

# Ceftriaxone

## **Pomysł:**

Pomimo lat poszukiwań do dziś jedynym zarejestrowanym lekiem dopuszczonym do leczenia SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica) jest Rilutek (Riluzol). Badania nad nowymi terapiami są w toku, jednak w międzyczasie trwają prace nad znalezieniem skutecznej terapii wśród już istniejących medykamentów. Dzięki takiemu podejściu oszczędza się dużo czasu, gdyż wiele informacji (zwłaszcza na temat toksyczności leku) jest już dostępnych.

Jednym z leków, które testowano jako potencjalne terapie przeciw SLA, jest antybiotyk Ceftriaxone. Należy on do antybiotyków  $\beta$ -laktamowych, do których należy również penicylina. Ich nazwa pochodzi od pierścienia  $\beta$ -laktamowego, który posiadają w swojej strukturze chemicznej <sup>1</sup>.

## **Mechanizm działania:**

Jedną z najlepiej opisanych teorii dotyczących przyczyn rozwoju SLA jest ekscytotoksyczność. Polega ona na tym, że komórki nerwowe otrzymują zbyt wiele sygnałów ekscytujących od swoich poprzedników. Prowadzi to do zaburzenia gospodarki jonowej i ostatecznie śmierci takiego neuronu. Jako głównego winowajcę wskazuje się kwas glutaminowy, który jest neurotransmiterem (cząsteczką sygnalizacyjną układu nerwowego). Uważa się, że nadmierna koncentracja tego związku w przestrzeni międzykomórkowej (pochodząca z nadmiernego uwalniania lub ze zbyt wolnego usuwania) prowadzi do ekscytotoksyczności <sup>2-6</sup>.

Badania nad antybiotykami  $\beta$ -laktamowymi takimi jak Ceftriaxone wykazały, że cząsteczki te stymulują transkrypcję genu GLT1 (Glutamate Type 1 Transporter - transporter kwasu glutaminowego typu 1). GLT1 jest białkiem odpowiedzialnym za usuwanie kwasu glutaminowego z przestrzeni międzykomórkowej. Stymulacja transkrypcji tego genu bezpośrednio przekłada się na produkcję tego transportera i jego aktywność. Ochrona neuronów przez Ceftriaxone przed stresem ekscytotoksycznym została potwierdzona na wielu modelach badawczych <sup>7-12</sup>. Badania na zwierzętach cierpiących na SLA wskazywały na pozytywny wpływ Ceftriaxonu na tę chorobę. U zwierząt, którym podawano antybiotyk, zaobserwowano opóźnienie utraty komórek nerwowych i siły mięśniowej. Ponadto zwierzęta te żyły dłużej od zwierząt z grupy kontrolnej <sup>9</sup>.

Z kolei w czasie innego eksperymentu myszom zaczęto podawać Ceftriaxone po dwunastym tygodniu życia, czyli gdy już pojawiły się symptomy choroby. Terapia okazała się nieskuteczna. Jednak, połączenie Ceftriaxonu z Minocykliną (antybiotyk należący do tetracyklin) spowodowało przedłużeniem życia chorujących zwierząt, jednak bez wpływu na upośledzenie funkcji motorycznych. W tym samym artykule opisano dodatkowy eksperyment, w którym jeszcze przed rozpoczęciem terapii oboma antybiotykami włączono witaminę E (uważa się, że redukuje ona uszkodzenia spowodowane stresem oksydacyjnym). W tym wypadku zaobserwowano opóźnienie zarówno upośledzenia funkcji motorycznych, jak i śmierci myszy <sup>13</sup>.

Przeprowadzono również badanie na szczurach mające ocenić długotrwały wpływ terapii Ceftriaxonem na organizm. W ciągu 6 miesięcy gryzoniom podawano lek w dawce 2g/kg/dzień. Związek był bezpieczny i dobrze tolerowany przez zwierzęta, co sugerowało, że długotrwała terapia tym antybiotykiem u pacjentów z SLA również nie odbije się negatywnie na ich zdrowiu <sup>14</sup>.

## **Próby kliniczne:**

Ceftriaxone, jak każdy lek może powodować efekty uboczne. Do najczęstszych należą: zmiany w pobliżu miejsca iniekcji (ból, tkliwość, stwardnienie tkanek, ciepłota okolicznych tkanek), bóle i zawroty głowy, potliwość, biegunka, rumieńce. Do bardziej poważnych należą gorączka, skurcze żołądka, bóle brzucha, wzdęcia, nudności, zgaga, bóle w klatce piersiowej i krwawa biegunka <sup>15</sup>.

Pierwsze obserwacje dotyczące efektu Ceftriaxonu na pacjentów chorujących na SLA poczyniono już w latach dziewięćdziesiątych we Włoszech, jednak dały one negatywne rezultaty <sup>16,17</sup>. Były one później krytykowane przez część środowiska naukowego. Uważano, że próby nie zostały przeprowadzone w prawidłowy sposób (na przykład zbyt mała próba statystyczna, brak ślepej

próby i nieodpowiednia długość badania)<sup>18</sup>.

Po 2000 roku przeprowadzono kolejne dwie próby kliniczne nad wpływem Ceftriaxonu na SLA<sup>19,20</sup>. Pierwsza z nich odbyła się we Włoszech i wzięło w niej udział 108 chorych. Otrzymywali oni 2 gramy leku dziennie w dwóch cyklach po dwadzieścia jeden dni. W badaniu nie używano placebo. U 14 pacjentów zaobserwowano wyraźną poprawę w czasie pierwszego (7 osób) lub drugiego (7 osób) cyklu podawania leku<sup>21</sup>.

Na podstawie drugiej próby opublikowano 3 artykuły naukowe. Badanie było podzielone na 3 części: we wstępnej fazie 66 pacjentów przyjmowało dziennie od 2 do 4 gramów leku lub placebo. Po tygodniu zbadano ich serum i płyn mózgowo-rdzeniowy, aby ocenić farmakokinetykę leku. Następnie Ci sami pacjenci kontynuowali terapię przez 20 tygodni w celu dalszej oceny właściwości farmakokinetycznych Ceftriaxonu, jego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności. Próba potwierdziła bezpieczeństwo stosowania terapii przy dawce 4g na dobę (w dwóch dawkach). U pacjentów przyjmujących lek zaobserwowano przypadki bólów brzucha, kamicy żółciowej i podwyższony poziom bilirubiny<sup>22,23</sup>. W czasie trzeciej części eksperymentu 66 pacjentów kontynuowało wcześniejszą terapię. Dodatkowo do badania włączono kolejnych uczestników. Ostatecznie w badaniu wzięło udział 514 pacjentów. Tym razem uczestnicy przyjmowali albo 4 gramy leku dziennie (w dwóch dawkach), albo placebo. Aby zmniejszyć ryzyko powikłań ze strony układu żółciowego, pacjentom otrzymującym Ceftriaxone podawano również 300 mg Urosodiolu dwa razy dziennie (pacjenci otrzymujący placebo otrzymywali podobnie wyglądające dodatkowe placebo). Postępy choroby mierzono za pomocą ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w ALS). O ile w trakcie trwania etapów 1 i 2 próby zaobserwowano pozytywny wpływ leku na postępy choroby, w czasie etapu trzeciego nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy pacjentami otrzymującymi Ceftriaxone i placebo<sup>24</sup>.

#### Bibliografia:

1. Kong, K.-F., Schneper, L. & Mathee, K. Beta-lactam Antibiotics: From Antibiosis to Resistance and Bacteriology. *APMIS Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* **118**, 1–36 (2010).
2. Choi, D. W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* **1**, 623–634 (1988).
3. Foran, E. & Trotti, D. Glutamate Transporters and the Excitotoxic Path to Motor Neuron Degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Antioxid. Redox Signal.* **11**, 1587–1602 (2009).
4. Rothstein, J. D., Martin, L. J. & Kuncl, R. W. Decreased Glutamate Transport by the Brain and Spinal Cord in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **326**, 1464–1468 (1992).
5. Spreux-Varoquaux, O. *et al.* Glutamate levels in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis: a reappraisal using a new HPLC method with coulometric detection in a large cohort of patients. *J. Neurol. Sci.* **193**, 73–78 (2002).
6. Zarei, S. *et al.* A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg. Neurol. Int.* **6**, (2015).
7. Goodrich, G. S. *et al.* Ceftriaxone Treatment after Traumatic Brain Injury Restores Expression of the Glutamate Transporter, GLT-1, Reduces Regional Gliosis, and Reduces Post-Traumatic

- Seizures in the Rat. *J. Neurotrauma* **30**, 1434–1441 (2013).
8. Leung, T. C. H. *et al.* Ceftriaxone Ameliorates Motor Deficits and Protects Dopaminergic Neurons in 6-Hydroxydopamine-Lesioned Rats. *ACS Chem. Neurosci.* **3**, 22–30 (2011).
  9. Rothstein, J. D. *et al.* Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature* **433**, 73–77 (2005).
  10. Sari, Y., Prieto, A. L., Barton, S. J., Miller, B. R. & Rebec, G. V. Ceftriaxone-induced up-regulation of cortical and striatal GLT1 in the R6/2 model of Huntington's disease. *J. Biomed. Sci.* **17**, 62 (2010).
  11. Soni, N., Reddy, B. V. K. & Kumar, P. GLT-1 transporter: an effective pharmacological target for various neurological disorders. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **127**, 70–81 (2014).
  12. Yacila, G. & Sari, Y. Potential Therapeutic Drugs and Methods for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Curr. Med. Chem.* **21**, 3583–3593 (2014).
  13. Kong, Q., Carothers, S., Chang, Y. & Glenn Lin, C.-L. The importance of preclinical trial timing - a potential reason for the disconnect between mouse studies and human clinical trials in ALS. *CNS Neurosci. Ther.* **18**, 791–793 (2012).
  14. Ratti, E. *et al.* Preclinical Rodent Toxicity Studies for Long Term Use of Ceftriaxone. *Toxicol. Rep.* **2**, 1396–1403 (2015).
  15. <https://www.nlm.nih.gov>.
  16. Carelli, V., Liguori, R., Cordivari, C., Bianchedi, G. & Montagna, P. Ceftriaxone is ineffective in ALS. *Ital. J. Neurol. Sci.* **15**, 66 (1994).
  17. Couratier, P., Vallat, J. M., Merle, L., Preux, P. M. & Hugon, J. Report of six sporadic cases of ALS patients receiving ceftriaxone. *Thérapie* **49**, 146 (1994).
  18. O'Connor, K. A. & Roth, B. L. Finding new tricks for old drugs: an efficient route for public-sector drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **4**, 1005–1014 (2005).
  19. <https://clinicaltrials.gov>.
  20. <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
  21. The Italian ALS Study Group. Ceftriaxone in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. J. Neurol.* **3**, 295–298 (1996).
  22. Berry, J. D. *et al.* Design and Initial Results of a Multi-Phase Randomized Trial of Ceftriaxone in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS ONE* **8**, (2013).

23. Zhao, Y. *et al.* Systemic Pharmacokinetics and Cerebrospinal Fluid Uptake of Intravenous Ceftriaxone in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Clin. Pharmacol.* **54**, 1180–1187 (2014).
24. Cudkowicz, M. E. *et al.* Efficacy and safety of ceftriaxone for amyotrophic lateral sclerosis: results of a multi-stage, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol.* **13**, 1083–1091 (2014).