

Zosurabalpín - nová éra antibiotík voči rezistentným patogénom začína

Zverejnené: 13. marca 2024 | Autor: [Mgr. Simona Hisirová](#)



Neustále rastúci trend mikrobiálnej rezistencie nás za veľmi krátku dobu dostal zo zlatej éry antibiotík na pokraj antibiotickej krízy. Čoraz viac baktérií úspešne uniká antibiotickej liečbe a terapeutické možnosti sa postupne uchylujú k zložitejším genetickým metódam. Za posledných 50 rokov nebolo na terapiu infekcií spôsobených Gram-negatívnymi baktériami schválené ani jedno nové antibiotikum. Koncom roka 2023 však antibiotikám svitla nádej – svetu bolo predstavené úplne nové antibiotikum zosurabalpín.

Zosurabalpín je prvým predstaviteľom úplne novej triedy antibiotík (aj keď ho niektoré zdroje spájajú s lipopeptidmi), tzv. makrocyclických peptidových antibiotík. Jeho účinok bol preukázaný na multirezistentnom *Acinetobacter baumannii* (konkrétne karbapeném-rezistentný *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex –

CRABC), ktorý spôsobuje invazívne infekcie u hospitalizovaných pacientov a pacientov s chronickým a kritickým ochorením, najčastejšie nozokomiálnou pneumóniou a infekciami krvného riečišťa.

Najsilnejšou výhodou tejto novej skupiny antibiotík je ich molekulová hmotnosť. Bežné antibiotiká ju majú okolo 600 daltonov, naproti tomu u viazaných makrocyclických peptidov sa pohybuje okolo 800 daltonov. Nedostáva sa teda cez všetky bunkové bakteriálne bariéry až do cytoplazmy, ale pôsobí na lipopolysacharid (LPS), základnú stavebnú zložku bunkovej steny Gram-negatívnych baktérií. Mechanizmus účinku spočíva v inhibícii komplexu LptB2FGC. Tento komplex je nevyhnutný na transport LPS na povrch baktérií, aby sa vytvorila štruktúra celej ich vonkajšej membrány, teda bunkovej steny. Inhibícia tohto transportu spôsobí že LPS sa vo vnútri baktérie nahromadí až do takej miery, že je to pre ňu toxické a zaniká. Pre jeho pôsobenie je teda nevyhnutná práve prítomnosť LPS, čo jeho účinok do istej miery obmedzuje len na Gram-negatívne baktérie, je však potrebný ďalší výskum. Keďže mechanizmus účinku je úplne rozdielny od iných známych mechanizmov (inhibícia tvorby bunkovej steny, proteosyntézy, či DNA), predpokladá sa, že už existujúca rezistencia je nepravdepodobná – u všetkých ostatných liečiv so spomínanými mechanizmami účinku už bola pozorovaná. Má teda obrovský potenciál venovať výskum antibiotikám, ktoré pôsobia na ciele na vonkajšej strane bunkovej steny alebo v periplazme, priestore medzi vnútornou cytoplazmatickou membránou a vonkajšou bunkovou stenou (kde sa nachádza aj LptB2FGC). Celá skupina makrocyclických peptidových antibiotík má teda obrovský potenciál a okrem zosurabalpínu obsahuje ďalšie nádejné, synteticky pripravené molekuly. Momentálne sú predmetom záujmu aj molekuly darobaktín a dynobaktín, ktoré majú tiež vyššiu molekulovú hmotnosť a teda pôsobia presne v týchto bunkových priestoroch. Takéto objavy otvárajú dvere zacieleniu na LPS-transportný systém aj u iných problematických Gram-negatívnych baktérií – *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli*. Ďalšou veľkou výhodou zosurabalpínu je, že jeho vysoká špecifita šetrí intestinálnu mikrobiotu, čo je u antibiotík veľmi zriedkavé a zároveň veľmi pozitívne.

Keďže CRAB si WHO (Svetová zdravotnícka organizácia) aj CDC určilo ako úplnú prioritu zo všetkých rezistentných baktérií, okrem zosurabalpínu sa na terapiu skúšajú aj iné nové liečivá. Nedávno (tiež v roku 2023) bol schválený siderofór konjugovaného betalaktámu cefiderokolu a inhibítora betalaktamázy durlobaktámu v kombinácii so sulbaktámom.

Z farmakokinetických vlastností sa u neho na myšiach po s. c. podaní preukázali:

- nízky distribučný objem (0,7l /kg),
- slabšia väzba na plazmatické bielkoviny (neviazaná frakcia 37 %),
- vysoký klírens (51 ml/kg/min.),
- veľmi krátky biologický polčas (0,3 h),
- nízka lipofilita – distribučný koeficient $\log D_{7,4} = -2,46$, a teda vysoká rozpustnosť vo vode (>100 mg/ml pri pH 1-9).

Výsledky štúdií

Keďže ide stále o pomerne nový objav, bolo prevedených len niekoľko štúdií. V jednej z nich bol účinný proti viac ako 100 klinickým vzorkám CRAB testovaným v laboratóriu a značne znížil hladiny baktérií u myší s pneumóniou vyvolanou CRAB a zabránil smrti na sepsu.

Okrem myší a Petriho misiek s kolóniami sa testoval už aj na ľuďoch. V jednej štúdií zosurabalpín prešiel prvou

fázou klinického skúšania, teda fázou testovania na zdravých jedincoch. Ide o dvojito-zaslepenú, placebo kontrolovanú, randomizovanú štúdiu s jednou aj viacnásobnou dávkou, ktorej výsledky vyzerajú veľmi nádejne. Účastníci štúdie nevykazovali klinicky významné zmeny v laboratórnych hodnotách, EKG ani iných vitálnych funkciách oproti kontrolnej skupine. Najčastejšie nežiaduce účinky súviseli s reakciou vzniknutou v mieste vpichu.

V inej štúdií sa na posúdenie potenciálu zosurabalpínu na liečbu závažných invazívnych infekcií CRAB jeho aktivita *in vitro* hodnotila proti 129 ľudským klinickým izolátom *A. baumannii* získaným z rôznych miest infekcie, kde rovnako pôsobil mimoriadne účinne s nulovým výskytom rezistencie.

Mgr. Simona Hisirová