

Prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz

Rozpieściły nas” lata 60.-70. ubiegłego wieku, gdy co chwila na rynek wchodził nowy antybiotyk. Po „złotej epoce” antybiotykoterapii przyszła luka innowacyjna. I to nie z powodów, o które oskarżano firmy farmaceutyczne, że im się mniej opłaca szukanie nowych antybiotyków niż inwestowanie w leki na choroby przewlekłe. Wprowadzenie antybiotyku na rynek jest drogie. A przecież może on zostać wycofany z powodu działań niepożądanych oraz szybkiego pojawienia się i rozprzestrzenienia oporności, jak było np. z ketolidem, świetnym, początkowo wydawało się, produktem. Z kolei jeden z fluorochinolonów (trowamycyna) został wycofany, gdy z powodu toksyczności spowodował konieczność przeszczepów wątroby u kilku przyjmujących go pacjentów. Producentowi nigdy nie przyniósł zysku ani zwrotu zainwestowanych w jego opracowanie pieniędzy.

### **Nie opłaca się więc opracowywanie nowych antybiotyków?**

Według mnie, głównym powodem niewprowadzania nowych leków przeciwdrobnoustrojowych na rynek jest brak koncepcji nowego leku. Antybiotyki działają na różne cele w komórkach bakteryjnych, a wszystkie one już zostały „wyeksploatowane” przez dotychczasowe produkty. W szukaniu nowych celów pomaga rozwój chemii, immunologii, mikrobiologii, a szczególnie genomiki. Sukcesy badań genomicznych widoczne są już w pozyskaniu nowych testów diagnostycznych i nowych narzędzi w dochodzeniach epidemiologicznych. Ale w obszarze nowych leków nie mamy spektakularnych sukcesów.

Mimo że płyną dziś apokaliptyczne apele z całego świata, to niedługo ze względu na powszechną oporność bakterii (często na wszystkie istniejące antybiotyki) i brak istotnych nowych leków mogących ją przewyciężyć, możemy ginąć nawet z powodu łagodnych infekcji — mówi raport WHO. Świat zaangażował wielkie pieniądze w poszukiwanie nowych leków. Z inicjatywy Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (2010 r.) „10 na 20” (10 nowych leków do 2020 r.) powstało 5 nowych leków. Będą one z jednak pewnością bardzo drogie w stosunku do powszechnie dziś stosowanych leków generycznych, bo przyjdzie nam zapłacić za cały proces badawczy. Skądinąd taniość antybiotyków przyczyniła się do szafowania nimi. Przy ich wysokiej cenie dyrektorom szpitali opłacało się inwestować w diagnostykę mikrobiologiczną, by „trafić” z leczeniem albo w ogóle leku nie podać.

### **Pismo „Nature Microbiology” opisało odkrytą w próbkach gleby grupę antybiotyków melacydyn, potencjalnie skutecznych w przypadku trudnych do leczenia infekcji. Jakie są losy tego odkrycia?**

Od stwierdzenia, że coś działa na bakterie in vitro, do powstania nowego leku jest długa droga. Melacydyna to obiecujące odkrycie, ale czekamy na fazę badań klinicznych. Każdy pomysł witamy z nadzieją. Wszyscy „grzebią w glebie” — to pole interakcji i antagonizmów między drobnoustrojami, produktów ich walki o przetrwanie, które próbujemy wykorzystać. I co jakiś czas pojawia się potencjalna szansa na lek.

Na przykład w 2015 r. została wypróbowana na szczurach nowa klasa leków — teiksobaktyna, której przypisywano zdolność do zaburzenia umiejętności bakterii do tworzenia ścian komórkowych. Miała sobie radzić nawet z tzw. superbakteriami — metycylinoopornymi szczepami gronkowca złocistego MRSA (przy tej okazji okazało się, że wiele potencjalnie przydatnych mikroorganizmów nie daje się hodować w laboratorium). Nie działa ona zresztą na najgroźniejsze obecnie wielooporne pałeczki jelitowe. I od tej pory jest cisza.

Jest też problem skali. Robimy skryning i odkrywamy, że coś na małą skalę w laboratorium ma właściwości antybakteryjne. Tymczasem my musimy przejść z małej probówki do wielkiej kolby, a potem do ogromnych tanków fermentacyjnych — do produkcji masowej. To był problem Flemminga i jest też nasz, bo nie wszystkie leki uda się w taki sposób produkować. Poza tym nowy antybiotyk (lek) musi przejść pozytywną ocenę we wszystkich fazach badań klinicznych, które pokażą nie tylko jego skuteczność w leczeniu zakażeń, ale i bezpieczeństwo. To długotrwały i kosztowny proces.

### **Czy jest możliwość znalezienia nowych celów do zniszczenia w komórce bakterii?**

Każdy antybiotyk czyni komórce bakteryjnej coś złego, zaburza i nie daje jej się namnażać, wręcz prowadzi do jej śmierci. Antybiotyki beta-laktamowe, jak penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy powodują, że nie jest ona w stanie syntetyzować dalej ściany komórkowej, a bakteria bez ściany komórkowej ulega lizie. Szereg antybiotyków blokuje syntezę białek, w tym toksyn bakteryjnych, hamując w ten sposób mechanizm uszkodzania tkanek. Inne leki hamują replikację DNA (np. fluorochinolony), jeszcze inne zwiększają przepuszczalność błony cytoplazmatycznej.

Powstał bardzo ciekawy lek atakujący nowy cel. Otóż gronkowce złociste, które zyskały oporność na prawie wszystkie beta-laktamy, pozyskały od bakterii tego samego rodzaju (gronkowca) nowe białko. Mimo że białka tworzące ścianę komórkową są zablokowane, ono potrafi przejąć biosyntezę ściany. Opracowano antybiotyk, który uderza w ten nowy, zmieniony cel, nadający bakterii oporność.

Wśród mechanizmów oporności bakterii na antybiotyki jest też wytwarzanie enzymów, głównie betalaktamaz niszczących antybiotyki beta-laktamowe (największą i najbezpieczniejszą grupę antybiotyków, jaką mamy). Zaczęto więc poszukiwać inhibitorów dla beta-laktamaz. Najpierw odkryto kwas klawulanowy, potem sulbaktam i tazobaktam; następnie enzymy zwane karbapenemazami niszczące bezcenną grupę antybiotyków karbapenemów, w tym leki tzw. ostatniej szansy — meropenem, imipenem itd. Ostatnio znaleziono inhibitor awibaktam, hamujący karbapenemazy KPC i OXA-48, ale niehamujący innych. Obecnie więc szukamy następnych inhibitorów.

### **W poszukiwaniu większej skuteczności próbuje się też innowacyjnie dostarczać lek — w tym celu badane są nanocząsteczki.**

W tej kwestii uczestniczymy w projekcie europejskim: próbujemy „pakować” antybiotyki w nanocząsteczki, by lepiej docierały do miejsca zakażenia i były mniej toksyczne. Próbowaliśmy tej technologii w odniesieniu do antybiotyków przeciwgronkowcowych, ale jak dotąd bez sukcesu. Wiele badań dotyczy leków przeciw wieloopornej gruźlicy, stającej się jednym z największych problemów świata w zakresie chorób zakaźnych.

### **Co można powiedzieć o badaniach nad zmniejszeniem za pomocą modyfikacji toksyczności dla człowieka antybiotyków tzw. retinoidowych?**

Jest to nowa grupa syntetycznych leków przeciwbakteryjnych. Mamy już tego typu leki. Nazywamy je antybiotykami, pomimo że są one związkami syntetycznymi, ale wskazujemy w ten sposób, że tak jak naturalne antybiotyki działają przeciw drobnoustrojom. Syntetyczne są np. chinolony (cyprofloksacyna, lewofloksacyna), oksazolidynony (linezolid), trimetoprim. Stosunkowo coraz mniej mamy naturalnych antybiotyków, a nawet one są modyfikowane i ukierunkowane na uzyskanie szerszego spektrum działania i mniejszej toksyczności. Zmodyfikowano wiele naturalnych antybiotyków (leki półsyntetyczne), uzyskując lepsze parametry farmakokinetyczne/farmakodynamiczne, rozszerzając spektrum działania bądź stabilność wobec enzymów bakteryjnych.

W Danii prowadzono prace nad przełamaniem oporności i ponownym uwrażliwieniem na działanie starych antybiotyków szczepów *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli*. Za pomocą symulacji komputerowej zidentyfikowano kilka genów w szczepach opornych *K. pneumoniae*, mogących brać udział w oporności na leczenie kolistyną. Zadaniem było „wyłączenie” tych genów lekiem podawanym łącznie z antybiotykiem.

Jest to jeden z przykładów poszukiwań nowych możliwości leczenia zakażeń. Kolistynę znamy od kilkudziesięciu lat — dziś jest lekiem ratującym życie. Na szczęście do niedawna mało ją stosowaliśmy (były inne leki). Obecnie, po badaniach australijskich na temat farmakokinetyki i farmakodynamiki tej grupy leków, zarejestrowano ją w wyższych dawkach, także w Polsce. Stosuje się ją w zwalczaniu zakażeń wywoływanych przez pałeczki Gram-ujemne, zwłaszcza gdy wykazują oporność na karbapenemy. Niestety, mamy coraz więcej szczepów opornych.

### **Jest też lek blokujący enzymy bakteryjne niszczące antybiotyki.**

Z pewnością najważniejsze są inhibitory beta-laktamaz. Dotychczasowe (kwas klawulanowy, sulbaktam, tazobaktam), które stosujemy od lat w połączeniu aminopenicylinami lub piperacyliną, są coraz częściej nieskuteczne, bowiem bakterie „udoskonalają” wytwarzane enzymy.

Coraz więcej mamy ciekawych nowych inhibitorów beta-laktamaz, w tym także karbapenemaz. Inhibitory te łączone są z dobrze już znanymi antybiotykami. Na rynku jest ceftazydym z awibaktamem, którego skuteczność wykazano w walce z zakażeniami powodowanymi przez wieloantybiotykooporne pałeczki jelitowe (*Klebsiella* spp., *E. coli*) oraz *Pseudomonas aeruginosa* wytwarzające nie tylko beta-laktamazy o szerokim spektrum substratowym (ESBL, AmpC), ale także karbapenemazy typu KPC i OXA-48. Niestety, nie działają na szczepy wytwarzające karbapenemazę typu NewDelhi, najbardziej w Polsce rozpowszechnioną.

Wprowadzono także połączenie meropenemu z waborbaktamem. „W drodze” jest połączenie imipenemu z kolejnym nowym inhibitorem relebaktamem. W końcowej fazie badań klinicznych są inne nowe antybiotyki, jak plazomycyna, różne pochodne tetracyklin. A więc obraz przyszłych możliwości terapeutycznych nie jest już tak czarny, jak do niedawna. Wygląda to na renesans w naszej walce z zakażeniami szczepami wielobakteryjnymi.

**Jest pani współautorką raportu WHO na temat największych zagrożeń ze strony bakterii antybiotykoopornych (superbakterii). Z powodu zakażeń bakteryjnych, wobec których nie ma już żadnych opcji terapeutycznych, rocznie umiera 700 tys. osób. Do 2050 r. ta liczba może wzrosnąć do 10 mln.**

Taki jest przekaz wybitnego ekonomisty brytyjskiego Jima O’Neilla, który na zlecenie premiera Davida Camerona dokonał wszechstronnej analizy sytuacji światowej w obszarze antybiotykooporności, jej epidemiologii, kosztów itp. Nie wydaje mi się, że spełni się ten scenariusz. Wierzę w potęgę ludzkiego rozumu i w dążenie do zachowania gatunku. Niemniej to ogromne zagrożenie dla zdrowia publicznego na świecie, a jedną z jego przyczyn jest bagatelizowanie problemu.

Musimy wszyscy pamiętać, że skuteczność antybiotyków zmniejsza się z czasem. Im więcej ich stosujemy, tym szybciej powstają i szerzą się odporne drobnoustroje. Niezbędna jest ciągła edukacja, bezwzględne przestrzeganie zasad racjonalnej terapii i kontroli zakażeń, monitorowanie lekooporności i zużycia antybiotyków, szeroka dostępność do diagnostyki mikrobiologicznej. Musimy znać wroga, aby z nim skutecznie walczyć. Program walki z lekoopornością musi obejmować

wszystkie obszary naszego życia, bowiem odporne drobnoustroje znajdujemy powszechnie u zwierząt i w środowisku. Wszystkie wymienione działania prowadzi Narodowy Program Ochrony Antybiotyków.