

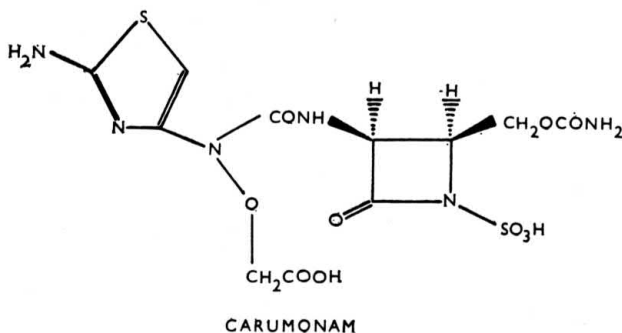
615.779.9:54-114

## CARUMONAM — NOVÉ ANTIBIOTIKUM Z ŘADY MONOBAKTAMŮ. PŘEHLED ZÁKLADNÍCH INFORMACÍ, ÚČINEK IN VITRO

M. HEJZLAR, T. PELLAR, J. ŠILAROVÁ, L. ŠTASTNÁ  
Katedra mikrobiologie, LFH UK, Praha

Koncem roku 1985 byly známy informace o více než 30 derivátech z řady monocyklických beta-laktamových antibiotik. Zkráceně jim říkáme **monobaktamy**, protože základní jádro jejich molekuly je tvořeno jediným různě substituovaným laktamovým kruhem. Carumonam patří mezi prvních 6 derivátů této řady. Jde o syntetický monobaktam získaný ze sulfazecinů (8), který má karbamoyloxymethyl radikál v pozici C-4 a 3,4 cis konfiguraci azetidionového kruhu. Antibiotikum bylo značeno zprvu kódem AMA-1080 nebo Ro-17-2301. Na jeho vývoji se podílela japonská firma Takeda a koncern Hoffmann La Roche.

Carumonam účinkuje především na gramnegativní bakterie a jeho působení na grampozitivní mikroby je až na malé výjimky zanedbatelné (1, 4). Je podobný aztreonamu, proti kterému často lépe účinkuje na enterobakterie. Má rovněž výborný efekt na kmeny *Pseudomonas aeruginosa* — a to i ty, které jsou rezistentní na řadu jiných antibiotik, zvláště aminoglykosidů a cefalosporinů. Nezkřížená rezistence s většinou používaných antibiotik a chemoterapeutik a vysoká odolnost proti většině známých laktamáz činí toto antibiotikum velmi atraktivním. Carumonam má podobný účinek jako jiná laktamová antibiotika, přičemž se přednostně váže na cílové bakteriální proteiny



Obr. 1. Carumonam — strukturní vzorec

(stěnové) PBP-3 (1, 6), což má za následek filamentaci bakterií a jejich lýzu. Převládá tedy v terapeutických koncentracích účinek baktericidní. Afinita k PBP-1 je poměrně slabá a antibiotikum se neváže vůbec na PBP-2, 4, 5, 6 (3).

Carumonam lze aplikovat pouze parenterálně. Vylučuje se převážně močí a za 24 hodin se vyloučí 85 % a více podané dávky. Sérový poločas odpovídá 1,8 hodiny, vazba na bílkoviny asi 30 %, aparentní distribuční objem 0,24 l/kg (9). V poslední době přispěl svou studií na zdravých dospělých dobrovolnících McNulty se spolupracovníky (7), který apliko-

val 2 g antibiotika nitrožilně během 20 minut a dospěl k těmto farmakokinetickým parametrům: sérový poločas  $t_{1/2\beta} = 1,68$  h, plocha pod křivkou  $AUC - \infty \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml} = 231,6$ , distribuční objem  $V_{ss}$  (v litrech) = 18,2, clearance ( $\text{ml}/\text{min}$ ) totální = 146, renální = 117, eliminační hodnoty v  $\text{h}^{-1}$   $K_{e1} = 0,65$ ,  $K_{e12} = 0,395$ ,  $K_{e21} = 1,058$ . Carumonam se vylučuje ledvinami nezměněný. Po dávce 2 g nitrožilně vytváří v séru koncentrace 103, 86, 40,5, 22, 7,5 a 4,2 mg/l za 0, 1, 2, 4, 6 a 8 hodin. Tekutina v kantaridinem provokovaných kožních puchýřích obsahuje vysoké koncentrace carumonamu, které od druhé hodiny po aplikaci převyšují sérové hladiny.

Dá se předpokládat, že klinické dávkování tohoto antibiotika bude odpovídat třem až čtyřem denním dávkám po 1 gramu v počáteční fázi léčby, v další pak bude stačit  $2 \times 1$  gram denně [9].

### Materiál a metody

**Antibiotika.** V převážné většině byly použity tovární standardy, výjimečně komerční parentální preparáty. Jednotlivá antibiotika mají tento původ: Carumonam — Hoffmann La Roche, Aztreonam — Squibb, Cefotaxim — Roussel Uclaf, Cefoperazon — Pfizer, Ceftriaxon — Hoffmann La Roche, Ceftazidim — Glaxo, Temocilin-Beecham, Ampicilin — Spofa, Gentamycin — Pharmachim, Amikacin — Bristol

**Minimální inhibiční koncentrace** — jednotlivých antibiotik byly stanoveny standardizovanou mikrodiluční metodou pomocí přístrojového parku Dynatech-Flow. Pracovní množství Mueller Hintonovy půdy suplementované 5 % králíčího séra obnášelo 100 mikrolitrů, bakteriální inokulum odpovídalo  $4,5-8 \times 10^5/\text{ml}$  bakterií. Testy citlivosti byly inkubovány 20 hodin při  $37^\circ\text{C}$  a odečítány pomocí speciálního fotometru a vizuálně.

**Testovací médium.** Pro všechny testy citlivosti byl použit výrobek firmy Difco—Mueller Hinton Broth suplementovaný 5 % čerstvého králíčího séra.

**Baktericidní účinek** byl sledován u carumonamu vyočkováním z testovacích řad MIC na Columbia Blood Agar Oxoid suplementovaný 2 % IsoVitaleXu.

### Výsledky

Studie účinnosti monobaktamového derivátu in vitro má sloužit jako jeden článek řetězu začínajících informací o látkách tohoto typu, protože není pochyb o tom, že se k nám dostanou v druhé polovině osmdesátých let, a dále je v dlouhodobém výhledu našeho farmaceutického průmyslu vlastní výroba jednoho monobaktamového derivátu.

Vedle preparátu carumonam jsme souběžně na týchž kmenech zkoušeli také účinek cefalosporinů třetí generace, temocilinu, ampicilinu a dvou nejúčinnějších aminoglykosidů. Jsme

toho názoru, že právě v tomto vzájemném srovnávání nejlépe vynikne hodnota nového monobaktamu.

Výsledky testů na kmenech *E. coli* prokázaly, že carumonam se vyrovná svým účinkem ostatním laktamovým antibiotikům, je účinnější než cefoperazon a ceftriaxon, mnohonásobně účinnější než oba penicilínové i aminoglykosidové deriváty.

U 37 kmenů klebsiely (většinou zcela čerstvé klinické izoláty) byl patrný přibližně stejný účinek carumonamu, aztreonamu a cefotaximu, ostatní antibiotika měla signifikantně nižší efekt.

Z tabulky 1 je rovněž možno vyčíst, že monobaktamy, cefotaxim, ceftazidim mají podobné MIC u 88 kmenů *Proteus mirabilis*, u ostatních antibiotik jsou významně vyšší  $\text{MIC}_{90}$  a zpravidla i podstatně širší rozmezí hodnot MIC.

U enterobakterů měl jednoznačně nejlepší inhibiční účinek carumonam. Působil daleko silněji než aztreonam a ostatní laktamová antibiotika, ale i aminoglykosidy.

U velké sestavy 107 kmenů *Pseudomonas aeruginosa* byl účinek carumonamu srovnatelný pouze s účinkem ceftazidimu. MIC ostatních antibiotik byly významně vyšší.

K problémovým kmenům ze skupiny gramnegativních aerobních tyčinek patří také *Serratia marcescens*. I zde má carumonam srovnatelný účinek s ostatními laktamy, má dokonce nejnižší  $\text{MIC}_{90}$  ze všech testovaných antibiotik.

U ostatních gramnegativních bakterií je účinek carumonamu srovnatelný s užitými laktamovými antibiotiky, u acinetobakterů pouze s amikacinem a ceftazidimem. Některé kmeny acinetobakterů mají MIC signalizující terapeutickou nepoužitelnost řady antibiotik — i carumonamu.

Hemofily, salmonely a shigely patří k mikroorganismům výborně citlivým na carumonam. Vše dokumentuje tabulka 1.

Baktericidní účinek carumonamu jsme sledovali na 23 až 35 kmenech *E. coli*, enterobakterů, klebsiely, proteů a pseudomonád. U převážné většiny kmenů jsou hodnoty MIC a MBC buď stejné, případně se liší dvojnásobkem, ale to jen asi ve 20–50 procentech případů.

Zvláště pozorně jsme testovali kmeny necitlivé na různá laktamová, aminoglykosidová, tetracyklinová a peptidová antibiotika, často necitlivé i na kotrimoxazol a chloramfenikol. **Různé gramnegativní tyčinky byly ve více než 90 % výborně citlivé na carumonam navzdory rezistenci na řadu jiných preparátů.** Tuto okolnost považujeme za mimořádně významnou.

### Diskuse

Výsledky testů in vitro jasně prokázaly vynikající účinek derivátu carumonamu, který i u jinak velmi problémových gramnegativních

Tab. I

*Carumonam – srovnání antibakteriálního účinku s jinými antibiotiky v standardizovaném mikrotestu in vitro*

| Mikroorganismus                       | Antibiotikum | Rozmezí MIC<br>mg/l | MIC <sub>90</sub><br>mg/l |
|---------------------------------------|--------------|---------------------|---------------------------|
| Escherichia coli<br>(101 kmenů)       | Carumonam    | 0,031— 0,25         | 0,125                     |
|                                       | Aztreonam    | 0,03 — 0,13         | 0,06                      |
|                                       | Cefotaxim    | 0,003— 0,2          | 0,08                      |
|                                       | Cefoperazon  | 0,01 — 8            | 0,5                       |
|                                       | Ceftriaxon   | 0,020— 16           | 2,0                       |
|                                       | Ceftazidim   | 0,003— 4            | 0,15                      |
|                                       | Temocilin    | 0,5 — 128           | 16                        |
|                                       | Ampicilin    | 0,25 —>128          | >128                      |
|                                       | Gentamycin   | 0,125—>128          | 24                        |
|                                       | Amikacin     | 0,125— 8            | 4                         |
| Klebsiella pneumoniae<br>(37 kmenů)   | Carumonam    | 0,005— 0,125        | 0,08                      |
|                                       | Aztreonam    | 0,005— 0,25         | 0,10                      |
|                                       | Cefotaxim    | 0,005— 0,08         | 0,06                      |
|                                       | Cefoperazon  | 0,025— 12           | 8                         |
|                                       | Ceftriaxon   | 0,025— 32           | 2                         |
|                                       | Ceftazidim   | 0,05 — 8            | 1                         |
|                                       | Temocilin    | 2 — 16              | 4                         |
|                                       | Ampicilin    | 0,5 —>128           | >128                      |
|                                       | Gentamycin   | 0,25 — 128          | 16                        |
|                                       | Amikacin     | 0,5 — 24            | 8                         |
| Proteus mirabilis<br>(88 kmenů)       | Carumonam    | 0,005— 16           | 0,08                      |
|                                       | Aztreonam    | 0,005— 1            | 0,05                      |
|                                       | Cefotaxim    | 0,005— 0,05         | 0,02                      |
|                                       | Cefoperazon  | 0,25 — 8            | 4                         |
|                                       | Ceftriaxon   | 0,005— 64           | 0,5                       |
|                                       | Ceftazidim   | 0,005— 0,5          | 0,08                      |
|                                       | Temocilin    | 0,25 — 12           | 2                         |
|                                       | Ampicilin    | 0,125—>128          | >128                      |
|                                       | Gentamycin   | 0,25 — 64           | 16                        |
|                                       | Amikacin     | 0,05 — 8            | 4                         |
| Enterobacter spp.<br>(44 kmenů)       | Carumonam    | 0,005— 16           | 0,25                      |
|                                       | Aztreonam    | 0,05 — 32           | 8                         |
|                                       | Cefotaxim    | 0,05 —>128          | 64                        |
|                                       | Cefoperazon  | 0,025—>128          | 128                       |
|                                       | Ceftriaxon   | 0,025—>128          | 32                        |
|                                       | Ceftazidim   | 0,005—>128          | 16                        |
|                                       | Temocilin    | 0,5 — 16            | 4                         |
|                                       | Ampicilin    | 0,5 —>128           | >128                      |
|                                       | Gentamycin   | 0,12 —>128          | 4                         |
|                                       | Amikacin     | 0,25 — 16           | 2                         |
| Pseudomonas aeruginosa<br>(107 kmenů) | Carumonam    | 0,25 — 16           | 8                         |
|                                       | Aztreonam    | 0,25 — 128          | 32                        |
|                                       | Cefotaxim    | 2 —>128             | >128                      |
|                                       | Cefoperazon  | 1 —>128             | 24                        |
|                                       | Ceftriaxon   | 2 —>128             | >128                      |
|                                       | Ceftazidim   | 0,5 — 64            | 8                         |
|                                       | Temocilin    | 32 —>128            | >128                      |
|                                       | Ampicilin    | >128                | >128                      |
|                                       | Gentamycin   | 0,5 — 128           | 32                        |
|                                       | Amikacin     | 2 — 64              | 32                        |

Tab. 1 (pokračování)

| Mikroorganismus                             | Antibiotikum | Rozmezí MIC<br>mg/l | MIC <sub>90</sub><br>mg/l |
|---------------------------------------------|--------------|---------------------|---------------------------|
| <i>Serratia marcescens</i><br>(39 kmenů)    | Carumonam    | 0,01 — 128          | 0,5                       |
|                                             | Aztreonam    | 0,03 — 128          | 1,5                       |
|                                             | Cefotaxim    | 0,12 — 24           | 2                         |
|                                             | Cefoperazon  | 0,5 — 64            | 24                        |
|                                             | Ceftriaxon   | 0,12 — 64           | 8                         |
|                                             | Ceftazidim   | 0,05 — 8            | 2                         |
|                                             | Gentamycin   | 0,12 — >128         | 32                        |
|                                             | Amikacin     | 0,25 — 32           | 12                        |
|                                             | Temocilin    | 2 — 24              | 4                         |
|                                             | Ampicilin    | 8 — >128            | >128                      |
| <i>Proteus vulgaris</i><br>(77 kmenů)       | Carumonam    | 0,005 — 16          | 0,25                      |
|                                             | Gentamycin   | 0,25 — >128         | 16                        |
| <i>Providencia</i> spp.<br>(19 kmenů)       | Carumonam    | 0,02 — 4            | 0,5                       |
|                                             | Cefotaxim    | 0,005 — 2           | 0,25                      |
|                                             | Ceftazidim   | 0,025 — 2           | 0,50                      |
|                                             | Gentamycin   | 0,25 — >128         | 24                        |
|                                             | Amikacin     | 1 — 16              | 4                         |
| <i>Acinetobacter</i> spp.<br>(17 kmenů)     | Carumonam    | 1 — 128             | 16                        |
|                                             | Aztreonam    | 2 — 128             | 48                        |
|                                             | Ceftazidim   | 0,5 — 64            | 12                        |
|                                             | Gentamycin   | 0,5 — >128          | 24                        |
|                                             | Amikacin     | 0,5 — 16            | 4                         |
| <i>Haemophilus influenzae</i><br>(35 kmenů) | Carumonam    | 0,005 — 1           | 0,08                      |
|                                             | Cefotaxim    | 0,005 — 0,25        | 0,03                      |
|                                             | Ceftazidim   | 0,01 — 0,25         | 0,05                      |
| <i>Salmonella</i> sk. A—E<br>(23 kmenů)     | Carumonam    | 0,005 — 1           | 0,05                      |
| <i>Shigella sonnei</i><br>(20 kmenů)        | Carumonam    | 0,005 — 0,5         | 0,12                      |

baktérií často působí silně baktericidně. Má také výborný účinek na multirezistentní kmeny.

Potřeba málo toxického antibiotika s účinkem na kmeny baktérií necitlivé vůči běžně užívaným preparátům je mimo jakoukoliv pochybnost. Carumonam svůj účinek jasně prokázal, jen u kmenů necitlivých na cefalosporiny třetí generace byla někdy MIC 3—4× vyšší než u kmenů běžně citlivých, a to asi ve 40 % případů.

Když jsme porovnali naše výsledky s údaji zahraničních autorů, ukázala se u MIC<sub>90</sub> carumonamu pro *E. coli* dobrá shoda našich testů s údaji Fasse, Imady a Wiseho [2, 3, 6], a naopak signifikantní rozdíly oproti vyšším údajům Bremnera a Matsudy [1, 4]. Opačná byla situace u enterobakterů, kde jsme měli nízké MIC<sub>90</sub> pouze my a Wise [6]. Důvodem těchto

rozdílů, stejně jako u jiných bakteriálních rodů, bude jistě v první řadě rozdílná sestava i původ kmenů, spíše než rozdíly v metodice.

S výjimkou Bremnera [1] shodovaly se všechny ostatní údaje velmi dobře u *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* a *Serratia marcescens*. Podobná byla i situace u kmenů *Pseudomonas aeruginosa*.

U skupiny *Proteus* — *Providencia* se výborně shodují MIC<sub>90</sub> Fasse a Wiseho [2, 6], podobně i údaje naše a Imady [3], naproti tomu má Bremner hodnoty 20—32× vyšší.

U hemofilů jsou naše výsledky v dobré shodě s údajem Matsudy a spolupracovníků [4] i Imady [3]. Konečně ani MIC<sub>90</sub> Wiseho a spol. [6] se neliší více než 11násobkem a je stále v hranicích výborné citlivosti. Konkrétní údaje dává tabulka 2.

Pro lepší představu šíře testovaných kon-

Tab. 2

Srovnání MIC<sub>90</sub> v mg/l carumonamu u různých bakterií podle údajů z odborné literatury

| Autoři                               | EC         | ENT       | PRM        | PP        | KL        | SM        | PSE       | HEM      |
|--------------------------------------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Bremner, 1985 <sup>1)</sup>          | 1<br>—     | 16<br>—   | 4<br>—     | 16<br>—   | 4<br>—    | 0,25<br>— | 4<br>64   | —<br>—   |
| Fass a Helselová, 1985 <sup>2)</sup> | 0,13       | 32        | ≤0,03      | ≤0,03     | 0,06      | 0,13      | 16        | —        |
| Imada et al., 1985 <sup>3)</sup>     | 0,2<br>3,1 | 6,25<br>— | 0,025<br>— | 0,78<br>— | 0,39<br>— | 0,2<br>—  | 12,5<br>— | 0,2<br>— |
| Matsuda et al., 1985 <sup>4)</sup>   | 0,03       | 8,25      | 0,02       | —         | 0,009     | 0,17      | 10,9      | 0,01     |
| Wilson et al., 1985 <sup>5)</sup>    | —<br>—     | —<br>—    | —<br>—     | —<br>—    | —<br>—    | —<br>—    | 4<br>16   | —<br>—   |
| Wise et al., 1985 <sup>6)</sup>      | 0,25       | 0,12      | <0,008     | 0,03      | 0,06      | 0,06      | 8         | 0,5      |
| Hejzlar et al.,*)<br>prosinec 1985   | 0,125      | 0,25      | 0,08       | 0,5       | 0,08      | 0,5       | 8         | 0,08     |

\* práce je v tisku

Legenda: EC = Escherichia coli, ENT = Enterobacter spp., PRM = Proteus mirabilis, PP = Proteus-Providencia, KL = Klebsiella pneumoniae, SM = Serratia marcescens, PSE = Pseudomonas aeruginosa, HEM = Heamophilus influenzae

Tab. 3

Srovnání rozmezí MIC v mg/l carumonamu u různých bakterií podle údajů z odborné literatury

| Číslo | Autoři                               | E. coli     | Enterobacter | Proteus mirabilis | → |
|-------|--------------------------------------|-------------|--------------|-------------------|---|
| 1     | Bremner, 1985 <sup>1)</sup>          | <0,06 — 128 | 0,03 — >128  | <0,015—8          |   |
| 2     | Fass a Helselová, 1985 <sup>2)</sup> | 0,03 — 0,13 | 0,03 — 64    | <0,03             |   |
| 3     | Matsuda et al., 1985 <sup>4)</sup>   | <0,001— 0,4 | 0,013— 25    | 0,003—0,02        | → |
| 4     | Wilson et al., 1985 <sup>5)</sup>    | —           | —            | —                 |   |
| 5     | Wise et al., 1985 <sup>6)</sup>      | 0,03 — 128  | 0,03 — 4     | 0,008—0,015       | → |
| 6     | Hejzlar et al., 1985                 | 0,031— 0,25 | 0,005— 16    | 0,005—0,125       |   |

| ← |   | Proteus Provid. | Klebs. pneum. | Serratia marcescens | Pseudomonas aeruginosa |
|---|---|-----------------|---------------|---------------------|------------------------|
|   | 1 | <0,015—>128     | <0,015—>128   | 0,06—0 1            | 0,25—>128              |
|   | 2 | <0,03 — 2       | <0,030— 0,06  | <0,03— 0,13         | 1 — 64                 |
| ← | 3 | —               | 0,015— 0,02   | 0,05—100            | 0,2 — 50               |
|   | 4 | —               | —             | —                   | 0,5 — 64               |
| ← | 5 | —               | 0,015— 0,12   | 0,03— 0,12          | 0,5 — 64               |
|   | 6 | 0,005— 16       | 0,005— 0,12   | 0,01—128            | 0,25— 16               |

krétních MIC slouží tabulka 3, ukazující dolní i horní hranice MIC u jednotlivých bakteriálních rodů.

### Souhrn

Syntetický monobaktam *carumonam* prokázal výborný účinek in vitro na gramnegativní bakterie. Jeho MIC<sub>90</sub> u enterobaktérií se pohybovala od 0,08 do 0,5 mg/l, u *Ps. aeruginosa* 8 mg/l a u *Haemophilus influenzae* 0,08 mg/l. MBC se často rovnala MIC, méně často odpovídala hodnotě 2–4× vyšší. *Carumonam* působí na většinu bakterií rezistentních na jiná laktamová a aminoglykosidová antibiotika. Baktericidní účinek in vitro a vysoké sérové hladiny v prvních hodinách po i. v. podání slibují vynikající terapeutický účinek.

### Literatura

1. BREMNER, D. A.: In vitro activity of the monobactam Ro 17-2301 against clinical isolates of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. Journ. Antimicrobial Chemotherapy, 16, 1985, s. 457–461.
2. FASS, J. R. - HELSEL-VALERIE, L.: In vitro activity of *Carumonam*. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 28, 1985, s. 834–836.
3. IMADA, A. - KONDO, M. - OKONOJI, K. - YUKISHIGE, K. - KUNO, M.: In vitro and in vivo antibacterial activities of *carumonam* (AMA-1080), a new N-sulfonated monocyclic beta-lactam antibiotic. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 27, 1985, s. 821–827.
4. MATSUDA, K. - HAMANA, Y. - INOUE, M. - MITSUHASHI, S.: In vitro antibacterial activity of AMA-1080. Journ. Antimicrobial Chemotherapy, 16, 1985, s. 539 až 547.
5. WILSON, W. S. - CHAU, P. Y. - LEUNG, Y. K. - LIVERMORE, D. M.: In vitro activities of Ro-17-2301 and aztreonam compared with those of other new beta-lactam antibiotics against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 27, 1985, s. 872–873.
6. WISE, R. - ANDREWS, J. M. - PIDDOCK, L. J. V.: The in-vitro activity of Ro-17-2301, a new monobactam, compared with other antimicrobial agents. Journ. Antimicrobial Chemotherapy, 15, 1985, s. 193–200.
7. McNULTY, C. A. M. - GARDEN, G. M. F. - ASHBY, J. - WISE, R.: Pharmacokinetics and tissue penetration of *carumonam*, a new synthetic monobactam. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 28, 1985, s. 425–427.
8. IMADA, A. - KITANO, K. - KINTAKA, K. et al.: Sulfazecin and isosulfazecin, novel beta-lactam antibiotics of bacterial origin. Nature, 289, 1981, s. 590–591.
9. HEJZLAR, M. et al.: Vademekum antibiotické terapie. Praha, Avicenum 1985. s. 165–166.

Klíčová slova: *Carumonam*; Monobaktamy; Laktamová antibiotika; Srovnání účinku in vitro; Základní charakteristiky *carumonamu*.