

Izabela Karpiuk<sup>1</sup>, Stefan Tyski<sup>1,2</sup>

## POSZUKIWANIE NOWYCH PREPARATÓW DO TERAPII PRZECIWBAKTERYJNEJ. II. BADANIA KLINICZNE; NOWE ANTYBIOTYKI $\beta$ -LAKTAMOWE I INHIBITORY $\beta$ -LAKTAMAZ

<sup>1</sup> Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii, Narodowy Instytut Leków, Warszawa

<sup>2</sup> Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

### STRESZCZENIE

Aby otrzymać status produktu leczniczego, związek o potencjalnej aktywności przeciwbakteryjnej i braku cytotoksyczności musi przejść trzy fazy badań klinicznych potwierdzających jego skuteczność terapeutyczną, bezpieczeństwo i jakość. Właściwości związku powinny opierać się na wynikach badań spełniających ściśle określone kryteria: randomizowanych, wykonanych metodą podwójnie ślepej próby, odpowiednio liczebnych, dotyczących zakażeń zlokalizowanych w ściśle zdefiniowanym obszarze i wywołanych przez określone drobnoustroje. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu prowadzone są badania kliniczne fazy czwartej umożliwiające wykrywanie działań niepożądanych, objawów przedawkowania, interakcji nowego leku z innymi produktami, specyfiki działania u osób z określonych grup, np.: dzieci, osób starszych, kobiet w ciąży, czy chorych na przewlekłe schorzenia, ale tylko wówczas, gdy korzyści terapeutyczne wyraźnie przewyższają ryzyko związane z przyjmowaniem preparatu.

Niniejsza praca stanowi II część cyklu związanego z poszukiwaniem nowych środków do terapii przeciwbakteryjnej i dotyczy przebiegu badań klinicznych oraz nowych związków należących do grupy  $\beta$ -laktamów. Spośród 9 przedstawionych związków, kandydatów na produkt leczniczy, dwa należą do cefalosporyn (CXA-101, S-649266), jeden do karbapenemów (razupenem), trzy do monobaktamów (BAL30072, BAL30376, MC-1) oraz trzy do inhibitorów  $\beta$ -laktamaz (NXL-104, MK-7655, ME1071).

**Słowa kluczowe:** badania kliniczne, nowe antybiotyki,  $\beta$ -laktamy

W poprzednim numerze Przeglądu Epidemiologicznego zamieszczono pierwszą pracę „Nowe antybiotyki i chemioterapeutyki dopuszczone do obrotu” (1) z cyklu „Poszukiwanie nowych preparatów do terapii przeciwbakteryjnej” omawiającą nowe związki wprowadzone do lecznictwa chorób bakteryjnych w XXI wieku. W niniejszej pracy przedstawiono przebieg badań klinicznych wymaganych przez proces rejestracji produktu leczniczego, nowe antybiotyki  $\beta$ -laktamowe oraz inhibitory  $\beta$ -laktamaz znajdujące się aktualnie na etapie badań klinicznych.

### BADANIA KLINICZNE

Przed wprowadzeniem na rynek farmaceutyczny nowego leku, należy wykonać szereg badań potwierdzających jego skuteczność terapeutyczną, bezpieczeństwo stosowania oraz jakość. Jako pierwsze wykonywane są

badania przedkliniczne nowego związku. W ramach badań *in vitro* oceniana jest aktywność przeciwbakteryjna z zastosowaniem szczepów standardowych i klinicznych oraz toksyczność wobec linii komórkowych, a także dla związków syntetycznych, określa się zależność pomiędzy strukturą a aktywnością związku (SAR – *Structure-Activity Relationship*). Na etapie badań *in vivo* z udziałem zwierząt doświadczalnych określone są ponadto takie parametry, jak: cytotoksyczność, genotoksyczność, mutagenność, kancerogenność oraz farmakokinetyka. Dokonuje się oceny szybkości procesów wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji i wydalania związku z organizmu (ADME – *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion*). Analiza ADME dostarcza podstawowych informacji o właściwościach związku np.: rozpuszczalności, przepuszczalności (PAMPA – *Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*), współczynnika podziału (logP), czy stabilności związku w osoczu i krwi. Zadowalające efekty badań

przedklinicznych pozwalają na wprowadzenie związku do etapu badań klinicznych.

Badania kliniczne prowadzone są w Polsce zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań dotyczących postępowania z podstawową dokumentacją badania klinicznego (2). Rozporządzenie określa wymagania dotyczące sposobu planowania, monitorowania, dokumentowania i przechowywania podstawowej dokumentacji badania klinicznego oraz tryb działania sponsora, badacza klinicznego i monitorującego badanie kliniczne w powyższym zakresie.

Badania kliniczne obejmują trzy fazy oceny proponowanego leku przed jego rejestracją i dopuszczeniem do obrotu. Faza I polega na wstępnym określeniu bezpieczeństwa, farmakodynamiki i farmakokinetyki oraz na ocenie tolerancji na zwiększającą się dawkę leku, w tym wyznaczenie Maksymalnej Tolerowanej Dawki (MTD). Ponadto, należy zbadać wpływ pokarmu na wchłanianie przyjmowanego leku oraz obserwować możliwe działania niepożądane. W badaniach biorą udział małe grupy zdrowych ochotników w liczbie 20-80 osób.

W ramach fazy II kontynuowane są badania fazy I z udziałem większej liczby zdrowych ochotników oraz prowadzi się szereg badań oceniających, czy proponowany lek jest skuteczny u chorych oraz czy jest bezpieczny. Określa się także minimalną dawkę przy maksymalnej efektywności związku oraz farmakokinetykę substancji w zależności od płci i wieku. Porównuje się działanie nowego preparatu wobec placebo lub, obecnie częściej, preparatu tradycyjnie stosowanego w terapii danego schorzenia, metodą podwójnie ślepej próby. Osoby biorące udział w badaniach są przydzielone do grupy badanej lub grupy kontrolnej. Liczebność grupy obejmuje 50-200 osób.

Po pomyślnym przejściu fazy II badań klinicznych w wyjątkowych wypadkach istnieje możliwość zastosowania preparatu w leczeniu chorób u osób z grup podwyższonego ryzyka, gdy nie obserwuje się zadowalających efektów terapii standardowej (np. w AIDS, chorobach nowotworowych).

Badania kliniczne fazy III ostatecznie potwierdzają terapeutyczne działanie proponowanego leku w porównaniu do standardowo stosowanego terapeutyku. Są to badania randomizowane, wykonane metodą podwójnie ślepej próby, zwykle wielośrodkowe. Ponadto, badania mogą obejmować ocenę ryzyka pomiędzy bezpieczeństwem stosowania, a skutecznością terapeutyczną podczas krótkotrwałego i długotrwałego stosowania preparatu. W tym etapie badane są duże grupy pacjentów, zwykle od 300 do ponad 3000 osób. Jest to faza najtrudniejsza, najdłuższa i najbardziej kosztowna. Wskazania do stosowania mogą ulec rozszerzeniu, w przypadku przebadania reprezentatywnej liczby pacjentów z określonym schorzeniem, u których dany lek okazał się skuteczny.

Preparaty, które pozytywnie przejdą tę fazę badań klinicznych uzyskują wpis do rejestru produktów leczniczych: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) w Polsce w ramach procedury narodowej lub Europejskiej Agencji Leków (EMA) w Unii Europejskiej w przypadku rejestru centralnego.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu prowadzone są badania kliniczne fazy IV, związane z dokładną oceną bezpieczeństwa stosowanej terapii w aprobowanych wskazaniach. Badania umożliwiają wykrywanie rzadkich, lub wynikających z długotrwałego stosowania, działań niepożądanych, objawów przedawkowania, interakcji nowego leku z innymi substancjami czynnymi, specyfiki działania u osób z określonych grup, np.: dzieci, osób starszych, kobiet w ciąży, czy chorych na przewlekłe schorzenia.

Monitorowaniem niepożądanych działań produktów leczniczych w Polsce zajmuje się URPLW MiPB.

Dynamicznie narastająca oporność bakterii na stosowane leki wpływa na ograniczenie liczby skutecznych produktów leczniczych. Ponadto, spadek liczby wprowadzanych corocznie na rynek farmaceutyczny nowych substancji przeciwbakteryjnych stanowi dodatkowe zagrożenie bezpieczeństwa związane z brakiem skutecznej opcji terapeutycznej. Niezbędne jest poszukiwanie nowych związków czynnych, które swoim zakresem aktywności przeciwdrobnoustrojowej objęłyby przede wszystkim szczepy wielolekooporne.

## ANTYBIOTYKI $\beta$ -LAKTAMOWE

Antybiotyki  $\beta$ -laktamowe są najstarszą i nadal szeroko stosowaną grupą związków o aktywności przeciwbakteryjnej dzięki obecności w cząsteczce pierścienia  $\beta$ -laktamowego. Do tej grupy należą: penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy, monobaktamy, a także związki o charakterze inhibitorów  $\beta$ -laktamaz. Cechą wspólną dla wszystkich antybiotyków  $\beta$ -laktamowych jest podobny mechanizm działania oraz niewielka toksyczność, różnicuje je natomiast zakres działania przeciwbakteryjnego, farmakokinetyka, szybkość narastania oporności, a także wskazania do stosowania (3). Mechanizm działania  $\beta$ -laktamów polega na łączeniu się z białkami wiążącymi penicylinę (PBP – *Penicillin-Binding Protein*) – enzymami biorącymi udział w ostatnim etapie biosyntezy peptydoglikanu ściany komórki bakteryjnej, ich inaktywacji oraz w konsekwencji lizie komórki.

Drobnoustroje wykształciły cztery podstawowe mechanizmy oporności na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe: wytwarzanie  $\beta$ -laktamaz – enzymów hydrolizujących wiązanie amidowe w pierścieniu  $\beta$ -laktamowym, syntezę nowych lub zmienionych enzymów PBP o niskim

powinowactwie do  $\beta$ -laktamu, a zachowujących funkcje biologiczne oraz w przypadku bakterii Gram-ujemnych modyfikacja przepuszczalności osłon komórkowych poprzez zmniejszenie liczby kanałów porynowych lub ich zamknięcie, a także aktywne usunięcie antybiotyku – mechanizm *efflux* (4).

Źródłem informacji dotyczących poszczególnych faz badań klinicznych, na których znajdują się opisane związki był przede wszystkim oficjalny rejestr i baza danych wyników (5).

## NOWE ZWIĄZKI Z GRUPY CEFALOSPORYN

W ostatnich latach wśród antybiotyków z grupy cefalosporyn V generacji dwa związki otrzymały zgodę na dopuszczenie do obrotu: ceftobiprol medokarilu (EMA – 2008 r.) oraz ceftarolina fosamilu (FDA – 2010 r., EMA – 2012 r.). Na etapie badań klinicznych znajdują się natomiast dwa nowe związki CXA-101 oraz S-649266.

Związek CXA-101 (inaczej ceftolozan, FR264205) wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej wobec pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae*, a także wobec *Pseudomonas aeruginosa*. Wartość minimalnego stężenia hamującego wzrost 90% szczepów ( $MIC_{90}$ , *Minimal Inhibitory Concentrations*) wynosi 8  $\mu\text{g/mL}$  wobec *P. aeruginosa*, dzięki czemu związek CXA-101 jest najskuteczniejszy spośród wszystkich cefalosporyn dostępnych aktualnie na rynku; 2-8 razy bardziej skuteczny w porównaniu do ceftazydymu. Zaletą tego związku jest niewielka skłonność do indukowania oporności oraz zwiększona stabilność wobec  $\beta$ -laktamaz typu AmpC. Niestety, jego skuteczność wobec bakterii Gram-dodatnich oraz beztlenowców jest niewielka, a szczepy MRSA są niewrażliwe na jego działanie. Ponadto, CXA-101 jest związkiem wrażliwym na hydrolizę przez enzymy typu ES $\beta$ L i karbapenemazy, włączając KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), co znacznie redukuje jego rolę jako leku przeciwbakteryjnego stosowanego w monoterapii. Skojarzenie substancji CXA-101 z inhibitorem  $\beta$ -laktamaz – tazobaktamem w stężeniu 8  $\mu\text{g/mL}$  powoduje przywrócenie aktywności *in vitro* wobec szczepów *Enterobacteriaceae* wytwarzających ES $\beta$ L. Takie połączenie nazwano CXA-201 i wykazuje ono skuteczność wobec ponad 90% szczepów *Enterobacteriaceae* wytwarzających  $\beta$ -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym typu CTX-M (6). Związek CXA-201 jest interesującą opcją terapeutyczną w leczeniu zakażeń wywołanych przez wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne, w tym szczepy odporne na piperacylinę z tazobaktamem.

W kwietniu 2010 r. firma Calixa Therapeutics, Inc. ukończyła II fazę badań klinicznych bezpieczeństwa

i skuteczności związku CXA-101 w porównaniu z ceftazydymem u chorych z powikłanymi zakażeniami dróg moczowych (cUTI, *complicated urinary tract infection*). Z kolei, Cubist Pharmaceuticals prowadzi dwa projekty badawcze z zastosowaniem preparatu CXA-201. W obu przypadkach trwa rekrutacja uczestników do III fazy badań klinicznych. Pierwszy projekt dotyczy leczenia powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej (cIAI, *complicated intra-abdominal infections*), natomiast drugi terapii cUTI włącznie z odmiedniczkowym zapaleniem nerek. Oba projekty dotyczą parenteralnego podania leku.

Związek S-649266 jest słabo poznaną cefalosporyną posiadającą aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepów wytwarzających  $\beta$ -laktamazy typu NDM-1 i znajduje się w I fazie badań klinicznych prowadzonych w Japonii przez Shionogi & Co. Ltd. w kooperacji z GlaxoSmithKline (7).

## NOWE ZWIĄZKI Z GRUPY KARBAPENEMÓW

W ciągu ostatnich 10 lat do lecznictwa wprowadzono cztery karbapenemy: ertapenem (FDA – 2001 r., EMA – 2002 r.), biapenem (Japonia – 2002 r.), doripenem (Japonia – 2005 r., FDA – 2007 r., EMA – 2008 r.) oraz tebipenem piwoksylu (Japonia – 2009 r.). Obecnie, w trakcie badań klinicznych znajduje się razupenem.

Razupenem (inaczej PZ-601, SM-216601, SMP-601, PTZ-601) posiada aktywność przeciwbakteryjną wobec szerokiego spektrum bakterii Gram-dodatnich włącznie z opornymi na metycylinę szczepami *Staphylococcus aureus* (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*), średnioopornymi na wankomycynę *S. aureus* (VISA, *vancomycin-intermediate S. aureus*) oraz opornymi na wankomycynę *Enterococcus faecium* (VREF, *vancomycin-resistant E. faecium*). Wartość  $MIC_{90}$  wynosi 0,015  $\mu\text{g/mL}$  wobec wrażliwych na metycylinę szczepów *S. aureus* (MSSA, *methicillin-susceptible S. aureus*) oraz 0,03  $\mu\text{g/mL}$  wobec *Staphylococcus epidermidis*. Niestety, skuteczność razupenemu wobec bakterii Gram-ujemnych jest niewielka, w porównaniu do zarejestrowanych karbapenemów. Gorszą aktywność zaobserwowano wobec szczepów *Enterobacteriaceae* i pałeczek niefermentujących. Wartość  $MIC_{90}$  wynosi 8  $\mu\text{g/mL}$  wobec *Serratia marcescens*, 32  $\mu\text{g/mL}$  wobec *P. aeruginosa* oraz 4  $\mu\text{g/mL}$  wobec szczepów *Enterobacteriaceae* wytwarzających ES $\beta$ L. W lutym 2009 r. zakończono II fazę badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo, skuteczność i farmakokinetykę związku PZ-601 w terapii powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich (cSSSI, *complicated skin and skin structure infections*) (8).



Należy wspomnieć, że w 2007 r. bez podania oficjalnej przyczyny japońska firma Daiichi Sankyo zaprzestała prac nad wprowadzeniem na rynek tompenemu – karbapenemu znajdującego się w II fazie badań klinicznych i charakteryzującego się szerokim spektrum aktywności przeciwbakteryjnej, szczególnie wobec MRSA. Natomiast w 2009 r. inna firma japońska Meiji Seika Pharma Co., Ltd. poinformowała o zakończeniu badań nad związkami ME-1036 – nowym karbapenemem, wysoce skutecznym wobec MRSA, VISA i VRE, w następstwie sprawozdań informujących o niepożądanych odczynach skórnych występujących u pacjentów przyjmujących ME-1036 w I fazie badań klinicznych (9).

### NOWE ZWIĄZKI Z GRUPY MONOBAKTAMÓW

Skuteczność nowej generacji monobaktamów oparto na wykorzystaniu strategii „konja trojańskiego” poprzez inkorporację grup chelatujących żelazo do wnętrza struktury związku (10). W warunkach niedoboru żelaza, drobnoustroje wykorzystują jeden z podstawowych mechanizmów jego pozyskiwania poprzez zewnątrzkomórkowe wydzielanie niskocząsteczkowych związków chelatujących żelazo – sideroforów. Po utworzeniu kompleksów zostają one rozpoznane przez receptory zewnętrznej błony komórkowej bakterii i transportowane do przestrzeni periplazmatycznej. Związki takie, jak: BAL30072, BAL30376 i MC-1 posiadają w swojej strukturze ugrupowania chelatujące żelazo, dzięki którym taka cząsteczka może zostać wprowadzona do wnętrza komórki jako nośnik jonów żelaza - siderofor.

Związek BAL30072 posiada aktywność przeciwbakteryjną wobec wielolekoopornych pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* oraz szczepów *Acinetobacter* sp., *Burkholderia* sp., *P. aeruginosa* i *Stenotrophomonas maltophilia*. Wartość minimalnego stężenia hamującego wzrost 50% badanych szczepów ( $MIC_{50}$ ) wynosi  $\leq 2$   $\mu\text{g/mL}$  wobec wielolekoopornych *P. aeruginosa*, niewrażliwych na meropenem *Acinetobacter baumannii* oraz *Enterobacteriaceae* wytwarzających enzymy typu MBL (11). Związek BAL30072 jest także inhibitorem  $\beta$ -laktamaz klasy A i C. Firma Basilea Pharmaceutica prowadzi I fazę badań klinicznych nad wielkością dawki w celu oceny farmakokinetyki, bezpieczeństwa i poziomu tolerancji związku BAL30072 we wlewie dożylnym. Ze wstępnych danych wynika, że lek jest dobrze tolerowany i nie wykazuje klinicznych działań niepożądanych.

Zbliżoną budowę do struktury BAL30072 posiada związek MC-1, którego aktywność przeciwbakteryjna wobec szczepów z rodziny *Enterobacteriaceae* oraz

*P. aeruginosa* jest znacznie większa w porównaniu do monobaktamu BAL30072 – wartość  $MIC_{50}$  wynosi  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/mL}$  wobec wskazanych szczepów. Związek MC-1 znajduje się nadal w fazie badań przedklinicznych.

Unikatowym z punktu widzenia budowy, lecz obecnie jeszcze niewprowadzonym do etapu badań klinicznych jest związek BAL30376. Akronimem BAL30376 określa się połączenie trzech związków: BAL19764, BAL29880 oraz kwasu klawulanowego, z których każdy pełni odrębną funkcję. Związek BAL19764 (inaczej Syn2416, PTX2416) jest analogiem aztreonamu i posiada w swej strukturze grupy chelatujące żelazo, dzięki czemu umożliwia cząsteczce szybkie przedostanie się do wnętrza komórki bakteryjnej. Niestety, związek jest podatny na hydrolizę przez cefalosporynazy AmpC i  $\beta$ -laktamazy typu ES $\beta$ L. Pozostałe związki mają za zadanie zahamowanie wymienionych enzymów. Cząsteczka BAL29880 jest inhibitorem  $\beta$ -laktamaz klasy C, natomiast kwas klawulanowy blokuje aktywność pozostałych  $\beta$ -laktamaz serynowych. Wartości  $MIC_{90}$  wyrażone w odniesieniu do związku BAL19764 wynoszą odpowiednio  $\leq 4$   $\mu\text{g/mL}$  wobec większości szczepów z rodziny *Enterobacteriaceae*, w tym wytwarzających MBL, 2  $\mu\text{g/mL}$  wobec *S. maltophilia*, 8  $\mu\text{g/mL}$  wobec wielolekoopornych szczepów *P. aeruginosa* oraz 16  $\mu\text{g/mL}$  wobec wielolekoopornych szczepów *Acinetobacter* sp. i *Burkholderia* sp. Obecność związku BAL29880 znacznie zwiększa skuteczność preparatu wobec szczepów *Citrobacter freundii* oraz *S. marcescens* (12).

### NOWE INHIBITORY $\beta$ -LAKTAMAZ

Koncepcja osiągnięcia skuteczności leku z zachowaniem jego bezpieczeństwa i jakości bez jednoczesnego rozwoju oporności, poprzez utworzenie preparatu złożonego z antybiotyku  $\beta$ -laktamowego oraz inhibitora  $\beta$ -laktamaz jest sprawdzona od dawna, co obrazuje kliniczny sukces preparatu Augmentin (Wielka Brytania, 1985 r.), składającego się z amoksycyliny i kwasu klawulanowego. Inhibitor ten jest stosowany również w skojarzeniu z tykarcyliną (Timentin). Pozostałe, obecnie stosowane w leczeniu inhibitory  $\beta$ -laktamaz to: sulbaktam w połączeniu z ampicyliną (Unasyn) lub cefoperazonem (Sulperazone) oraz tazobaktam z piperacyliną (Tazocin).

W efekcie pojawienia się nowych typów  $\beta$ -laktamaz np. MBL zdolnych do hydrolizy karbapenemów, zapotrzebowanie na skuteczne inhibitory tych enzymów znacznie wzrosło. Na etapie badań klinicznych znajdują się związki o następujących akronimach: NXL-104, MK-7655 oraz ME1071. Żaden z nich nie posiada w swojej strukturze pierścienia  $\beta$ -laktamowego.

NXL-104 (inaczej avibaktam, AVE1330A) jest reprezentantem nowej klasy związków diazabicyklo-

oktanów o szerokim spektrum inhibicji  $\beta$ -laktamaz serynowych klasy A, C i wybranych D, włącznie z ES $\beta$ L. Skuteczność zahamowania hydrolizy pierścienia  $\beta$ -laktamowego jest niezwykle wysoka. Do zatrzymania aktywności jednej cząsteczki  $\beta$ -laktamazy potrzebnych jest zaledwie 1-5 cząsteczek związku NXL-104, podczas gdy do tego celu potrzeba 55-214 cząsteczek tazobaktamu lub kwasu klawulanowego. Ponadto, okres półtrwania kompleksu enzym-inhibitor dla związku NXL-104 przekracza 7 dni, natomiast dla tazobaktamu wynosi około 5 godzin (13). Ze związkiem NXL-104 skojarzono dwa antybiotyki z grupy cefalosporyn: ceftazydym oraz ceftarolinę.

Ceftazydym (CAZ) w połączeniu z inhibitorem NXL-104 jest preparatem opracowywanym przez firmę Novexel Inc. (obecnie część koncernu AstraZeneca). Dodatek inhibitora w stężeniu 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  zapewnia skuteczną ochronę leku przed hydrolizą przez  $\beta$ -laktamazy typu ES $\beta$ L wytworzone przez *Escherichia coli* i *K. pneumoniae* oraz enzymy klasy C produkowane przez *E. coli*, *Enterobacter cloacae* i *Enterobacter aerogenes*. Takie połączenie wykazuje także aktywność wobec  $\beta$ -laktamaz *P. aeruginosa*. Związek NXL-104 jest dobrze tolerowany podany pozajelitowo w dawce do 2 g i wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do ceftazydymu. Ze względu na słabą absorpcję nie może być podawany doustnie. Podobnie jak większość antybiotyków  $\beta$ -laktamowych, preparat jest wydalany głównie z moczem. AstraZeneca prowadzi 3 projekty badawcze zastosowania ceftazydymu skojarzonego ze związkiem NXL-104. W kwietniu 2011 r. ukończono I fazę badań klinicznych bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki substancji NXL-104 stosowanej samodzielnie lub w połączeniu z ceftazydymem. Ponadto w czerwcu 2010 r. zakończono II fazę porównawczych badań klinicznych nad ceftazydymem z dodatkiem związku NXL-104, w porównaniu do imipenemu z cylastatyną w terapii cUTI. Ponieważ połączenie CAZ/NXL-104 nie wykazuje aktywności przeciwbakteryjnej wobec wielu gatunków szczepów beztlenowych, skuteczność preparatu w leczeniu cIAI zwiększono poprzez dodatek metronidazolu. W listopadzie 2009 r. ukończono II fazę badań klinicznych preparatu zawierającego ceftazydym, NXL-104 i metronidazol w porównaniu do meropenemu w leczeniu cIAI. Nie zaobserwowano antagonistycznego działania zastosowanego zestawienia związków (14).

Ceftarolina (CEF) jest jedynym zarejestrowanym  $\beta$ -laktamem posiadającym aktywność wobec MRSA i innych opornych szczepów bakterii Gram-dodatnich, natomiast jej skuteczność wobec drobnoustrojów Gram-ujemnych jest ograniczona. Dzięki skojarzeniu ceftaroliny ze związkiem NXL-104 w stężeniu 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  otrzymano preparat skuteczny wobec szczepów *Enterobacteriaceae* wytwarzających  $\beta$ -laktamazy klasy C oraz

typu ES $\beta$ L, lecz nadal nieposiadający aktywności bakteriobójczej wobec *P. aeruginosa*. Obecnie, ceftarolina w połączeniu z inhibitorem NXL-104 znajduje się w II fazie porównawczych badań klinicznych w odniesieniu do doripenemu w terapii cUTI.

Firma Cerexa, Inc. ukończyła także I fazę badań klinicznych nad oszacowaniem wpływu preparatów CAZ/NXL-104 oraz CEF/NXL-104 na odstęp QT/QTc w zapisie elektrokardiograficznym w porównaniu do placebo oraz moksyflokscyny (Avelox) stosowanej jako wzorzec porównawczy, u zdrowych ochotników płci męskiej.

Związek MK-7655 należy również do grupy diazabicyklooktanów, a jego właściwości zostały wykorzystane w połączeniu z imipenemem. Dodatek inhibitora w stężeniu  $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$  poprawia skuteczność imipenemu wobec opornych szczepów bakterii Gram-dodatnich. Optymalną aktywność przeciwbakteryjną wobec *P. aeruginosa* otrzymano w wyniku skojarzenia imipenemu z substancją MK-7655 w stężeniu 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Po ukończeniu w marcu 2012 r. I fazy badań klinicznych nad farmakokinetyką związku MK-7655 u chorych z zaburzeniami czynności nerek, firma Merck rozpoczęła rekrutację uczestników do dwóch równoległe prowadzonych projektów II fazy badań klinicznych. Oba dotyczą oceny bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności substancji MK-7655 w połączeniu z imipenemem i cylastatyną w leczeniu cUTI oraz cIAI.

Dotychczas słabo poznanym związkiem jest substancja ME1071, pochodna kwasu maleinowego wykazująca skuteczność wobec szczepów *Enterobacteriaceae* wytwarzających enzymy typu MBL. Zastosowanie inhibitora ME1071 w stężeniu 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  wraz z karbapenemami (imipenemem, doripenemem i biapenemem) oraz ceftazydymem powoduje wzrost wrażliwości szczepów *P. aeruginosa* wytwarzających MBL z 8% do 27% (15). Firma Meiji Seika Pharma Co., Ltd. prowadzi I fazę badań klinicznych dotyczących zastosowania związku ME1071 w podaniu pozajelitowym.

## PODSUMOWANIE

Złożony proces badań klinicznych, często trudnych w przeprowadzeniu, długotrwałych i niezwykle kosztownych jest niezbędny do uzyskania wpisu do rejestru produktów leczniczych i dopuszczenia do obrotu.

W obliczu sukcesywnego wzrostu liczby wielolekoopornych szczepów bakteryjnych, istnieje nieustanna potrzeba wprowadzania do lecznictwa nowych bardziej skutecznych preparatów. Problem nabywania oporności, szczególnie w przypadku drobnoustrojów wytwarzających  $\beta$ -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym oraz karbapenemazy, powinien być istotną kwestią przy ustalaniu właściwej antybiotykoterapii,

a wybór skutecznego leku powinien być dokonywany w oparciu o wynik antybiogramu, w taki sposób, aby ograniczyć rozprzestrzenianie się genów oporności zwłaszcza wśród szczepów klinicznych.

Związek CXA-101 wykazujący najlepszą skuteczność w porównaniu do dostępnych na rynku cefalosporyn, czy też razupenem wykazujący największe spośród zarejestrowanych karbapenemów spektrum aktywności przeciwbakteryjnej wobec wielolekoopornych szczepów Gram-dodatnich mogą stanowić istotną alternatywę w poszukiwaniu właściwej opcji terapeutycznej. Obiecujące są także potrójne kombinacje związków, jak zestawienie ceftazydymu z inhibitorem  $\beta$ -laktamaz NXL-104 i metronidazolem, czy preparat BAL30376 wykorzystujący unikatową strategię przenikania do wnętrza komórki bakteryjnej jako nośnik jonów żelaza - siderofor.

Istnieje szansa, że nowe związki  $\beta$ -laktamowe znajdujące się obecnie na etapie badań klinicznych uzyskają akceptację organów rejestrujących produkty lecznicze i znajdą się na rynku jako nowe leki przeciwbakteryjne.

Otrzymano: 31.10.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 3.12.2012 r.

**Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. Stefan Tyski  
Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii  
Narodowy Instytut Leków  
ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa  
tel./fax: +48 22 851 52 15  
e-mail: tyski@il.waw.pl