

М. Л. Дронова, Н. О. Вринчану, Д. М. Дудікова, А. С. Ємсенко

Інгібітори синтезу білка в клітинах мікроорганізмів. Оксазолідинони

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

Ключові слова: антибіотики,
оксазолідинони, мікроорганізми

Одними з перших антибіотиків, що впроваджені в медичну практику, були інгібітори синтезу білка. Антибактеріальні засоби, які відносяться до цієї групи, пригнічують утворення білка в мікробній клітині за рахунок різноманітних механізмів на різних рівнях. Інгібітори синтезу білка умовно розподіляють на 4 групи: інгібітори активації амінокислот і реакцій переносу; функцій малих субодиниць (30S) рибосоми; функцій великих субодиниць (50S) рибосоми та інгібітори позарибосомних функцій (табл. 1).

Для інгібіторів синтезу білка характерна вибірковість дії, що забезпечується суттєвими відмінностями в структурі рибосом бактерій та людини: за вмістом, структурою білків та рРНК, розміром субодиниць (у бактерій – 50S та 30S, у еукаріотів – 60S та 40S) тощо.

Представником інгібіторів синтезу білка в клітинах мікроорганізмів є оксазолідинони – новий клас антибіотиків, що мають виражену активність відносно майже всіх грампозитивних мікроорганізмів, у тому числі резистентних до інших антимікробних агентів. Цей клас антимікробних препаратів відкритий Е. I. du Pont de Nemours et al. у 1987 році. Першим представником оксазолідинонів є Лінезолід (2000 р.) [2]. Основне застосування Лінезоліду – терапія інфекцій, зумовлених полірезистентними грампозитивними коками. На відміну від інших антимікробних препаратів, які порушують синтез білка, Лінезолід впливає на ранні етапи трансляції шляхом незворотного зв'язування з 30S та 50S-субодиницями рибосом, внаслідок чого порушується процес утворення 70S-комплексу та формуван-

ня пептидного ланцюга. Завдяки цьому механізму в мікроорганізмів не формується перехресна резистентність з іншими антибіотиками, зокрема, макролідами, аміноглікозидами, лінкозамідами, тетрациклінами, хлорамфеніколом та стрептограмінами [2–4].

Лінезолід при пероральному застосуванні швидко всмоктується, біодоступність складає близько 100 % та не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація в крові досягається через 1–2 год. Препарат проникає в шкіру та підшкірну клітковину, кістки, м'які тканини, легені, ліквор. Концентрація в лікворі сягає 1,5–12,0 мкг/мл. Ступінь зв'язування з білками крові – близько 31 %. Препарат метаболізується в печінці, екскретується переважно з сечею (до 80–85 %) у неактивній формі. Період напіввиведення Лінезоліду ($T_{1/2}$) – 4,5–5,5 год, не залежить від віку пацієнта, функції нирок та печінки [5–8].

Одним із параметрів, який визначає клінічну ефективність антибіотика, є проміжок часу, упродовж якого вміст препарату в сироватці крові перевищує його мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК), що забезпечує елімінацію збудника з вогнища інфекції. Дослідження фармакокінетики Лінезоліду показали, що рівень препарату в крові значно перевищує МІК відносно основних патогенних мікроорганізмів упродовж усього інтервалу між дозами [8].

Ефективність Лінезоліду в клінічній практиці доведена порівняльними контрольованими клінічними дослідженнями при застосуванні в пацієнтів з позалікарняною пневмонією, інфекціями шкіри та м'яких тканин, у хворих на туберкульоз. Лінезолід є ефективним і при нозокоміальній пневмонії, зумовленій MRSA (метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*), у тому

Антибіотики, які впливають на синтез білка в клітинах мікроорганізмів [1]

Антибіотики	Мішень дії	Сайт, субодинаця
Оксазолідинони	23 РНК	P, 50S
Аміноглікозиди	16S рРНК	A, 30S
Тетрацикліни	16S рРНК	A, 30S
Макроліди	23S рРНК	P, 50S
Стрептограміни	23S рРНК	P, 50S
Лінкозаміди	23S рРНК	P, 50S
Хлорамфенікол	23S рРНК	P, 50S
Едеїн	16S рРНК	P/E, 30S
Тіострептон	23S рРНК	P, 50S
Еверніноміцини	23S рРНК	P, 50S
Плеуромутіліни	23S рРНК	P, 50S
Фузидієва кислота	EF-G	–
Мупіроцин	Ile t-РНК синтаза	–

Примітка. «–» – дані відсутні.

числі вентилятор-асоційованій пневмонії [9].

Не дивлячись на достатню ефективність цього класу антимікробних препаратів, натеper виявлені резистентні до дії Лінезоліду штами мікроорганізмів, зокрема, у хворих з посттравматичними інфекціями м'яких тканин (ІМТ) та остеомієлітом (ОМ). Встановлено, що стійкими до дії Лінезоліду виявилися близько 4,5 % штамів *S. aureus* та 22,2 % штамів коагулазо-негативних стафілококів (КНС) [10]. Резистентність до Лінезоліду виявлена також у 2 штамів *Enterococcus faecium* (МІК збільшилася з 2 мкг/мл до ≥ 16 мкг/мл) після тривалої парентеральної антибіотикотерапії (4 та 6 тижнів). Механізм розвитку стійкості збудників до препарату пов'язаний з модифікацією рибосомальної мішені дії, що реалізується за рахунок мутацій гена 23S рРНК [11]. Ризик розвитку стійкості до дії препарату пов'язують з тривалим застосуванням та іншими факторами.

Формування лінезолід-резистентних штамів мікроорганізмів потребує розробки нових антибіотиків серед оксазолідинонів. Дані щодо перспективних препаратів наведено в таблиці 2.

У 2000–2014 роках серед цієї групи антибіотиків виявлено понад 10 актив-

них сполук, але багато з них недопущені до клінічних випробувань через підвищений ризик виникнення побічних явищ або незадовільні фармакокінетичні показники. У 2011 році в клінічних умовах досліджували ефективність та безпечність 4 нових оксазолідинонів: Тедизоліду фосфату, відомого раніше як Торезоліду фосфат (TR-701, DA-7218, ФК «Cubist Pharmaceuticals»), Радезоліду (Rx-01-667, RX-1741, ФК «Rib-X Pharmaceuticals»), Сутезоліду (PNU-100480, PF-02341272, ФК «Pfizer») та сполуки AZD5847 (AZD2563, ФК «AstraZeneca»).

Виразну антибактеріальну активність проти всіх клінічно значущих грампозитивних бактерій виявляє Тедизоліду фосфат, у тому числі відносно стійкого до Лінезоліду золотистого стафілококу [12, 13].

Ефективність препарату доведено двома етапами клінічного дослідження (ІІІ фаза) за участю пацієнтів, які страждають на гострі бактеріальні інфекції шкіри та м'яких тканин, порівняно з Лінезолідом (ESTABLISH-1, ESTABLISH-2). Дослідження Тедизоліду у тварин та людини свідчить про лінійний характер фармакокінетики як при одноразовому застосуванні, так і при введенні повторних доз [13, 14] та не залежить від способу введення (перо-

рального та внутрішньовенного) [15]. Після застосування, незалежно від способу введення, Тедизоліду фосфат швидко перетворюється на Тедизолід шляхом гідролізу фосфатної групи фосфатазою [13].

При дослідженні фармакокінетичних показників встановлено, що за умови перорального введення препарат швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту й виявляється в крові через 15,00 хв, максимальна концентрація (C_{\max}) препарату реєструється через 25,5–65,0 хв і складає 1,99 мкг/мл, період напіввиведення ($T_{1/2}$) – 10,6 год [16]. У здорових добровольців біодоступність при застосуванні *per os* у дозі 200 мг складала 91,00–91,47 % [13, 15]. При внутрішньовенному введенні Тедизолід визначається в крові через 1,00 хв, C_{\max} реєструється через 7,85–12,10 хв [13]. З білками плазми крові зв'язується близько 89 % препарату, об'єм розподілення в 2–3 рази перевищує такий Лінезоліду [14, 17]. Значні концентрації виявляють у жировій тканині та м'язях [13]. Виводиться Тедизолід з організму переважно через кишківник (80–90 %), через нирки з сечею – до 1 % препарату [12, 16, 17]. Через 1 добу після введення Тедизолід у сечі та калі експериментальних тварин не визначається [13]. При 7-денному пероральному застосуванні в дозі 200 мг спостерігалася кумуляція препарату (близько 28 %) [15].

Отримані результати дали змогу FDA у 2014 році рекомендувати Тедизоліду фосфат (торгова назва – SIVEXTRO) для медичного застосування у хворих з інфекціями шкіри та м'яких тканин [18, 19]. Показання для клінічного використання Тедизоліду можуть бути розширені за умови отримання заявником позитивних результатів клінічного випробування (III фаза) препарату у хворих з тяжкою пневмонією [20, 21]. Дослідження розпочате в 2013 році.

Сьогодні завершене доклінічне вивчення нового препарату цього класу – Радезоліду. Цей представник оксазолідинових характеризується більш широким спектром антимікробної активності порівняно з Лінезолідом. Антимікробна активність Радезоліду в експериментах *in vitro* у 2 рази перевищує

таку відносно стафілококів та в 4 та 16 разів – відносно стрептококів і ентерококів. До дії препарату чутливі ліноклітин-резистентні бактерії, метицилін-резистентні стафілококи та грамнегативні мікроорганізми. У I фазі клінічних випробувань встановлено фармакокінетичні показники препарату в здорових добровольців при одноразовому та повторному застосуванні (введення впродовж 14 днів). Ефективність та безпечність Радезоліду доведено в II фазі клінічних випробувань (2008–2010 рр.) у пацієнтів з пневмонією та інфекціями шкіри та м'яких тканин [22–25].

Перспективним для застосування в клінічній практиці є Кадазолід, який містить фторхінолоновий бічний ланцюг і характеризується виразною активністю проти *Clostridium difficile* [19, 26–30]. Сьогодні завершено дослідження II фази клінічних випробувань з встановлення ефективності пероральної форми препарату у хворих на діарею бактеріального генезу в дозах 250, 500 та 1000 мг. У дослідженні за участю 64 здорових добровольців досліджено фармакокінетику препарату при одноразовому введенні та повторних застосуваннях (2 рази на 1 добу впродовж 10 днів) у межах доз 30–3000 мг порівняно з плацебо. При одноразовому застосуванні концентрація препарату в плазмі крові була меншою ніж 3,3 нг/мл, при повторних дозах упродовж 10 днів – до 6,9 нг/мл. Так, при дослідженні фармакокінетичних показників Кадазоліду встановлено, що при одноразовому застосуванні *per os* у дозах 30, 300 та 3000 мг C_{\max} препарату складає (геометрична медіана 95 %): 0,46 (0,22–0,99) нг/мл, 0,73 (0,50–1,07) нг/мл та 2,11 (1,45–3,07) нг/мл відповідно; T_{\max} – 2,0 (2,0–4,0) год, 4,0 (4,0–12,0) год, 2,0 (1,0–2,0) год відповідно; AUC (нг · год/мл), геометрична медіана (95 %) – 0,75 (0,03–20,77), 3,13 (1,98–4,98), 20,35 (7,99–51, 86); $T_{1/2}$ (середнє геометричне) – при дозі 30 мг/кг не визначено, при дозах 300 мг/кг та 3000 мг/кг складає 2,85 (2,39–3,40) та 28,83 (12,19–68, 16) відповідно [31].

Результати випробування довели добру переносимість препарату в дозі

до 3000 мг 2 рази на 1 добу впродовж 10 днів. Найчастішим проявом негативної дії Кадазоліду був головний біль, тривалість та інтенсивність болю не залежала від дози.

У 2013 році розпочато III фазу клінічних випробувань (мультицентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження ефективності та безпечності Кадазоліду порівняно з Ванкоміцином [NCT01987895]) у хворих на бактеріальну діарею [32, 33]. Результати очікуються в 2016 році.

Виразну антибактеріальну активність виявлено в Посизоліду (AZD 5847, AZD 2563). Представник оксазолідинонів пригнічує життєдіяльність стафілококів, пневмококів, ентерококів, а також – збудника туберкульозу [34]. Інгібуючу дію Посизоліду досліджено *in vitro* відносно 802 аеробних мікроорганізмів, у тому числі чутливих та резистентних штамів *S. aureus*, коагулазонегативних стафілококів, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae* [35]. МІК відносно стафілококів, пневмококів та ентерококів відповідає такій Лінозоліду або в 2 рази менша. Представники родини *Enterobacteriaceae* та неферментуючі бактерії виявляють чутливість до дії Посизоліду в концентрації понад 128 мкг/мл [36]. Дія препарату відносно *Staphylococcus spp.* та *Enterococcus spp.* є бактеріостатичною, відносно *S. pneumoniae* – бактерицидною. Посизолід виявляє активність до збудника туберкульозу, що доведено *in vitro* та результатами досліджень на тваринах [37]. Проведено клінічні випробування Посизоліду (фаза I) з встановлення фармакокінетичних параметрів, безпечності та переносимості за участю здорових добровольців при пероральному введенні (1 раз на 1 добу впродовж 14 днів). У фазі II за участю 75 пацієнтів з вперше виявленим туберкульозом легень встановлено специфічну активність препарату в дозах 500 мг 1 раз на 1 добу, 500 мг 2 рази на 1 добу, 1200 мг 1 раз на 1 добу та 800 мг 2 рази на 1 добу впродовж 14 днів, а також вплив їжі на специфічну дію препарату [35]. Дані дослідження показали, що за фармакокінетичними показниками сполука характеризується

ся незначними відмінностями від Лінезоліду, зокрема, для Посизоліду притаманний більш тривалий період напіввиведення. У 2014 році завершено клінічні випробування (II фаза) Посизоліду в пацієнтів з уперше виявленим туберкульозом легень (NCT01516203). Результати ще не опубліковано [38].

Виразну бактерицидну активність відносно *Mycobacterium tuberculosis* проявляє також Сутезолід (PNU-100480). Ефективність Сутезоліду, фармакодинамічні та фармакокінетичні параметри при інфекційному процесі, зумовленому *M. tuberculosis*, встановлено в експериментах на мишах та в умовах клінічних випробувань [37, 39]. Безпечність препарату та фармакокінетичні параметри встановлено в I фазі клінічних випробувань, ефективність – у II фазі за участю хворих на легеневий туберкульоз. Дослідження завершено в 2012 році.

У доклінічних дослідженнях визначено антибактеріальні властивості, токсичність та безпечність нового оксазолідинону з циклічним амідразоновим циклом – LCB01-0371 («LegoChem Bio», Південна Корея). Новий оксазолідинон є більш активним проти грампозитивних патогенних мікроорганізмів [40]. У I фазі клінічних випробувань за участю здорових добровольців оцінено безпечність та переносимість LCB01-0371 [41, 42]. Інформація щодо початку II фази клінічних досліджень у доступних джерелах відсутня.

Натепер завершено клінічні дослідження фази I, у якій доведено безпечність та переносимість сполуки MRX-I при пероральному застосуванні в дозах 50, 100, 200, 400, 800, 1200, 1600 та 1800 мг. Встановлено, що сполука переважає Лінезолід за біодоступністю та має менш виражену токсичність. У доклінічних дослідженнях встановлено, що MRX-I виразно інгібує ріст та розмноження резистентних до антибіотиків грампозитивних бактерій, у тому числі *MRSA* і *VRE* (ванкоміцин-резистентні штами ентерококів), та має меншу токсичність, ніж Лінезолід [43, 44]. Спонсором заплановано дослідження II фази (код MRX-I-03) щодо вивчення безпечності та ефективності ліку-

Нові антимікробні препарати – оксазолідини

Сполука, препарат	Фірма-розробник	Етап дослідження	Спектр активності	Хімічна структура
Сивекстро (Тедизоліду фосфат, TR-700, TR-701, DA-7157)	«Cubist Pharmaceuticals» (США)	Клінічні випробування, фаза III (завершена), зареєстрований у США з 2014 р.)	Грам (+) бактерії (у тому числі MRSA)	
Кадазолід (ACT-79811)	«Actelion Pharmaceuticals» (Швейцарія)	Клінічні випробування, фаза III	Грам (+) бактерії, виразна активність відносно <i>C. difficile</i>	
Радезолід (RX-1741, RX-1_667)	«Melinta Therapeutics» («Rib-X Pharmaceuticals», США)	Клінічні випробування, фаза III	Грам (+) бактерії + <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> . + деякі інші грам (-)	
Сутезолід (PNU-100480, PF-02341272)	«Pfizer», (США)	Клінічні випробування, фаза II	Грам (+) бактерії + <i>M. tuberculosis</i>	
Посизолід (AZD5847, AZD2563)	«AstraZeneca» (Великобританія)	Завершена фаза II а	Грам (+) бактерії + <i>M. tuberculosis</i>	
LCB01-0371	«LegoChem Biosciences» (Південна Корея)	Завершена фаза I	Грам (+) бактерії, + <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	
MRX-I	«MicuRx Pharmaceuticals» (США)	Фаза I завершена, Фаза II (набір пацієнтів)	Грам (+) бактерії	

вання пацієнтів з гострими інфекціями шкіри та м'яких тканин порівняно з Лінезолідом [45].

Сьогодні на етапі доклінічних досліджень знаходяться 7 сполук, похідні оксазолідинів (табл. 3). У доклінічних дослідженнях оцінено антибактеріальну дію сполуки RBx-7644 (Ранбезоліду). Встановлено, що RBx 7644 за активністю відносно грамозитивних та грамнегативних анаеробів (бактероїдів, фузобактерій, пептострептококів,

кlostридій тощо) переважає Лінезолід [46]. Сполука також проявляє виразні антибіоплівкові властивості відносно стафілококів, переважаючи при цьому Ванкоміцин, Лінезолід та Квінуприс-тин/Дальфопристин [47].

На етапі доклінічних досліджень знаходиться сполука RBx-8700 («Ranbaxy Laboratories Limited», Індія) [48]. Виражена активність нового оксазолідину відносно антибіотикорезистентних штамів *Mycobacterium avium* та

Нові похідні оксазолідионів

Сполука, препарат	Фірма-розробник	Етап дослідження	Спектр активності	Хімічна структура
Ранбезолід (RBx 7644)	«Ranbaxy Laboratories Limited» (Індія)	Доклінічні дослідження	Грам (+), більш виразна активність відносно анаеробів	
RBx-8700	«Ranbaxy Laboratories Limited» (Індія)	Доклінічні дослідження	Грам (+), <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium</i>	н/д
RWJ-416457	«Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development» (США)	Доклінічні дослідження	Грам (+), <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	
LCB01-0062	«LegoChem Biosciences» (Південна Корея)	Доклінічні дослідження	Грам (+), (у тому числі MRSA)	
MRX-II	«MicuRx Pharmaceuticals» (США)	Доклінічні дослідження	Грам (+) мікроорганізми	н/д
DA-7867	«Dong-A Pharmaceutical Co., Yongin», (Корея)	Доклінічні дослідження	Аеробні та анаеробні Грам (+) бактерії, у тому числі <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. difficile</i> , <i>Nocardia brasiliensis</i>	
AM-7359	«Kyorin»/«Merck» (Японія/США)	Доклінічні дослідження	Широкий спектр дії, у тому числі MRSA, VRE, PRS, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	

Примітка. н/д – дані відсутні.

M. tuberculosis [49], наявність бактерицидних властивостей при дослідженні *ex vivo* на інфікованих макрофагах [50] та ефективність за умов *in vivo* [51] свідчать про значну перспективність створення на основі RBx-8700 нового препарату для лікування туберкульозу.

У доклінічних дослідженнях (ФК «Johnson & Johnson») визначено анти-мікробні властивості нової сполуки RWJ-416457, яка виявляє активність відносно чутливої та резистентної грампозитивної мікробіоти. Сполука пригнічує ріст та розмноження

H. influenzae, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae*. RWJ-416457 проявляє активність відносно лінезолід- та ванкоміцинрезистентних штамів бактерій, у тому числі MRSA та MSSA (метицилін-чутливий *S. aureus*), у 4 рази перевищуючи за вираженістю інгібуючого ефекту Ванкоміцин. Ефективність сполуки доведено в експериментах на мишах, зокрема, при інфекції дихальних шляхів, зумовленій *S. pneumoniae*. На моделі системної стафілокової інфекції дія сполуки RWJ-416457 при дозі 1,5–5,0 мг/кг маси тіла/доба в 2 рази перевищувала таку Лінезоліду. В експериментах на тваринах встановлено, що при стафілококових ураженнях шкіри мишей сполука RWJ-416457 за ефективністю не поступалася Лінезоліду, а при пневмонії – у 4 рази перевищувала таку препарату порівняння [52].

Виразну антибактеріальну активність відносно клінічних штамів грампозитивних бактерій виявляє сполука LCB01-0062. Спектр дії сполуки включає MRSA, метицилін-стійкі коагулазонегативні штами стафілококу, а також VRE [53]. Активність сполуки в 4–8 разів перевищує таку Лінезоліду відносно грамнегативних бактерій. При дослідженні постантибіотичного ефекту встановлено, що сполука LCB01-0062 проявляє бактеріостатичну активність, тривалість якої складає 24 год. Ефективність LCB01-0062 доведено на моделі генералізованої інфекції в мишей, зумовленої *S. aureus*. Встановлено, що LCB01-0062 за ефективністю переважає Лінезолід [53].

На етапі доклінічних досліджень знаходиться нова сполука – MRX-II [19]. Порівняно з MRX-I новий представник оксазолідинонів MRX-II характеризується розширеним спектром антимікробної активності, який включає збудники нозокоміальних інфекцій. MRX-II виявляє виразну специфічну інгібуючу активність відносно *M. tuberculosis*. Особливістю дії сполуки є здатність порушувати ріст та розмноження полірезистентних штамів збудника туберкульозу [54].

Перспективним новим оксазолідиноном є сполука DA-7867, що переважає Лінезолід за активністю відносно MSSA, MRSA, коагулазонегативних стафілококів, VRE, стрептококів, у тому числі пеніцилін-резистентних штамів *S. pneumoniae* (PRS), *H. influenzae*, *M. catarrhalis* та анаеробних грампозитивних та грамнегативних паличок [55]. Особливої уваги заслуговує наявність у DA-7867 інгібуючого ефекту відносно резистентних штамів *M. tuberculosis* [56] та актиноміцетів *Actinomyces madurae* [57]. Сполука також виявилася більш ефективною за Лінезолід *in vivo* на моделі інфекції, викликаній *N. brasiliensis* [58]. Окрім антибактеріальної, антифунгальної активності, встановлені показники фармакокінетики як у здорових тварин, так і в щурів з цирозом печінки при пероральному та парентеральному шляхах введення [59].

Новий оксазолідинон AM-7359 є активним відносно лінезолід-резистентних штамів патогенів, має більш виразну активність *in vitro* відносно *S. aureus* та *E. faecium* [60], а також відносно полірезистентного золотистого стафілококу – *in vivo* [61].

У патенті WO-2005003087 [62] заявляються права на низку сполук класу оксазолідинонів, що проявляють більш виразну антибактеріальну активність порівняно з Лінезолідом. У доклінічних дослідженнях встановлено, що сполуки мають широкий спектр дії, який підтверджується даними МІК відносно 30 тест-штамів мікроорганізмів, у тому числі ванкоміцин-резистентних бактерій [62, 63].

Таким чином, аналіз літератури свідчить, що нові представники оксазолідинонів в експериментах *in vitro* виявляють активність відносно чутливих та резистентних до антибактеріальних засобів штамів мікроорганізмів. Дані доклінічних досліджень *in vivo* (ефективність, фармакокінетичні показники) та результати клінічних випробувань підтверджують доцільність впровадження нових оксазолідинонів у медичну практику.

1. Mukhtar T. A. Streptogramins, Oxazolidinones, and Other Inhibitors of Bacterial Protein / Mukhtar T. A., Wright G. D. // *Synthesis Chem. Rev.* – 2005. – V. 105. – P. 529–542.
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М., 2002. – 375 с.
3. Ефременкова О. В. Линезолид – первый препарат нового класса антибактериальных средств оксазолидинонов / Ефременкова О. В., Белоусов Ю. Б. // *Качественная клиническая практика.* – 2002. – № 2. – С. 2–11.
4. Mechanism of action of the oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions / Shinabarger D. L., Marotti K. R., Murray R. W. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1997. – V. 41. – P. 2132–2136.
5. Marchese A. The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent / Marchese A., Schito G. C. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2001. – V. 7 (Suppl. 4). – P. 66–74.
6. Jungbluth G. L. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview / Jungbluth G. L., Welshman I. R., Hopkins N. K. // *Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2003. – V. 22, № 9. – P. S153–S157.
7. Черний В. И. Характеристика основных групп антибактериальных препаратов, применяемых в медицине критических состояний / Черний В. И. // *Новости медицины и фармации. Антимикробная и противовирусная терапия (236) (Тематический номер).* – 2008. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4831>
8. Сидоренко С. В. Антибактериальная терапия: кризис жанра или свет в конце тоннеля? / С. В. Сидоренко. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medcentre.com.ua/articles/Antibakterialnaya-terapiya-krisis-janra-43088>
9. Дяченко В. В. Линезолид в клинической практике / Дяченко В. В. // *Therapia.* – 2013. – № 1 (76). – С. 1–3.
10. Чувствительность к линезолиду и другим антибиотикам грамположительной микрофлоры из очагов посттравматических инфекционных осложнений / В. Г. Пернакова [таін.]. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/20351>
11. Murray R. W. Ribosomes from an oxazolidinone-resistant mutant confer resistance to eperezolid in a *Staphylococcus aureus* cell-free transcription-translation assay / Murray R. W., Schaadt R. D., Zurenko G. E. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – V. 42, № 4. – P. 947–950.
12. Skin and soft tissue concentrations of tedizolid (formerly torezolid), a novel oxazolidinone, following a single oral dose in healthy volunteers / Sahre M., Sabarinath S., Grant M. [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2012. – V. 40, № 1. – P. 51–54.
13. Ушкалова Е. А. Тедизолид – препарат нового поколения оксазолидинонов для лечения инфекций кожи и мягких тканей / Ушкалова Е. А. // *Фарматека.* – 2014. – № 6–14. – С. 9–12.
14. *In vitro* activity of TR-700, the active ingredient of the antibacterial prodrug TR-701, a novel oxazolidinone antibacterial agent / Schaadt R., Sweeney D., Shinabarger D. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – V. 53, № 8. – P. 3236–3239.
15. Human pharmacokinetics of TR-700 after ascending single oral doses of the prodrug TR-701, a novel oxazolidinone antibiotic / Bien P., Muonz K. A., Bohn J. [et al.] // 48th Annu. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. – Washington : DC, 2008.
16. Potential role of tedizolid phosphate in the treatment of acute bacterial skin infections / Urbina O., Ferrández O., Espóna M. [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2013. – № 7. – P. 243–265.
17. Choi S. Activity of tedizolid phosphate (TR-701) in murine models of infection with penicillin-resistant and penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* / Choi S., Im W., Bartizal K. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – V. 56, № 9. – P. 4713–4717.
18. Prokocimer P. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial / Prokocimer P., De Anda C., Fang E. [et al.] // *JAMA.* – 2013. – V. 309, № 6. – P. 559–569.
19. Cristina d'Urso C. Pipeline of Known Chemical Classes of Antibiotics / Cristina d'Urso C, de Souza Mendes, Adelaide Maria de Souza Antunes // *Antibiotics.* – 2013. – V. 2, № 4. – P. 500–534.
20. Recent development of potent analogues of oxazolidinone antibacterial agents / Michalska K., Karpuk I., Krol M. [et al.] // *Biorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21, № 3. – P. 577–591.
21. Cubist Pharmaceuticals. Cubist Announces Submission of New Drug Application for Investigational Antibiotic Tedizolid for Treatment of Serious Skin Infections; Cubist Pharmaceuticals: Lexington, MA, USA. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://investors.cubist.com/Mobile/file.aspx?IID=4093793&FID=20265968>
22. Shaw K. J. The oxazolidinones: Past, present, and future / Shaw K. J., Barbachyn M. R. // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2011. – V. 1241, № 1. – P. 48–70.
23. Safety and Efficacy Study of Oxazolidinone to Treat Pneumonia [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00640926>
24. Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strains possessing the cfr methyltransferase gene or ribosomal mutations / Locke J. B., Finn J., Hilgers M. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – V. 54, № 12. – P. 5337–5343.
25. Pucci M. J. Investigational Antimicrobial Agents of 2013 / Pucci M. J., Bush K. // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2013. – V. 26, № 4. – P. 792–821.
26. Shapiro S. Speculative strategies for new antibacterials: All roads should not lead to Rome / Shapiro S. // *J. Antibiot.* – 2013. – V. 66, № 7. – P. 371–386.

27. *In vitro* activity of cadazolid against clinically relevant *Clostridium difficile* isolates and in an *in vitro* gut model of *C. difficile* infection / Chilton C. H., Crowther G. S., Baines S. D. [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2014. – V. 69, № 3. – 697–705.
28. *In vitro* activity of MCB3681 against *Clostridium difficile* strains / Rashid M.U., Dalhoff A., Weintraub A. [et al.] // Anaerobe. – 2014. – P. 216–219.
29. Rempex Pharmaceuticals. ACT-179811 in patients with *Clostridium difficile* infection (CDI). – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222702>
30. Lachowicz D. Antimicrobial susceptibility patterns of *Clostridium difficile* strains belonging to different polymerase chain reaction ribotypes isolated in Poland in 2012 / Lachowicz D., Pituch H., Obuch-Woszczatycski P. // Anaerobe. – 2014. – V. 31. – P. 37–41.
31. Cadazolid, a novel antibiotic with potent activity against *Clostridium difficile*: safety, tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects following single and multiple oral doses / Baldoni D., Gutierrez M., Timmer W. [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2013. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://jac.oxfordjournals.org/content/early/2013/10/07/jac.dkt401.full.pdf>
32. Karpiuk I. Looking for the new preparations for antibacterial therapy III. New antimicrobial agents from the quinolones group in clinical trials / Karpiuk I., Tyski S. // Przegl. Epidemiol. – 2013. – V.67, № 3. – P. 455–460.
33. Phase 3 Study With Cadazolid in CDAD. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01987895>
34. Bactericidal activity and mechanism of action of AZD5847, a novel oxazolidinone for treatment of tuberculosis / Balasubramanian V., Solapure S., Iyer H. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – V. 58, № 1. – P. 495–502.
35. AZD2563, a novel oxazolidinone: definition of antibacterial spectrum, assessment of bactericidal potential and the impact of miscellaneous factors on activity *in vitro* / Wookey A., Turner P. J., Greenhalgh J. M. [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2004. – V. 10, № 3. – P. 247–254.
36. Johnson A. P. *In vitro* activity of a novel oxazolidinone, AZD2563, against randomly selected and multiresistant Gram-positive cocci / Johnson A. P., Warner M., Livermore D. M. // J. Antimicrob. Chemother. – 2002. – V. 50, № 1. – P. 89–93.
37. *In vitro* and *in vivo* activity of three oxazolidinones against non-replicating *Mycobacterium tuberculosis* / Zhang M., Sala C., Dhar N. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – V. 58, № 6. – P. 3217–3223.
38. Phase 2a EBA Trial of AZD5847 (Randomized, Open Label, Multiple Dose Phase 2a Study of the Early Bactericidal Activity of AZD5847 in Adults With Pulmonary Tuberculosis. – 2012–2014. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516203>
39. Pharmacokinetics and Whole-Blood Bactericidal Activity against *Mycobacterium tuberculosis* of Single Doses of PNU-100480 in Healthy Volunteers / Wallis R.S., Jakubiec W. M., Kumar V. [et al.] // J. Infect. Dis. – 2010. – V. 202, № 5. – P. 745–751.
40. *In vitro* and *in vivo* activities of LCB01-0371, a new oxazolidinone / Jeong J. W., Jung S. J., Lee H. H. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – V. 54, № 12. – P. 5359–5362.
41. A Phase I Clinical Study, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple Doses, Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Population Pharmacokinetics of LCB01-0371 in Healthy Male Subjects. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01842516?term=LCB01-0371&rank=1>
42. A phase I clinical study, randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose, dose escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCB01-0371 in Healthy Male Subjects. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01554995?term=LCB01-0371&rank=2>.
43. *In vivo* Antibacterial Activity of MRX-I, a New Oxazolidinone / Li C-R., Zhai Q-Q., Wang X-K. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – V. 58, № 4. – P. 2418–2421.
44. Gordeev M. F. New Potent Antibacterial Oxazolidinone (MRX-I) with an Improved Class Safety Profile / Gordeev M. F., Yuan Z. Y. // J. Med. Chem. – 2014. – V. 57, № 11. – P. 4487–4497.
45. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MRX-I Versus Linezolid in Adult Subjects With Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02269319?term=MRX-I&rank=1>
46. Antianaerobe Activity of RBX 7644 (Ranbezolid), a New Oxazolidinone, Compared with Those of Eight Other Agents / Ednie L. M., Rattan A., Jacobs M. R. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. – V. 47, № 3. – P. 1143–1147.
47. *In vitro* activity of RBx 7644 (ranbezolid) on biofilm producing bacteria / T. Mathur, P. Bhateja, M. Pandya [et al.] // Int. Journal Antimicrob. Agents. – 2004. – V. 24. – № 4. – P. 369–373.
48. Engohang-Ndong J. Antimycobacterial drugs currently in Phase II clinical trials and preclinical phase for tuberculosis treatment / J. Engohang-Ndong // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2012. – V. 21, № 12. – P. 1789–800. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22991970>
49. *In vitro* Bactericidal Activity of Oxazolidinone, RBx 8700 against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex / M. Rao, R. Sood, S. Malhotra [et al.] // J. Chemother. – 2006. – V. 18, № 2. – P. 144–150.

50. Activity of RBx 7644 and RBx 8700, new investigational oxazolidinones, against *Mycobacterium tuberculosis* infected murine macrophages / Sood R., Rao M., Singhal S. [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2005. – V. 25, № 6. – P. 464–468.
51. Sharma P. Tuberculosis : Current Research Trends / Sharma P. – Allied Publishers, 2004. – P. 27. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://books.google.com.ua/books?id=ow0fV_ANIqcC&pg=PA27&lpg=PA27&dq=RBx-8700&source=bl&ots=h6b3OcrZHW&sig=RXAKwwe8bOzSkSbM_Nvlj-YKwUI&hl=uk&sa=X&ei=DJDCVJP7AYT8ywODy4GwDw&ved=0CE_YQ6AEwBQ#v=onepage&q=RBx-8700&f=false
52. *In vivo* Activity of the Pyrrolopyrazolyl-Substituted Oxazolidinone RWJ-416457 / Hilliard J. J., Fernandez J., Melton J. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – V. 53, № 5. – P. 2028–2033.
53. Antibacterial activity of LCB01-0062, a novel oxazolidinone / Jung S. J., Yun I. N., Park H. S. [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2012. – V. 40, № 6. – P. 539–543.
54. MicuRx Pharmaceuticals. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.healthiosx-change.com/page/micurx-pharmaceuticals-inc->
55. *In vitro* Activities of DA-7867, a Novel Oxazolidinone, against Recent Clinical Isolates of Aerobic and Anaerobic Bacteria / Yong D., Yum J. H., Lee K. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – V. 48, № 1. – P. 352–357.
56. *In vitro* Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates to Garenoxacin and DA-7867 / Vera-Cabrera L., Castro-Garza J., Rendon A. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – V. 49, № 10. – P. 4351–4353.
57. *In vitro* Activities of New Quinolones and Oxazolidinones against *Actinomyces madurae* / Vera-Cabrera L., Ochoa-Felix E. Y., Gonzalez G. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – V. 48, № 3. – P. 1037–1039.
58. Therapeutic Effect of a Novel Oxazolidinone, DA-7867, in BALB/c Mice Infected with *Nocardia brasiliensis* / Vera-Cabrera L., Daw-Garza A., Said-Fernandez S. [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis*. – 2008. – V. 2, № 9. – e289. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000289>
59. Excretion and Metabolism of DA-7867, a New Oxazolidinone, in Rats / Bae S. K., Kim E. J., Kwon J. W. [et al.] // *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. – 2005. – V. 26, № 2. – P. 67–75.
60. Overbye K. M. AM-7359 – a novel oxazolidinone with low resistance potential and potent activity against drug resistant pathogens / Overbye K. M., Mordekhay D. // *J. Chemother.* – 2007. – V. 19, № 3. – P. 249–255.
61. *In vivo* Efficacy of a Novel Oxazolidinone Compound in Two Mouse Models of Infection / Gill C. J., Abruzzo G. K., Flattery A. M. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – V. 51, № 9. – P. 3434–3436.
62. Patent WO 2005003087 A2. МПК C07D413/14, C07D413/00, C07D413/04, A61K31/422, C07D, C07D417/00, A61P31/04, C07D417/14, A61P31/00. – Appl. № PCT/IB2004/002131. – Filed: 28.06.2004. – Date of patent: 17.03.2005 / Agarwal S. K., Akella S. S. V., Magesh V., Mathiyazhagan K. [et al.] / Oxazole derivatives as antibacterial agents. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.google.com/patents/WO2005003087A2?cl=en>
63. Phillips O. A. Antibacterial agents: Patent highlights January 2005 to June 2005 / O. A. Phillips // *Curr. Opin. Invest. Drugs*. – 2005. – V. 6, № 8. – P. 768–780.

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

Інгібітори синтезу білка в клітинах мікроорганізмів. Оксазолідинони

Представлені дані узагальнюють інформацію щодо сучасного стану розробки антибактеріальних засобів, які належать до класу оксазолідинонів. Натепер до застосування в медичній практиці дозволено два препарати – Лінезолід (2000 р.) та Тедизоліду фосфат (2014 р.), що призначені для лікування пацієнтів з інфекціями, спричиненими грампозитивними коками.

На етапі клінічних досліджень знаходяться шість нових оксазолідинонів, що мають деякі переваги порівняно з першими препаратами цього класу. Так, Радезолід та сполука LCB01-0371 характеризуються активністю відносно грамнегативних паличок, Кадазолід проявляє виражену інгібуючу дію відносно *Clostridium difficile*, а Сутезолід та Посизолід розглядаються як потенційні протитуберкульозні засоби. Для сполуки MRX-I не виявлено переваг щодо спектра антибактеріальної активності, проте результати досліджень свідчать про сприятливий фармакокінетичний профіль та меншу токсичність порівняно з Лінезолідом.

Подальший пошук нових оксазолідинонів проводиться переважно з метою виявлення сполук, активних відносно як чутливих, так і полірезистентних штамів мікроорганізмів. Етап доклінічних випробувань сьогодні проходять сім сполук.

Наведений огляд літератури характеризує основні напрями розробки нових препаратів антибактеріальної дії на основі представників класу оксазолідинонів та доцільність їхнього впровадження в клінічну практику.

Ключові слова: антибіотики, оксазолідинони, мікроорганізми

М. Л. Дронова, Н. А. Врынчану, Д. М. Дудикова, А. С. Емсенко
Ингибиторы синтеза белка в клетках микроорганизмов. Оксазолидины

Представленные данные обобщают информацию о современном состоянии разработки антибактериальных средств, принадлежащих к классу оксазолидинонов. В настоящее время к применению в медицинской практике разрешены два препарата – Линезолид (2000 г.) и Тедизолида фосфат (2014 г.), которые предназначены для лечения пациентов с инфекциями, вызванными грамположительными кокками.

На этапе клинических исследований находятся шесть новых оксазолидинонов, обладающих некоторыми преимуществами по сравнению с первыми препаратами этого класса. Так, Радезолид и соединение LCB01-0371 характеризуются активностью в отношении грамотрицательных палочек, Кадазолид проявляет выраженное ингибирующее действие в отношении *Clostridium difficile*, а Сутезолид и Посизолид рассматриваются как потенциальные противотуберкулезные средства. Для соединения MRX-I не обнаружено преимуществ по спектру антибактериальной активности, однако результаты исследований свидетельствуют о благоприятном фармакокинетическом профиле и менее выраженной токсичности по сравнению с Линезолидом.

Дальнейший поиск новых оксазолидинонов проводится преимущественно с целью выявления соединений, активных в отношении как чувствительных, так и полирезистентных штаммов микроорганизмов. Этап доклинических испытаний в настоящее время проходят семь соединений.

Приведенный обзор литературы характеризует основные направления разработки новых препаратов антибактериального действия на основе представителей класса оксазолидинонов и целесообразность их внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: антибиотики, оксазолидины, микроорганизмы

M. Dronova, N. Vrynchanu, D. Dudikova, A. Yemsenko
Inhibitors of protein synthesis in microorganisms. Oxazolidinones

The presented data summarize the current state of research and development of oxazolidinones. Currently, two drugs are approved – Linezolid (2000) and Tedizolid phosphate (2014), they are indicated for the treatment of infections, caused by Gram-positive cocci.

There are six novel oxazolidinones under the clinical trials now. These compounds have some advantages as compared to the first drugs in this class. Thus, Radezolid and compound LCB01-0371 possess significant activity against Gram-negative rods, Cadazolid – against *Clostridium difficile* and both Sutezolid and Posizolid considered as potential antituberculosis drugs. Compound MRX-I demonstrates no advantage on the spectrum of antibacterial activity, but the evidence suggests an improved pharmacokinetic profile and less pronounced toxicity as compared to Linezolid.

The main trend in further research for new oxazolidinones has been focused on the investigation of compounds, exhibiting pronounced inhibitory activity against both susceptible and multiresistant strains. Currently, there are seven compounds undergoing preclinical trials.

This review describes the main directions in development of new antibacterial drugs, belonging to the oxazolidinone class and feasibility of their implementation in clinical practice.

Key words: antibiotics, oxazolidinones, microorganisms

Надійшла: 19.02.2015 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