute. Imipenem-relebactam este cercetat în studii clinice pentru tratamentul infecțiilor bacteriene rezistente la imipenem, precum și al pneumoniei bacteriene nosocomiale și a pneumoniei bacteriene asociate ventilației asistate [26, 32].

Meropenem+vaborbactam. Vaborbactamul este un inhibitor al beta-lactamelor, ciclic, pe bază de acid boric, cu o structură diferită de alți inhibitori, fiind rezistent la beta-lactamaze cu spectru extins, beta-lactamaze de clasă C (AmpC) și carbapenemaze produse de *Kl. Pneumoniae*. Suplimentarea vaborbactamului la imipenem crește semnificativ activitatea față de speciile *Enterobacteriaceae*, dar nu și față de *Acinetobacter baumannii*, *Ps. aeruginosa* și *Stenotrophomonas maltophilia*. Meropenem-vaborbactam este recomandat pentru tratamentul infecțiilor complicate ale tractului urinar, inclusiv al pielonefritei acute, infecțiilor cauzate de enterobacterii rezistente la carbapeneme, precum și pentru terapia pneumoniei bacteriene nosocomiale și a pneumoniei bacteriene asociate ventilației asistate [22, 32].

Aminoglicozidele. Printre aminoglicozidele noi se enumeră isepamicina, arbecacina, plazomicina, vertilmicina, etimicina.

Arbecacina (habecacinul) este un antibiotic aminoglicozidic derivat de dibecacină, cu activitate față de bacteriile grampozitive, inclusiv *S. aureus* rezistent la metilicină (MRSA), *Enterococcus faecalis* și *Enterococcus faecium* rezistenți la gentamicină (în asociere cu ampicilina) și bacteriile gramnegative precum *E. coli*, *Ps. aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter baumannii*. Antibioticul a fost aprobat pentru tratamentul pacienților cu pneumonie și sepsis cauzate de MRSA și, de perspectivă, pentru tratarea infecțiilor bacteriene gramnegative polirezistente, inclusiv în asociere cu beta-lactaminele și glicopeptidele datorită efectului sinergic. Printre reacțiile adverse principale se enumeră nefrotoxicitatea și hepatotoxicitatea, cu o incidență sub 10% [19, 20, 24].

Arbecacina sulfat, un antibiotic aminoglicozidic, a fost descoperit în 1972 și a fost derivat din dibecacină pentru stabilitatea la enzimele ce inactivează aminoglicozidele. Spectrul acțiunii antimicrobiene include bacteriile grampozitive, inclusiv a *S. aureus* rezistent la metilicină (MRSA), și gramnegative, precum *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae*. Arbecacina a fost aprobată pentru tratamentul pacienților cu pneumonie și sepsis cauzate de MRSA, demonstrând beneficii clinice și siguranță. Preparatul este testat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene gramnegative, cauzate de *Ps. aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*, rezistente la

mai multe medicamente, datorită efectului sinergetic în combinație cu beta-lactaminele.

Plazomicina este un derivat semisintetic al sisomicinei, cu activitate semnificativ marcată împotriva tulpinilor rezistente la amicacină sau gentamicină. Plazomicina de asemenea manifestă activitate bactericidă împotriva agenților patogeni producători de beta-lactamaze cu spectru larg și cefalosporinaze, incluzând bacteriile gramnegative rezistente la fluorochinolone, aminoglicozide și carbapeneme, cu excepția speciilor *Proteus*. Plazomicina nu este hidrolizată de enzimele ce inactivează aminoglicozidele, în afară de N-acetiltransferaze AAC Ia, Ib și Ic produse de *Providencia spp.* Plazomicina prezintă sinergism *in vitro* împotriva *Ps. aeruginosa* la asocierea cu cefepim, doripenem, imipenem, piperacilină/tazobactam. Medicamentul este recomandat pentru tratamentul infecțiilor urinare complicate. În cadrul studiilor nu s-a constatat semne de nefrotoxicitate, iar printre reacțiile adverse s-au raportat cazuri ușoare sau moderate de tinitus, greață, amețelă și hipertensiune. Plazomicina se elimină pe cale renală (87%), necesitând ajustare în disfuncția renală moderată și cea severă [17, 26].

Macrolidele și similarele lor. Grupa de macrolide reprezintă o bază importantă de obținere a unor antibiotice noi, precum: ketolide (cetromicină), fluorcketolide (solitromicină), preparate macrociclice (fidaxomicină) și biciclice (EDP-788, EDP-322) [23, 26, 34].

Ketolidele. Cetromicina, o nouă cetolidă, are un mecanism de acțiune similar cu telitromicina, dar un profil de siguranță mai bun. Preparatul prezintă activitate *in vitro* împotriva bacteriilor grampozitive, gramnegative și atipice (*Str. pneumoniae*, inclusiv polirezistent, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), agenților pneumoniei comunitare, precum și față de *Neisseria gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis*, agenți ai infecțiilor sexual transmisibile, și microorganismele utilizate în calitate de arme biologice (*Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*). Indicația principală este tratamentul pneumoniei comunitare formele ușoară și moderată, la pacienții peste 18 ani, în doza de 300 mg intern o dată pe zi, indiferent de mese. Cetromicina, în calitate de medicament orfan, este recomandată pentru profilaxia tularemiei, pestei și antraxului [14, 23, 26].

Fluoroketolidele. Solitromicina este o fluoroketolidă pentru administrarea internă și intravenoasă în tratamentul pneumoniei comunitare, cauzate de agenții patogeni cu rezistență la macrolide. Preparatul, spre deosebire de predecesorii săi macrolidici

și cetolidici, are trei situri de legare ce măresc interacțiunea cu ribozomii și reduc posibilitățile de dezvoltare a rezistenței prin mecanismele cunoscute de rezistență la macrolide. Solitromicina afectează formarea și funcția subunității ribozomale 50S, precum și erorile de transmisie a cadrului în timpul traducerii. Activitatea antimicrobiană este dependentă de timp (raportul ariei sub curba concentrației la concentrația inhibitorie minimă). Solitromicina a demonstrat o activitate marcată *in vitro* față de agenții patogeni ai pneumoniei comunitare, incluzând tulpini rezistente la macrolide, peniciline și fluorochinolone de *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma*, *Legionella*. Preparatul mai este activ și față de *Ureaplasma*, *Pl. vivax* și *Pl. falciparum* rezistente la macrolide.

Solitromicina are o biodisponibilitate de aproximativ 67% după administrarea orală, un volum mare de distribuție (>500 L), cuplarea cu proteinele constituie 81%. Preparatul se metabolizează în mare parte prin citocromul P450 (CYP3A4), metabolizii fiind supuși unei excreții biliare. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 6-9 ore, ceea ce este suficient pentru administrarea o dată pe zi. Solitromicina a demonstrat rate similare de eficacitatea clinică comparative cu levofloxacină, moxifloxacină. Preparatul a fost bine tolerat în studiile clinice, cu reacții adverse gastrointestinale la aproximativ 10% și creșterea transaminazelor la 5-10% dintre pacienți, dar care s-au rezolvat după întreruperea tratamentului. Reacții adverse grave (hepatotoxicitatea), caracteristice telitromicinei, la solitromicină nu s-au observat, posibil datorită faptului că aceasta (spre deosebire de telitromicină) nu posedă o porțiune de piridină în structura sa, care a fost implicată în inhibarea receptorilor nicotini. Solitromicina este un substrat posibil și inhibitor atât al CYP3A4, cât și al P-glicoproteinei, din care cauză poate prezenta interacțiuni medicamentoase similare cu macrolidele. [26, 34].

În studii clinice s-a constatat că solitromicina are un potențial extraordinar pentru tratamentul infecțiilor intrauterine, prevenirea nașterii premature și terapia infecțiilor perinatale și postnatale. Proprietățile sale farmacodinamice și farmacocinetice sunt ideale pentru terapia antimicrobiană în timpul sarcinii. Se estimează că solitromicina poate fi utilizată în tratamentul profilactic al femeilor asimptomatice cu risc crescut de naștere prematură în prima jumătate a sarcinii, prin identificarea femeilor cu risc de infecție intrauterină și cu microbiota vaginală anormală sau prezența unor tulpini microbiene, sau cu un cervix scurt cu modificari inflamatorii. O altă situație ar prezenta femeile cu ruperi timpurii ale membranelor

pentru tratamentul intrauterin al fătului. Solitromicina poate fi eficientă în ameliorarea rezultatelor neonatale la femeile care prezintă travaliu prematur și membrane intacte, oferind fătului înainte de naștere atât beneficii antimicrobiene, cât și antiinflamatorii, îndeosebi la asocierea cu un antiinflamator [18].

Macrolidele macrociclice. Fidaxomicina produce efectele sale antibacteriene prin inhibarea ARN polimerazei bacteriene la inițierea transcripției. Fidaxomicina, spre deosebire de rifamicină, acționează la o etapă anterioară în calea de inițiere a transcripției prin legarea la complexul ARN-polimerază+ADN și previne separarea inițială a lanțurilor de ADN, care precedă sinteza ARN-ului mesager prin inhibarea subunității σ . Situl specific de cuplare a fidaxomicinei explică spectrul limitat de activitate antimicrobiană, deoarece subunitățile σ diferă între speciile bacteriene. Tulpinile de *Cl. difficile* rezistente la rifamicine sau la alte clase antimicrobiene (fluorochinolone, clindamicină) nu sunt rezistente încrucișat la fidaxomicină. Acest preparat inhibă de asemenea formarea sporilor și eliberarea endotoxinelor A și B de *C. difficile* [3, 35].

Fidaxomicina este un agent cu spectru îngust, cu acțiune selectivă asupra anaerobilor grampozitivi, inclusiv *Clostridium* (în special *Cl. difficile* și *Clostridium perfringens*). Ea este mai puțin activă față de bacilii grampozitivi nesporulați (*Propionibacterium*, *Lactobacilli*), peptostreptococi și este slab activă față de bacilii gramnegativi aerobi și anaerobi (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Haemophilus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella* și *Veillonella*). Fidaxomicina este inactivă față de speciile de *Candida* [3, 35].

Fidaxomicina are un spectru de activitate antimicrobiană mai îngust decât metronidazolul sau vancomicina, limitând astfel perturbarea florei gastrointestinale normale. Preparatul are un efect post-antibiotic prelungit (circa 10 ore), permițând administrarea de două ori pe zi. Efectul *in vitro* al fidaxomicinei și al metabolitului său asupra creșterii *Cl. difficile* și dinamicii sporulației este similar cu cel al vancomicinei, metronidazolului și rifaximinei. Fidaxomicina s-a dovedit a fi similară cu vancomicina pentru tratamentul infecției cu *Cl. difficile* și mai eficace decât vancomicina în reducerea ratei de recurență. Antibioticul trebuie considerat o alternativă la vancomicină pentru tratamentul colitei pseudomembranoase, în special la adulții vârstnici, care au o probabilitate mai mare de a dezvolta boli recurente. În plus, fidaxomicina are un profil favorabil de siguranță și de administrare de două ori pe zi. Preparatul nu necesită ajustarea dozei la vârstnici sau la pacienții cu disfuncție hepatică sau renală. Se absoarbe slab, din care considerente efec-

tele adverse sistemice sunt minime. Printre reacțiile adverse se enumeră greața, voma, diareea, durerile abdominale și constipația [3, 35].

Tetraciline noi. Printre tetraciclinele noi sunt testate glicilciclinele (tigeciclina), fluorciclinele (eravaciclina, TP-271), aminometilciclinele (omadaciclina), pentaciclinele (TP-038, TP-834) și azatetraciclinele (TP-787, TP-120).

Glicilciclinele. Tigeciclina, o glicilciclină, derivat al minociclonei, manifestă un efect bacteriostatic prin inhibarea sintezei proteinelor. Spectrul de acțiune include *Enterobacteriaceae* producătoare de beta-lactamaze cu spectru larg, *Acinetobacter baumannii* cu rezistență multiplă și extinsă și *K. pneumoniae*, producătoare de carbapenemaze. Agenții patogeni *Pseudomonas*, *Proteus*, *Providencia* și *M. morgani* sunt slab sensibili la tigeciclină. Preparatul este utilizat pentru tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate, infecțiilor pielii și țesuturilor moi complicate, iar mai recent – și al pneumoniilor cauzate de bacteriile respective. Preparatul se deosebește prin capacitatea de a evita efluxul activ și mecanismele de rezistență la proteinele ribozomale, care inactivează tetraciclinele mai vechi. Rezistența la tigeciclină crește datorită utilizării extinse a acesteia ca antibiotic în infecțiile cu rezistență extinsă *K. pneumoniae* în regiunile endemice [17].

Fluorciclinele. Eravaciclina este un antibiotic tetraciclinic sintetic cu activitate antibacteriană față de flora grampozitivă (inclusiv MRSA, streptococi, enterococi) și gramnegativă (enterobacterii producătoare de beta-lactamaze cu spectru larg, *Acinetobacter baumannii* cu polirezistență, izolate producătoare de carbapenemază, cu excepția *Ps. aeruginosa* și *B. cepacia*). S-a demonstrat că activitatea antibacteriană a eravaciclonei este minim afectată de mecanismele de rezistență ale bacteriilor (pompa de eflux și modificare a funcțiilor ribozomului) și a demonstrat o potență mai mare decât tigeciclina. Efectul antibacterian este dependent de doză și are o cinetică liniară. Eravaciclina creează concentrații destul de mari în macrofagele alveolare și ale tubului digestiv. Preparatul este recomandat în tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate și al celor respiratorii. Cele mai frecvente reacții adverse au fost dereglările gastrointestinale și tulburările vasculare. Eravaciclina este disponibilă și într-o formulă pentru administrarea orală [17, 26].

Aminometilciclinele. Omadaciclina este reprezentantul unei generații noi de tetracicline, destinat tratamentului infecțiilor bacteriene acute ale pielii și anexelor, pneumoniei spitalicești. Este activă față de flora grampozitivă, inclusiv MRSA, și gramnegativă (cu excepția *Ps. aeruginosa*) [26].

Antibioticele glicopeptidice (vancomicină, ristomicină, teicoplanină) și **lipoglicopeptidice** (dalbavancina, oritavancina, telavancina). Lipoglicopeptidele sunt derivați semisintetici ai vancomicinei sau teicoplaninei prin modificări structurale ce le conferă proprietăți farmacodinamice și farmacocinetice mai avantajoase. Dalbavancina, oritavancina și telavancina sunt lipoglicopeptide semisintetice care conțin un nucleu heptapeptidic, comun tuturor glicopeptidelor, care le permite să inhibe transglicozilarea și transpeptidarea, respectiv sinteza peretelui celular. Modificările miezului heptapeptidic au ca rezultat diferite activități *in vitro* pentru cele trei lipoglicopeptide semisintetice. Preparatele conțin lanțuri laterale lipofile, care prelungesc timpul lor de înjumătățire, contribuie la ancorarea agenților pe membrana celulară și la creșterea activității lor împotriva cocilor grampozitivi [1, 2, 4, 5, 10, 36, 40].

Mecanismul de acțiune al lipoglicopeptidelor se datorează unei acțiuni duble. Antibioticele glicopeptidice acționează prin legarea la precursorul lipidic II al peptidoglicanului, prevenind încorporarea acestuia în componenta peretelui celular. Legarea vancomicinei și a altor glicopeptide la lipidul II este precedată printr-o dimerizare cooperativă, care crește afinitatea lor de legare la lipidul II. Preparatele inhibă stadiile finale de sinteză a peretelui celular prin cuplarea cu reziduurile D-alanină-D-alanină ale monomerilor peptidoglicanului, cu dereglarea polimerizării și formării legăturilor între lanțurile peptidoglicanului. Acest mecanism este de 10 ori mai puternic la telavancină. Telavancina și oritavancina dereglează permeabilitatea membranei citoplasmice, cu creșterea permeabilității și pierderea de ATP și potasiu, ce cauzează depolarizarea membranei, iar oritavancina inhibă de asemenea sinteza ARN [1, 2, 4, 5, 10, 36, 38, 40].

Spectrul de acțiune al lipoglicopeptidelor include flora grampozitivă *S. aureus* (inclusiv MRSA), *St. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Str. anginosus*, *Str. intermedius*, *Str. constellatus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Enterococii care manifestă rezistență la vancomicină (VanA) și la teicoplanină sunt rezistenți la dalbavancină și la telavancină, pe când oritavancina își păstrează activitatea. Dalbavancina, oritavancina și telavancina prezintă activitate împotriva enterococilor rezistenți la vancomicină, fenotipul VanB. Toate cele trei lipoglicopeptide demonstrează o activitate *in vitro* puternică împotriva *S. aureus* și *S. epidermidis*, indiferent de susceptibilitatea lor la metilicină, precum și *Streptococcus spp.*

Dalbavancina și telavancina sunt active împotriva *S. aureus* cu sensibilitate intermediară la vancomicină (VISA), dar prezintă o activitate slabă față de *S. aureus* rezistent la vancomicină (VRSA). Oritavancina este activă împotriva VISA și VRSA. Telavancina are o activitate mai mare împotriva *Clostridium spp.* decât dalbavancina, oritavancina sau vancomicina [1, 2, 4, 5, 10, 36, 38, 40].

Timpul de înjumătățire al dalbavancinei variază de la 147 la 258 de ore, ceea ce permite dozarea o dată pe săptămână, iar timpul de înjumătățire al oritavancinei de 393 ore poate permite administrarea în doză unică, pe când telavancina necesită administrare zilnică. Dalbavancina și telavancina prezintă activitate dependentă de concentrație și ASC/MIC, care este parametrul farmacodinamic ce descrie cel mai bine activitățile lor. Activitatea oritavancinei de asemenea este considerată dependentă de concentrație *in vitro*, în timp ce activitatea *in vivo* depinde atât de concentrație, cât și de timp. Cu toate acestea, ASC/MIC este parametrul farmacodinamic care descrie cel mai bine activitatea sa [2, 4, 5, 10, 36, 38, 40].

Studiile clinice care au implicat pacienți cu infecții complicate ale pielii și ale structurii pielii au demonstrat că toți cei trei agenți lipoglicopeptidici sunt la fel de eficienți ca și preparatele de comparație [2, 4, 5, 10, 36, 40].

Cele mai frecvente efecte adverse raportate la utilizarea dalbavancinei au inclus greață, diaree și constipație, în timp ce reacțiile la locul injectării, febra și diareea au fost frecvent observate în timpul tratamentului cu oritavancină. Pacienții cărora li s-a administrat telavancină au raportat frecvent greață, tulburări de gust și insomnie [2, 4, 5, 10, 36, 38, 40].

Dalbavancina, oritavancina și telavancina sunt preparate de alternativă pentru tratamentul infecțiilor pielii și țesuturilor moi în caz de: sensibilitate redusă sau rezistență la vancomicină; reacții adverse la vancomicină; ineficiență a vancomicinei ca opțiune mai economică [2, 4, 5, 10, 36, 38, 40].

Polimixinele (colistina). Colistina, o peptidă antimicrobiană cationică, a fost reintrodusă datorită creșterii vertiginose a bacteriilor gramnegative cu polirezistență. Preparatul interacționează prin peptidele cationice cu lipopolizaharidele negative ale membranei celulare, cu destabilizarea membranei externe prin deplasarea calciului și magneziului, cu creșterea permeabilității membranei citoplasmice și pierderea conținutului celulelor, cu un efect bactericid absolut asupra microbilor în faza de multiplicare și repaus dependent de concentrație. Colistina este disponibilă sub formă de: sulfat pentru administrare internă și locală și metansulfonat pentru administrare parenterală [17].

Colistina este activă față de enterobacteriacee (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.* și *Shigella spp.*, inclusiv beta-lactamaze cu spectru larg, *K. pneumoniae* ce produce carbapenemase, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Legionella pneumophila*, *Stenotrophomonas maltophilia* și *Aeromonas spp.* cu rezistență multiplă și extinsă. În același timp, *Proteus* și *Providencia spp.*, *Burkholderia spp.*, *Serratia marcescens* și *Morganella morganii* practic sunt rezistente, iar flora grampozitivă și cea anaerobă prezintă o rezistență naturală [17].

Colistina metansulfat este indicată în tratamentul pneumoniilor din fibroza chistică, infecțiilor grave cauzate de *K. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, cu rezistență extinsă ca monoterapie sau în asociere cu rifampicina, carbapeneme, aminoglicozide, tigeciclină, asocierile beta-lactamine + inhibitori de beta-lactamaze [17].

Colistina metansulfat reprezintă un promedicament ce se supune hidrolizei parțial în derivat sulfometilat și colistină. Preparatul se elimină rapid prin urină, iar colistina are o cale nonrenală [17].

Polimixinele (polimixina B și colistina) sunt utilizate ca terapie de ultimă linie în infecțiile cu germeni gramnegativi, inclusiv în tratamentul infecțiilor SNC cauzate de bacteriile gramnegative cu polirezistență. Colistina are o eficacitate semnificativă în tratamentul infecțiilor SNC cauzate de bacteriile gramnegative, în special *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae*, cu rezistență la cefalosporine, carbapenemi și aminoglicozide. Dar pentru utilizarea eficientă și inofensivă a polimixinelor, sunt necesare studii asupra farmacocineticii / farmacodinamicii, inclusiv pentru administrarea intratecală / intraventriculară, având în vedere neurotoxicitatea lor potențială [30].

Bibliografie

- Al Jalali V., Zeitlinger M. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Telavancin Compared with the Other Glycopeptides*. In: Clin. Pharmacokinet. 2018; nr. 57(7), p. 797–816.
- Alduina R., Sosio M., Donadio S. *Complex Regulatory Networks Governing Production of the Glycopeptide A40926*. In: Antibiotics (Basel), 2018, Jun., nr. 7(2), p. 30.
- Asempa T.E., Nicolau D.P. *Clostridium difficile infection in the elderly: an update on management*. In: Clin. Interv. Aging., 2017; nr. 12, p. 1799–1809.
- Binda E. et al. *Old and New Glycopeptide Antibiotics: Action and Resistance*. In: Antibiotics (Basel), 2014, Dec., nr. 3(4), p. 572–594.
- Blaskovich M.A. et al. *Developments in Glycopeptide Antibiotics*. In: ACS Infect. Dis., 2018, May, nr. 11(5), p. 715–735.
- Bush K., Bradford P.A. *β -Lactams and β -Lactamase inhibitors: An Overview*. In: Cold Spring Harb. Perspect. Med., 2016; nr. 6, p. 1–17.
- Cluck D. et al. *Ceftolozane-tazobactam: A new-generation cephalosporin*. In: Am. J. Health Syst. Pharm., 2015, Dec. 15, nr. 72(24), p. 2135–2146.
- Codjoe F.S., Donkor E.S. *Carbapenem Resistance: A Review*. In: Med. Sci. (Basel), 2018, Mar, nr. 6(1), p. 1.
- Cosimi R.A. et al. *Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus infections: A Systematic Review*. In: Open Forum Infect Dis., 2017 Spring; nr. 4(2): ofx084.
- Crotty M.P. et al. *New Gram-Positive Agents: the Next Generation of Oxazolidinones and Lipoglycopeptides*. In: J. Clin. Microbiol., 2016, Sep, nr. 54(9), p. 2225–2232.
- Faropenem medoxomil: A0026, BAY 56-6854, BAY 566854, faropenem daloxate, SUN 208, SUN A0026*. In: Drugs R. D., 2008, nr. 9(2), p. 115–124.
- Frankenfeld C. et al. *Daptomycin: a comparison of two intravenous formulations*. In: Drug Des. Devel. Ther., 2018, Jun. 29, nr. 12, p. 1953–1958.
- Gonzalez-Ruiz A., Seaton R.A., Hamed K. *Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections*. In: Infect. Drug Resist., 2016, nr. 9, p. 47–58.
- Hammerschlag M.R., Sharma R. *Use of cethromycin, a new ketolide, for treatment of community-acquired respiratory infections*. In: Expert Opin. Investig. Drugs, 2008, Mar., nr. 17(3), p. 387–400.
- Hidalgo J.A., Vinluan Celeste M., Antony N. *Ceftazidime/avibactam: a novel cephalosporin/nonbeta-lactam beta-lactamase inhibitor for the treatment of complicated urinary tract infections and complicated intra-abdominal infections*. In: Drug Des. Devel. Ther., 2016; nr. 10, p. 2379–2386.
- Jain A. et al. *Tebipenem, the first oral carbapenem antibiotic*. In: Expert Rev. Anti Infect. Ther., 2018, Jul., nr. 27, p. 1–10.
- Karaiskos I., Giamarellou H. *Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches*. In: Expert Opin. Pharmacother., 2014, Jul. 3; nr. 15(10), p. 1351–1370.
- Keelan J.A. et al. *A New, Potent, and Placenta-Permeable Macrolide Antibiotic, Solithromycin, for the Prevention and Treatment of Bacterial Infections in Pregnancy*. In: Front. Immunol., 2016, Apr. 1, nr. 7, p. 111.
- Krause K.M. et al. *Aminoglycosides: An Overview*. In: Cold Spring Harb. Perspect. Med., 2016, Jun., nr. 6(6): a027029.
- Lee J.H., Lee C.S. *Clinical Usefulness of Arbekacin*. In: Infect. Chemother., 2016, Mar., nr. 48(1), p. 1–11.
- Liapikou A., Cillóniz C., Torres A. *Ceftobiprole for the treatment of pneumonia: a European perspective*. In: Drug Des. Devel. Ther., 2015; nr. 9, p. 4565–4572.
- McCarthy M.W., Walsh T.J. *Meropenem/vaborbactam fixed combination for the treatment of patients with complicated urinary tract infections*. In: Drugs Today (Barc.), 2017, Oct., nr. 53(10), p. 521–530.
- Mansour H. et al. *Cethromycin: a new ketolide antibiotic*. In: Ann. Pharmacother., 2013, Mar., nr. 47(3), p. 368–379.
- Matsumoto T. *Arbekacin: another novel agent for treating infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus and multidrug-resistant Gram-negative pathogens*. In: Clin. Pharmacol., 2014; nr. 6, p. 139–148.

25. Paterson D.L., Depestel D.D. *Doripenem*. In: Clin. Infect. Dis., 2009, Jul. 15, nr. 49(2), p. 291-298.
26. Pucci M.J., Jain A., Utey L. et al. *Tebipenem, the first oral carbapenem antibiotic*. In: Expert Rev. Anti Infect. Ther., 2018, Jul. 17.
27. Qu X.Y., Hu T.T., Zhou W. *A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections*. In: Braz. J. Infect. Dis., 2015, Mar.-Apr., nr. 19(2), p. 156-162.
28. Schurek K.N. et al. *Faropenem: review of a new oral penem*. In: Expert Rev. Anti Infect. Ther., 2007, Apr., nr. 5(2), p. 185-198.
29. Tuon F.F., Rocha J.L., Formigoni-Pinto M.R. *Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime-avibactam: a systematic review*. In: Infection, 2018, Apr., nr. 46(2), p. 165-181.
30. Velkov T. et al. *Polymyxins for CNS infections: Pharmacology and neurotoxicity*. In: Pharmacol. Ther., 2018, Jan., nr. 181, p. 85-90.
31. Veve M.P., Wagner J.L. *Lefamulin: Review of a promising novel pleuromutilin antibiotic*. In: Pharmacotherapy, 2018, Jul. 18.
32. Zhanel G.G. et al. *Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem-β-Lactamase Inhibitor Combinations*. In: Drugs, 2018, Jan., nr. 78(1), p. 65-98.
33. Zhanel G.G. et al. *Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli*. In: Drugs, 2014, Jan., nr. 74(1), p. 31-51.
34. Zhanel G.G. et al. *Solithromycin: A Novel Fluoroketolide for the Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia*. In: Drugs, 2016, Dec., nr. 76(18), p. 1737-1757.
35. Zhanel G.G., Walkty A.J., Karlowsky J.A. *Fidaxomicin: A novel agent for the treatment of Clostridium difficile infection*. In: Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol., 2015, Nov.-Dec., nr. 26(6), p. 305-312.
36. Zhanel G.G. et al. *New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin*. In: Drugs, 2010, May 7; nr. 70(7), p. 859-886.
37. Yao Q. et al. *Antibacterial Properties of Tebipenem Pivoxil Tablet, a New Oral Carbapenem Preparation against a Variety of Pathogenic Bacteria in Vitro and in Vivo*. In: Molecules, 2016, Jan. 6, nr. 21(1), p. 62.
38. Абатуров А.Е., Крючко Т.А. *Настоящая и будущая этиологическая терапия бактериальных пневмоний. 2. Антибактериальная терапия госпитальных пневмоний*. В: Здоровье детей, 2017, т. 12, № 4; с. 491-497.
39. Галкин Д.В. *Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты*. В: Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 2007; т. 9; № 2, с. 133-152.
40. Дехнич А.В. и др. *Телаванцин – новый препарат, активный против полирезистентных грамположительных возбудителей. Клинические и микробиологические аспекты в вопросах и ответах*. В: Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 2015; т. 17; № 2, с. 127-145.
41. Дехнич Д.А., Данилов А.И. *Дантомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров*. В: Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 2010; том 12; № 4, с. 295-313.
42. Зубов П.В., Новикова В.В. *Разработка новых антибактериальных препаратов – проблемы и перспективы*. В: Современные проблемы науки и образования, 2015, т. 5.
43. Попов Д.А., Зубарева Н.А., Дехнич А.В. *Обзор доказательных данных по применению дантомицина при грамположительных инфекциях*. В: Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 2016; т. 18; № 4, с. 270-281.
44. Решетько О.В., Якимова Ю.Н. *Инновационные антибиотики для системного применения*. В: Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 2015; том 17; № 4, с. 272-285.
45. Якимова Ю.Н. *Клинико-фармакологический анализ рынка антибиотиков для системного применения и перспективы его развития*. Дисс. уч. ст. канд. фарм. наук, 2016. 224 с.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

CZU: 615.2/.3:616.28

PRODUSE MEDICAMENTOASE COMBinate ÎN FARMACOTERAPIA AFECȚIUNILOR AURICULARE (ARTICOL DE SINTEZĂ)

Sergiu PARII,

Laboratorul de evaluare preclinică și clinică
a medicamentului,
Centrul Științific al Medicamentului,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

Urechea este organul de simț care asigură perceperea și deosebirea undelor sonore, orientarea în spațiu și vorbirea ca mijloc de comunicare interumană. Este formată din trei părți: periferică (urechea externă, urechea medie, urechea internă); căile de conducere a impulsurilor nervoase; porțiunea centrală, unde are loc analiza și sinteza definitivă a auzului. Activitatea analizatorului auditiv este condiționată de funcții vasculare, hematologice, metabolice și endocrine normale. Ca urmare, afectarea aproape a oricărui sistem al organismului uman poate determina alterarea funcției auditive. Medicamentele combinate presupun asocierea într-un singur preparat a doi sau mai mulți agenți cu acțiune terapeutică diferită, în doză fixă. Tratamentul afecțiunilor urechii este caracteristic prin: administrarea preparatelor din diverse grupe farmacologice, indicarea combinată a medicamentelor, utilizarea medicamentelor cu potențial efect ototoxic (diuretice, antiinflamatorii, antibacteriene), în special pentru tratamentul formelor acute de surditate senzorieurală. Aspectele menționate indică