

М. Л. Дронова, Н. О. Вринчану, Д. М. Дудікова

Нові антибіотики хінолонового ряду: перспективи застосування в клінічній практиці

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: антибіотики, хінолони/
фторхінолони, антимікробна активність

Триваюче зростання кількості резистентних до дії антибактеріальних засобів штамів мікроорганізмів потребує впровадження в клінічну практику нових безпечних і ефективних препаратів. Пошук нових сполук здійснюється серед нових хімічних класів, які впливають на нові або відомі мішені дії, та серед нових сполук відомих класів, які впливають на відомі мішені. Синтез нових сполук серед нових хімічних класів є ризикованим і витратним, потребує ідентифікації діючих речовин у разі встановлення такого виду активності. На перших етапах досліджень він є емпіричним, після встановлення залежності активності від хімічної структури можливий цілеспрямований синтез сполук з антимікробною дією.

Мета дослідження – представити сучасний стан проблеми пошуку антибактеріальних сполук синтетичного походження серед хімічних структур, що як діючі речовини використовуються в сучасних антимікробних засобах.

Пошук сполук з антимікробною активністю здійснюється серед хінолонів, аміноглікозидів, макролідів, оксазолідинонів, тетрациклінів, плевромутилінів, діазабіциклооктанів, глікопептидів, поліміксинів та циклічних ліпопептидів. Препарати різних класів відрізняються за спектром дії, фармакокінетичними показниками та механізмом інгібуючого ефекту, який забезпечує бактерицидну або бактеріостатичну активність.

Перспективним класом для пошуку нових сполук є хінолони. Клас хінолонів включає дві основні групи препаратів, які відрізняються за структурою, активністю, фармакокінетикою та

широотою показань до застосування: нефторовані хінолони та фторхінолони.

Хінолони використовуються в клінічній практиці з 60-х років минулого століття, за механізмом дії принципово відрізняються від інших антимікробних препаратів, що забезпечує їхню активність відносно резистентних, у тому числі полірезистентних штамів мікроорганізмів.

Хінолони I покоління (налідиксова кислота, оксолінова кислота, піпемидинова кислота) переважно активні відносно грамнегативної мікрофлори. Спектр активності нефторованих хінолонів включає бактерії родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*), а також *Haemophilus spp.* та *Neisseria spp.*

Фторхінолони мають дозвіл для медичного застосування з 80-х років минулого століття (II покоління), за спектром активності відрізняються від хінолонів – препарати проявляють активність як відносно грамнегативної мікрофлори, так і відносно стафілококів. Спектр активності фторхінолонів включає грампозитивні аеробні бактерії (*Staphylococcus spp.*) та більшість штамів грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі *E. coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Citrobacter spp.*, *M.morganii*, *Vibrio spp.*, *Haemophilus spp.*, *Neisseria spp.*, *Pasteurella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Legionella spp.*, *Brucella spp.*, *Listeria spp.* Фторхінолони розподілені на три групи: фторхінолони II покоління (лемефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин), III покоління (левофлоксацин, спарфлоксацин) та IV покоління (моксифлоксацин). Хінолони/фторхінолони проявляють бактери-

цидний ефект, інгібують ДНК-гіразу та топоізомеразу IV, порушуючи синтез ДНК [1, 2].

Не дивлячись на специфічну бактерицидну дію, до препаратів хінолонового/фторхінолонового класу, як і до інших антимікробних засобів, утворилися стійкі штами збудників. Провідним механізмом стійкості до хінолонів/фторхінолонів є модифікація мішеней – ДНК-гірази та топоізомеразу IV, які опосередковують конформаційні зміни в молекулі бактеріальної ДНК, необхідні для її реплікації. Гени обох ферментів локалізовані на бактеріальній хромосомі. Основним механізмом стійкості до хінолонів є зміна структури топоізомераз унаслідок мутацій у відповідних генах та амінокислотних замін у молекулах ферментів. Після виникнення та селекції мутацій у генах ферменту, який є первинною мішенню дії хінолонів, МК препаратів підвищується в 4–8 разів. Зростає роль стійкості мікроорганізмів до хінолонів/фторхінолонів, зумовленої активним виведенням препарату з мікробної клітини. У штамів з високим рівнем резистентності до фторхінолонів цей механізм часто поєднується з модифікацією мішеней [1].

Виникнення та поширення резистентних штамів мікроорганізмів потребує пошуку сполук з виразною антибактеріальною дією з метою розробки на їхній основі нових безпечних та ефективних лікарських препаратів.

Сьогодні на етапі доклінічних та клінічних досліджень знаходяться 13 сполук та препаратів: 3 сполуки – на етапі доклінічних досліджень, 10 препаратів – на етапі клінічних випробувань.

Одним із представників нефторованих хінолонів (табл. 1) є немоноксацин (Taigexin®) фармацевтичної компанії «TaiGen Biotechnology» – новий нефторований хінолон з широким спектром дії, який включає грампозитивні та грамнегативні бактерії. Порівняно з ципрофлоксацином, левофлоксацином та моксифлоксацином немоноксацин *in vitro* виявляє більш виразну активність відносно грампозитивних бактерій, у тому числі метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) та мультирезистентного *Streptococcus pneumoniae* (MRSP). Активність проти більшості грамнегативних бактерій є подібною до левофлоксацину та моксифлоксацину. До дії немоноксацину виявляють чутливість *Mycoplasma pneumoniae*,

Таблиця 1

Нові антимікробні засоби – хінолони

Сполука, препарат	Фірма-розробник	Етап дослідження	Спектр активності	Хімічна структура
Немоноксацин	«TaiGen Biotechnology» (Тайвань)	Фаза III (хворі з синдромом діабетичної стопи)	Грам (-), грам (+) бактерії, у тому числі MRSA, VRE, MRSP	
Озеноксацин	«Ferrer Internacional» (Іспанія)	Фаза III1 (завершена); Фаза III2 (2014–2015 рр.)	Грам (+) бактерії, MRSA, MRSE	
KRP-AM1977X (таблетки)	«Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.» (Японія)	Фаза II	Грам (+) бактерії	н/д
KRP-AM1977Y (розчин для ін'єкцій)	«Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.» (Японія)	Фаза I	Грам (+) бактерії, у тому числі MRSA	н/д

Примітка. VRE (vancomycin-resistant Enterococcus) – ванкомицин-резистентний ентерокок, н/д – немає даних.

Legionella pneumophila, а також *Chlamydia pneumoniae* [3]. Ефективність та безпечність немоноксацину доведена порівняльними клінічними дослідженнями (фази I–III) у хворих з позалікарняною пневмонією (NCT00434291; TG-873870; NCT01537250, фаза II; NCT01529476, фаза III) [4–6]. При дослідженні ефективності препарату (750 і 500 мг упродовж 7 днів перорально) встановлено, що клінічна та мікробіологічна активність немоноксацину виявилася більш виразною порівняно з левофлоксацином. Не виявлено достовірних відмінностей у кількості обумовлених прийомом препарату побічних реакцій. Однак при застосуванні немоноксацину частіше спостерігали такі побічні ефекти, як діарея, дратівливість та головний біль. Нині завершена II фаза (NCT00685698) клінічних випробувань немоноксацину у хворих з синдромом діабетичної стопи [7]. Дослідження фармакокінетики немоноксацину показало, що при застосуванні препарату в дозі 500 мг C_{max} препарату складає 3,5–5,0 мг/л, AUC – 32 мг·год/л, зв'язування з білками – 16,0 %, $T_{1/2}$ – 10–15 год [2]. У 2013 році FDA прийняла рішення щодо прискореної реєстрації немоноксацину для терапії пацієнтів з позалікарняною пневмонією, а також з гострими інфекційними захворюваннями шкіри та м'яких тканин [8, 9].

Перспективним препаратом нефторованих хінолонів є озеноксацин (фармацевтична компанія «Ferrer Internacional»), який *in vitro* виявляє активність відносно MRSA та метицилінрезистентного епідермального стафілококу (MRSE). Ефективність озеноксацину при місцевому застосуванні доведена клінічним дослідженням фази III у пацієнтів з імпетиго. Підтвердженням доцільності впровадження препарату у клінічну практику є результати випробувань за участю 465 дорослих та дітей віком від 2 років, які страждають на імпетиго. Дослідження проведені в 27 центрах США, Південної Африки, Німеччини, Румунії та України [10, 11]. Дослідження завершені в 2013 році.

Випробування підтвердили ефективність 1 % крему при застосуванні два рази на один день упродовж п'яти днів.

Встановлено, що озеноксацин є безпечним, добре переноситься як дорослими, так і дітьми. Сьогодні клінічні випробування препарату (фаза III2, NCT02090764, 2014–2015 рр.) тривають [12]. Окрім цього, досліджується ефективність та безпечність препарату в концентрації 2 %. Сьогодні встановлена безпечність препарату 2 % крему при нанесенні на шкіру здоровим добровольцям [13].

На етапі клінічних досліджень знаходиться нефторований хінолон – KRP-AM1977 (фармацевтична компанія «Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd», Японія). Сполука виявляє антимікробну дію відносно грампозитивних бактерій, механізм антибактеріального ефекту зумовлений порушенням реплікації ДНК.

Нині ефективність KRP-AM197 оцінюється в клінічних умовах у пацієнтів з респіраторними інфекціями – пероральна форма препарату (KRP-AM1977X), при інфекціях обумовлених MRSA – парентеральна (KRP-AM1977Y) [8, 14].

У клінічних випробуваннях (фаза I) встановлені фармакокінетичні показники KRP-AM1977X та заплановані дослідження щодо ефективності та безпечності KRP-AM1977X (фаза II, JPRN-JaricCTI-142618; JaricCTI-132275) у пацієнтів з пневмонією, зумовленою збудниками інфекцій респіраторного тракту (у тому числі *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* та *Legionella pneumoniae*) при пероральному застосуванні в дозах 75 мг або 15 мг [15]. Тривають дослідження з вивчення фармакокінетики парентеральної лікарської форми препарату [16].

Серед фторованих хінолонів на етапі доклінічних та клінічних випробувань знаходяться: забіфлоксацин, аварофлоксацин, фінафлоксацин, левонадифлоксацин (табл. 2).

На етапі клінічних досліджень з встановлення ефективності при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ) (III фаза) знаходиться забіфлоксацин – антибіотик широкого спектра дії. Препарат проявляє виразну дію відносно чутливих та резистентних до хінолонів штамів

Streptococcus pneumoniae та *Neisseria gonorrhoeae*. [4, 5]. Встановлено, що механізм інгібуючої дії зумовлений впливом на бактеріальну топоізомеразу II та топоізомеразу IV. У фазі I клінічних випробувань (NCT0134124) за участю здорових добровольців досліджено фармакокінетичні показники при одноразовому застосуванні в дозі 400 мг (DW224a – капсули, DW224aa – таблетки), у фазі II (подвійне сліпе клінічне дослідження порівняно з левофлоксацином та подвійне сліпе рандомізоване багатоцентрове дослідження порівняно з моксифлоксацином) – ефективність та безпечність у хворих з позалікарняною пневмонією [8, 14]. Встановлено, що клінічна ефективність забофлоксацину в пацієнтів з позалікарняною пневмонією відповідає такій препаратів порівняння. При пероральному застосуванні в дозі 400 мг C_{max} препарату складає 20 мг/л, AUC – 11 мг·год/л [2].

У клінічних випробуваннях доведено доцільність застосування забофлоксацину у хворих з обструктивними захворюваннями легень (фаза III, DW224, NCT01658020). Дослідження завершене в жовтні 2014 року, результати випробування ще не опубліковані [8, 18, 19].

Фторованим хінолоном є делафлоксацин (WQ-3034), розроблений фармацевтичною компанією «Rib-X Pharmaceuticals» (США) [8, 20]. Препарат характеризується більш виразною активністю порівняно з іншими хінолонами відносно грамположитивних мікроорганізмів. До дії препарату чутливі MRSA та грамнегативні бактерії, у тому числі біоплівкові форми *S. aureus*. У біоплівці, сформованій золотистим стафілококом, виявляється близько 52 % препарату [21], що свідчить про його значну проникність у біоплівку та перспективність застосування делафлоксацину при захворюваннях, обумовлених біоплівковими формами бактерій. При порівняльній оцінці активності препарату встановлено, що інгібуюча дія делафлоксацину відносно грамнегативних бактерій відповідає такій ципрофлоксацину. Встановлено, що на антибактеріальні властивості препарату впливає рН середовища. Так, зни-

ження рН супроводжується менш виразною антибактеріальною активністю на відміну від інших хінолонів, зокрема ципрофлоксацину та моксифлоксацину, МКЖ яких зростає зі зниженням рН.

У клінічних дослідженнях з визначення фармакокінетики делафлоксацину (300 мг) встановлено, що C_{max} препарату складає 10 мг/л, AUC – 24 мг·год/л, зв'язування з білками – 16 %, $T_{1/2}$ – 8–12 год [2]. Ефективність препарату при госпітальній пневмонії, абдоминальних інфекціях та інфекціях урогенітального тракту доведена в клінічних випробуваннях (NCT00719810, фаза II, 300 мг або 450 мг, 2008 р.; NCT01283581, фаза II, 300 мг, 2011 р.). Заплановані дослідження фази III клінічних випробувань: NCT02015637 та NCT011732 у пацієнтів з гострими інфекціями шкіри та м'яких тканин, а також у хворих з інфекційними процесами урогенітального тракту, зумовленими *Neisseria gonorrhoeae* [2, 22].

Перспективними фторхінолонами є аварофлоксацин (фармацевтична компанія «Furiex Pharmaceuticals»), фінафлоксацин (фармацевтична компанія «MerLion Pharmaceuticals») та WCK 2349 (фармацевтична компанія «Wockhardt»).

Аварофлоксацин (JNJ-Q2, «Furiex Pharmaceuticals», США) є антибіотиком широкого спектра дії з виразною активністю відносно грамположитивних бактерій, включаючи фторхінолонрезистентні MRSA, полірезистентні штами *Streptococcus pneumoniae*, атипівні збудники захворювань органів дихання, зокрема легіонели та мікоплазми, а також анаеробні бактерії. Активність відносно грамнегативних бактерій еквівалентна такій моксифлоксацину [23, 24]. Механізм дії аварофлоксацину зумовлений впливом на топоізомеразу II (ДНК-гіразу) та топоізомеразу IV. Особливості механізму дії, а саме інгібуюча активність відносно обох ферментів буде стримувати формування резистентності бактерій до дії цього антимікробного препарату [8, 20]. Ефективність препарату доведена клінічними випробуваннями (II фаза, 2012, NCT01128530) за участю пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри

Нові антимікробні засоби – фторхінолони

Сполука, препарат	Фірма-розробник	Етап дослідження	Спектр активності	Хімічна структура
Забофлоксацин	«Dong Wha Pharmaceutical» (Південна Корея)	Фаза III1 (завершена)	Широкий спектр, у тому числі <i>MRSA</i> , <i>S. pneumonia</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i>	
Делафлоксацин	«Rib-X Pharmaceuticals» (США)	Фаза III	Грам (-), Грам (+) бактерії, у тому числі <i>MRSA</i>	
Аварофлоксацин	«Furiex Pharmaceuticals» (США)	Фаза II (завершена)	Грам (-), Грам (+) бактерії, у тому числі <i>MRSA</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i>	
Фінафлоксацин	«MerLion Pharmaceuticals» (Сінгапур)	Фаза II (завершена)	Грам (-), Грам (+) бактерії, у тому числі <i>H. pylori</i> . Активний у кислому середовищі	
Левонадифлоксацин	«Wockhardt» (Індія)	Фаза II	Грам (+) бактерії, у тому числі <i>MRSA</i> , анаероби	
WCK 2349	«Wockhardt» (Індія)	Фаза II	Грам (-), Грам (+) бактерії, у тому числі <i>MRSA</i>	
DS-8587	«Daiichi Sankyo Co., Ltd.» (Японія)	Фаза I	Грам (-), Грам (+) бактерії, у тому числі <i>MRSA</i> , анаероби, <i>Acinetobacter baumannii</i>	
KPI-10 (WQ-3810)	Wakunaga Pharmaceutical (Японія)	Доклінічні дослідження	Грам (-), Грам (+) бактерії, у тому числі MDR	Н/д
WCK-4086	«Wockhardt» (Індія)	Доклінічні дослідження	Грам (+) бактерії, у тому числі <i>MRSA</i> , <i>VRSA</i> , <i>VRE</i>	

Примітка. MDR (multidrug resistance) – полірезистентні штами мікроорганізмів, н/д – немає даних.

та м'яких тканин (250 мг 2 рази на один день), а також з позалікарняною пневмонією [2, 8].

Фінафлоксацин – новий фторхінолоновий антибіотик, розроблений компанією «MerLion Pharmaceuticals», Сингапур). За умови нейтрального рН (рН 7,2–7,4) активність препарату еквівалентна ципрофлоксацину. Однак за рН 5,8 спостерігають підвищення антибактеріальної активності, на відміну від інших фторхінолонів, зокрема від ципрофлоксацину, левофлоксацину та моксифлоксацину, активність яких при цьому значенні рН знижується. Такі особливості препарату дають можливість застосовувати фінафлоксацин при інфекціях сечових шляхів [8, 25]. До дії нового препарату чутливі внутрішньоклітинні мікроорганізми та анаеробні бактерії.

Безпечність фінафлоксацину доведена в клінічному дослідженні І фази за участю здорових добровольців (одноразове застосування в дозах 25–800 мг упродовж 7 днів та багаторазове застосування в дозах 150–800 мг), залежність «доза – ефект» та фармакокінетичні особливості – у дозі 800 мг/доба впродовж 3 діб [26]. У досліджуваних відмічали головний біль, нудоту, діарею, втому та підвищення внутрішньочерепного тиску.

Ефективність фінафлоксацину досліджена в пацієнтів з інфекціями, зумовленими *Helicobacter pylori* (NCN00723502, фаза II, 400 мг у комбінації з амоксициліном або омепразолом) та в пацієнтів, які страждають на пієлонефрит (NCN00722735, фаза 2, 300 мг). Встановлено, що профіль активності відповідає такому ципрофлоксацину. Нині здійснюється дослідження NCN01928433 щодо встановлення ефективності дози препарату 800 мг [2, 8]. FDA у 2014 році дозволило застосування фінафлоксацину в ЛОР-практиці для лікування гострого отиту, викликаного *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*.

На різних етапах доклінічних та клінічних досліджень знаходяться похідні фторхінолонів: сполуки WCK 2349, DS-8587, KPI-10, ACH-702, WCK-4086 [27].

WCK 2349 – фторвмісна сполука, яка досліджується для встановлення доцільності створення на її основі антимікробного засобу для лікування пацієнтів з інфекційними захворюваннями шкіри та м'яких тканин, а також інфекціями респіраторного тракту.

У червні 2013 року завершена фаза II клінічних випробувань WCK 2349 (таблетки) з визначення ефективності та переносимості препарату в пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин, зумовленими грампозитивними мікроорганізмами (у тому числі MRSA), а також з інфекціями респіраторного тракту. У 2014 році проведено випробування щодо кардіотоксичності субтерапевтичної та максимальної дози препарату при одноразовому застосуванні. Отримані результати ще не опубліковані.

У 2014 році розпочате дослідження фармакокінетики WCK 2349 при пероральному застосуванні в дозі 1000 мг у пацієнтів з порушенням функції печінки, зокрема у хворих на цироз печінки [8, 28]. У дослідженні беруть участь і здорові дорослі добровольці з метою визначення концентрації препарату в плазмі крові та легенях при застосуванні в дозі 1000 мг [29].

WCK 771 – левонадифлоксацин (проліки WCK-2349), похідне надифлоксацину для парентерального застосування виробництва компанії «Wockhardt» (Індія) з покращеною антибактеріальною активністю відносно хінолонрезистентних стафілококів, особливо MRSA. WCK 771 є активнішим за левофлоксацин відносно *S. pneumoniae*, проявляє виразну інгібуючу дію відносно анаеробних бактерій [30, 31].

Сьогодні завершені доклінічні дослідження специфічної дії, токсичності та безпечності сполуки WCK 4086 (пероральна та ін'єкційна лікарська форми). Встановлена виразна активність WCK 4086 відносно MRSA, VRSA, VRE та інших мікроорганізмів.

Фторхінолоном з широким спектром дії є сполука DS-8587 (фармацевтична компанія «Daiichi Sankyo Co., Ltd.», Японія). До дії сполуки чутливі мультирезистентні штами *Acinetobacter baumannii*, стрептококи, стафілококи,

ентерококи, кишкова паличка та анаеробні бактерії [30, 32–35]. Мішенню дії є ДНК-гіраза та топоізомераза IV. Фармакодинамічний та фармакокінетичний профіль DS-8587 досліджено на тваринах з мікст-інфекцією та пневмонією, зумовленою грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами.

При дослідженні фармакокінетичних показників у людини встановлено, що AUC у плазмі людини складає 20–40 мкг·год/мл. [33].

Натепер у I фазі клінічних випробувань вивчається безпечність сполуки DS-8587 [36]. У доклінічних випробуваннях встановлюється спектр дії сполуки АСН-702 – представника нового підкласу хінолонів – ізотіазохінолонів [37]. До дії сполуки виявили чутливість штами мультирезистентного туберкульозу – *Mycobacterium tuberculosis*. Сполука активна відносно багатьох інших антибіотикорезистентних штамів збудників, у тому числі *MRSA* [38] та біоплівкових форм бактерій [39].

У клінічних випробуваннях встановлюється ефективність та безпечність сполуки фторхінолонового ряду – KPI-10. Сполука *in vitro* та *in vivo* проявляє виразну активність відносно грампозитивних та грамнегативних бактерій: *S. pneumoniae*, *Staphylococcus spp.* (у тому числі *MRSA*), *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, включаючи полірезистентні та фторхінолонрезистентні штами збудників [40]. Особливістю KPI-10 є виразна дія проти грамнегативних бактерій *E. coli* та *Klebsiella pneumoniae*. До дії сполуки виявили чутливість більше ніж 600 ізолятів *Enterobacteriaceae*, МІК – у 2–3 рази нижче ніж в левофлоксацину, ципрофлоксацину, гатифлоксацину та моксифлоксацину. Сполука за активністю відносно грампозитивних бактерій (*MSSA*, *MRSA* та *Enterococcus faecalis*, у тому

числі хінолонрезистентних штамів) переважає зазначені антибактеріальні препарати [41]. Клінічні випробування, проведені за участю здорових добровольців (фаза I), довели безпечність KPI-10 при одноразовому щоденному застосуванні, а фармакокінетичний профіль свідчить про можливість одноразового застосування при інфекційних процесах.

Встановлено специфічну антибактеріальну дію сполуки фторхінолонового ряду WCK-4086, яка характеризується виразною інгібуючою активністю відносно грампозитивних бактерій, у тому числі відносно *VRE* та *MRSA* [42].

На увагу заслуговують і сполуки гібридної конструкції, що включають молекулу хінолону та інші препарати. Так, перспективною може бути комбінація рифампіцину та сполуки хінолонового ряду CBR-2092 (фармацевтична компанія «2M BioTech L.P.»). CBR-2092 впливає на синтез РНК у рифампіцинчутливих штамів (дія рифампіцину) та на синтез ДНК у рифампіцистійких штамів (вплив хінолону). Препарат, розроблений на основі сполуки CBR-2092, може застосовуватись як монотерапія для лікування пацієнтів з персистуючою інфекцією, зумовленою *S. aureus* [15, 43].

Висновки

Представлена інформація щодо антимікробної активності хінолонів/фторхінолонів свідчить про ефективність препаратів цього класу при захворюваннях інфекційного генезу, а також про доцільність подальшого пошуку активних сполук серед хінолонів/фторхінолонів з метою розробки нових ефективних та безпечних антимікробних препаратів для боротьби зі зростаючою полірезистентністю збудників.

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / [под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова]. – М., 2002. – 375 с.
2. Van Bambeke F. Renaissance of antibiotics against difficult infections: Focus on oritavancin and new ketolides and quinolones / Van Bambeke F. // Ann Med. – 2014. – V. 46, № 7. – P. 512–529.
3. Chotikanatis K. *In Vitro* activity of Nemonoxacin, a novel nonfluorinated quinolone antibiotic, against Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae / Chotikanatis K., Kohlhoff S. A., Hammerschlag M. R. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – V. 58, № 3. – P. 1800–1801.
4. Phase II Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemonoxacin Malate in Treating Adult Patients With Community-acquired Pneumonia (CAP) // <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01537250>
5. Study to evaluate the efficacy and safety of oral administration with Nemonoxacin and Levofloxacin in patients with CAP // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01529476>

6. Comparative *In Vitro* activities of Nemonoxacin (TG-873870), a novel Nonfluorinated quinolone and other quinolones against clinical isolates / Lauderdale T. L., Shiau Y. R., Lai J. F. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – V. 54, № 3. – P. 1338–1342.
7. Safety and efficacy study of TG-873870 (Nemonoxacin) in diabetic foot infections // <http://clinicaltrials.globe24h.com/0/0/bacterial-and-fungal-diseases/f/focal-infection/2008/05/22/nct00685698-safety-and-efficacy-study-of-tg-873870-nemonoxacin-in-diabetic-foot-infections-taigen-biotechnology-co-ltd.shtml>
8. De Souza Mendes C. U. Pipeline of known chemical classes of antibiotics / De Souza Mendes C. U., De Souza Antunes A. M. // *Antibiotics.* – 2013. – № 2. – P. 500–534.
9. Nemonoxacin (TG-873870) for treatment of community-acquired pneumonia / Lai C. C., Lee K. Y., Lin S. W. [et al.] // *Expert review of anti-infective therapy.* – 2014. – V. 12, № 4. – P. 401–417.
10. Efficacy and safety of Ozenoxacin 1 % cream versus placebo in the treatment of patients with impetigo // <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Ozenoxacin&Search=Search>
11. Ozenoxacin 1% cream in the treatment of impetigo: a multicenter, randomized, placebo- and retapamulin-controlled clinical trials / Gropper S., Albareda N., Chelius K. [et al.] // *Future Microbiol.* – 2014. – V. 9, № 9. – P. 1013–1023.
12. Efficacy and safety of Ozenoxacin 1 % cream versus placebo in the treatment of patients with impetigo // <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02090764?term=Ozenoxacin&rank=2>
13. Skin tissue exposure of once-versus twice-daily topical ozenoxacin 2 % cream: a Phase I study in healthy volunteers / Gropper S., Albareda N., Santos B. [et al.] // *Future Microbiol.* – 2014. – V. 9, № 8. – P. 17–22.
14. Status of R&D Pipeline 2010 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.kyorin-gr.co.jp/en/ir/pdf/201103event-rd-pipeline.pdf>
15. Karpiuk I. Poszukiwanie nowych preparatów do terapii przeciwbakteryjnej. Nowe chemioterapeutyki przeciwbakteryjne z grupy chinolonów w badaniach klinicznych / Karpiuk I., Tyski S. // *Pzegł epidemiol.* – 2013. – V. 67. – P. 557–561.
16. Status of R&D Pipeline 2012 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.kyorin-gr.co.jp/en/ir/pdf/2012_RDP.pdf
17. JAPIC Clinical Trials Information // <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132275>
18. Внебольничная пневмония. Современные подходы к антибактериальной терапии [Электронный ресурс] / В. Б. Белобородов. – http://www.rmj.ru/articles_9289.htm
19. A study to evaluate efficacy and safety profile of Zafloxacin tablet 400 mg and Moxifloxacin tablet 400 mg (DW224-III-3) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658020>
20. Marinelli F. Antimicrobials: new and old molecules in the fight against multi-resistant / Marinelli F. Genilloud O. – Berlin – Springer-Verlag, 2014. – 364 p.
21. Comparison of the antibiotic activities of Daptomycin, Vancomycin, and the investigational Fluoroquinolone Delafloxacin against biofilms from *Staphylococcus aureus* clinical isolates / Siala W., Mingeot-Leclercq M. P., Tulkens P.M. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – V. 58, № 11. – P. 6385–6397.
22. Melinta therapeutics. Delafloxacin // <http://melinta.com/delafloxacin.php>
23. Paknikar S. S. Newer Antibacterials in Therapy and Clinical Trials / Paknikar S. S., Narayana S. // *N Am J Med Sci.* – 2012. – V. 4, № 11. – P. 537–547.
24. Efficacy of a new fluoroquinolone, JNJ-Q2, in murine models of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* skin, respiratory, and systemic infections / Fernandez J., Hilliard J. J., Morrow B. J. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – V. 55, № 12. – P. 5522–5528.
25. *In Vitro* spectrum of activity of Finafloxacin, a novel, pH-activated fluoroquinolone, under standard and acidic conditions / Stubbings W., Leow P., Yong G. C. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – V. 55, № 9. – P. 4394–4397.
26. Human pharmacokinetics and safety profile of Finafloxacin, a new Fluoroquinolone antibiotic, in healthy volunteers / Patel H., Andresen A., Vente A. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – V. 55, № 9. – P. 4386–4393.
27. Compounds in, or that have recently completed, phase-II clinical trials // http://www.nature.com/ja/journal/v66/n10/fig_tab/ja201386t3.html-t3-fn2
28. Pharmacokinetics of WCK 2349 In patients with hepatic impairment // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02244827>
29. Study to determine and compare plasma and intrapulmonary pharmacokinetics of WCK 2349 in healthy adult human subjects // <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT02253342>
30. Antibiotic and Chemotherapy [Электронный ресурс] / Finch R. G. [et al.]. – Режим доступа: <https://books.google.com.ua/books?id=DE4Mxc3aesEC&pg=PT1628&lpg=PT1628&dq=WCK+2349&source=bl&ots=d7G-vQHk3k&sig=U7OyMSm2VfnQwxqEztlCiD53B8k&hl=ru&sa=X&ei=IQmrVPb4K6f9ywPT0YHABA&ved=0CcwQ6AEwAjgo#v=onepage&q=WCK%202349&f=false>
31. Peric M. Antianaerobic activity of a novel fluoroquinolone, WCK 771, compared to those of nine other agent / Peric M., Jacobs M. R., Appelbaum P. C. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – V. 48. – P. 3188–3192.

32. Anti-multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* activity of DS-8587: *In vitro* activity and *in vivo* efficacy in a murine calf muscle infection model / Higuchi S., Kurosaka Y., Uoyama S. // *J Infect Chemother.* – 2014. – V. 20, № 5. – P. 312–316.
33. Potent *in vitro* antibacterial activity of DS-8587, a novel broad-spectrum quinolone, against *Acinetobacter baumannii* / Higuchi S., Onodera Y., Chiba M. [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2013. – V. 57, № 4. – P. 1978–1981.
34. DS-8587, a new generation of broad spectrum quinolone: pharmacodynamic and therapeutic efficacy in animal infection models [Електронний ресурс] / Kurosaka Y. [et al.]. – Режим доступу: http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2012/F/2012_F-2035.htm
35. Pucci M. J. Investigational Antimicrobial Agents of 2013 / Pucci M. J., Bush K. // *Clin Microbiol Rev.* – 2013. – V. 26, № 4. – P. 792–821.
36. Major R&D Pipeline. – Режим доступу: http://www.daiichisankyo.com/rd/pipeline/pdf/20130131_Pipeline_EN1.pdf
37. Intracellular activity of tedizolid phosphate and ACH-702 versus *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages [Електронний ресурс] / Molina-Torres C. A. [et al.]. – Режим доступу: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/13/1/13>
38. *In vitro* and *in vivo* profiles of ACH-702, an isothiazoloquinolone, against bacterial pathogens / Pucci M. J., Podos S. D., Thanassi J. A. [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2011. – V. 55, № 6. – P. 2860–2871.
39. Bactericidal activity of ACH-702 against nondividing and biofilm *Staphylococci* / Podos S. D., Thanassi J. A., Leggio M. [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2012. – V. 56, № 7. – P. 3812–3818.
40. Kalidex Introduces Novel Fluoroquinolone, KPI-10, at the 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) // <http://www.prnewswire.com/news-releases/kalidex-introduces-novel-fluoroquinolone-kpi-10-at-the-52nd-interscience-conference-on-antimicrobial-agents-and-chemotherapy-icaac-168871396.html>
41. *In vitro* activity of KPI-10 against clinically important Gram-negative bacteria [Електронний ресурс] / Simenauer D. J. [et al.]. – Режим доступу: <http://www.eurofins.in/media/4666384/f2047%20kpi10%20poster.pdf>
42. Workhardt. New drug discovery // <http://www.wockhardt.com/how-we-touch-lives/new-drug-discover.aspx>
43. *In vitro* evaluation of CBR-2092, a novel rifamycin-quinolone hybrid antibiotic: studies of the mode of action in *Staphylococcus aureus* / Robertson G. T., Bonventre E. J., Doyle T. B. [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – V. 52, № 7. – P. 2313–2323.

М. Л. Дронова, Н. О. Вринчану, Д. М. Дудікова
Нові антибіотики хінолонового ряду: перспективи застосування
в клінічній практиці

Огляд літератури узагальнює дані щодо розробки нових препаратів класу хінолонів. Нині три представники цього класу знаходяться на етапі доклінічних досліджень, 10 препаратів – на етапі клінічних випробувань.

Нові сполуки класу нефторованих хінолонів (немоноксацин, озеноксацин та KRP-AM1977) характеризуються розширеним спектром відносно мультирезистентних штамів грампозитивних бактерій та атипичних збудників пневмоній. Проведені клінічні дослідження свідчать, що немоноксацин та пероральна форма KRP-AM1977 є ефективними для лікування пацієнтів з респіраторними захворюваннями, ін'єкційна форма KRP-AM1977 – при інфекціях, обумовлених *MRSA*, озеноксацин – при інфекціях шкіри.

Нові фторовані хінолони активні відносно *MRSA*, атипичних збудників респіраторних інфекцій, анаеробів та мікроорганізмів, резистентних до фторхінолонів попередніх поколінь. Особливістю одного з нових препаратів – деляфлоксацину – є високий ступінь проникнення в біоплівку *S. aureus*, що свідчить про перспективність застосування препарату при захворюваннях, обумовлених біоплівковими формами бактерій. Нині доведено ефективність препарату при госпітальній пневмонії, абдомінальних інфекціях та інфекціях уrogenітального тракту.

Для фінафлоксацину, препарату цієї групи, характерним є підвищення активності в кислому середовищі, що дозволяє застосовувати препарат при інфекціях сечових шляхів та хворобах, обумовлених *Helicobacter pylori*.

Проводяться дослідження сполуки ACH-702, представника нового підкласу хінолонів – ізотіазохінолонів. ACH-702 виявляє активність відносно біоплівкових форм мікроорганізмів, а також мультирезистентних штамів *Mycobacterium tuberculosis*.

На увагу також заслуговує сполука гібридної конструкції, що поєднує у своїй структурі елементи будови рифампіцину та представника хінолонів CBR-2092 і має комбінований механізм дії. Препарат, розроблений на основі сполуки, може застосовуватися для лікування пацієнтів з персистою інфекцією, зумовленою *S. aureus*.

Представлена інформація свідчить про необхідність подальшого пошуку нових активних антимікробних засобів та перспективність розробки ефективних та безпечних препаратів серед представників класу хінолонів.

Ключові слова: антибіотики, хінолони/фторхінолони, антимікробна активність

М. Л. Дронова, Н. А. Врынчану, Д. М. Дудикова
Новые антибиотики хинолонового ряда: перспективы применения
в клинической практике

В обзоре литературы обобщены данные по разработке новых препаратов класса хинолонов. В настоящее время три представителя этого класса находятся на этапе доклинических исследований, 10 препаратов – на этапе клинических испытаний.

Новые соединения класса нефторированных хинолонов (немоноксацин, озеноксацин и KRP-AM1977) характеризуются расширенным спектром относительно мультирезистентных штаммов грамположительных бактерий и атипичных возбудителей пневмоний. Проведенные клинические исследования свидетельствуют, что немоноксацин и пероральная форма KRP-AM1977 эффективны при лечении пациентов с респираторными заболеваниями, инъекционная форма KRP-AM1977 – при инфекциях, обусловленных *MRSA*, а озеноксацин – при инфекциях кожи.

Новые фторированные хинолоны активны в отношении *MRSA*, атипичных возбудителей респираторных инфекций, анаэробов и микроорганизмов, резистентных к фторхинолонам предыдущих поколений. Особенностью одного из новых препаратов – делафлоксацина, является высокая степень проникновения в биопленку *S. aureus*, что свидетельствует о перспективности применения препарата при заболеваниях, обусловленных биопленочными формами бактерий. В настоящее время доказана эффективность препарата при госпитальной пневмонии, абдоминальных инфекциях и инфекциях урогенитального тракта.

Для финафлоксацина, препарата этой группы, характерно повышение активности в кислой среде, что позволяет применять препарат при инфекциях мочевых путей и болезнях, обусловленных *Helicobacter pylori*.

Проводятся исследования соединения ACH-702, представителя нового подкласса хинолонов – изотиазохинолонов. ACH-702 проявляет активность в отношении биопленочных форм микроорганизмов, а также мультирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*.

Внимания также заслуживает соединение гибридной конструкции, сочетающее в своей структуре элементы строения рифампицина и представителя хинолонов CBR-2092. Соединение характеризуется комбинированным механизмом действия. Препарат, разработанный на его основе, может применяться для лечения пациентов с персистирующей инфекцией, обусловленной *S. aureus*.

Представленная информация свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска новых активных антимикробных средств и перспективности разработки эффективных и безопасных препаратов среди представителей класса хинолонов.

Ключевые слова: антибиотики, хинолоны/фторхинолоны, антимикробная активность

М. Dronova, N. Vrynchanu, D. Dudikova
New quinolone antibiotics: clinical perspectives

The review summarizes the data of new quinolones development. There are 3 new quinolones in the process of preclinical studies and 10 drugs under clinical trials now.

New nonfluorinated quinolones (nemonoxacin, ozenoxacin and KRP-AM1977) demonstrate a broad spectrum activity against Gram-positive bacteria, including multi-drug-resistant (MDR) pathogens and atypical pathogens. Results of clinical trials involving nemonoxacin and KRP-AM1977 (oral form) showed good efficacy for the treatment of patients with respiratory diseases, KRP-AM1977 (injectable form) – for the treatment of infections caused by *MRSA*, and ozenoxacin – for the treatment of skin infections.

New fluoroquinolones possess specific activity against *MRSA*, atypical respiratory pathogens, anaerobes and fluoroquinolone-resistant microorganisms. The feature of delafloxacin is a high degree of penetration through *S. aureus* biofilm, indicating drug prospects for the treatment of biofilm-related infections. This drug demonstrated efficacy for the treatment of nosocomial pneumonia, abdominal infections and urogenital tract infections.

Finafloxacin showed enhanced potency under acidic conditions, making the drug suitable for use in the treatment of urinary tract infections and diseases caused by *Helicobacter pylori*.

ACH-702, a compound of a new quinolones subclass – isotiazoquinolone, was also investigated. ACH-702 demonstrated activity against bacterial biofilms and multiresistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*.

Attention also has to be given to a hybrid compound, possessing a combined mechanism of action due to the presence of rifampicin and quinolone CBR-2092 elements in its formula. The potential antimicrobial agent, containing this compound, may be useful for treatment of patients with persistent infection caused by *S. aureus*.

The information presented indicates a need for further search of new antimicrobial agents and demonstrates the promising properties of quinolones for the development of effective and safe drugs.

Key words: antibiotics, quinolones/fluoroquinolones, antimicrobial activity

Надійшла: 21.12.2014 р.

Контактна особа: Дронова Марія Леонідівна, аспірант, відділ фармакології протимікробних засобів, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Е. Потьє, м. Київ, 03680. Тел.: +38 0 44 456 83 32. Електронна пошта: ml.dronova@gmail.com