

Инновационные антибиотики для системного применения

О.В. Решетько, Ю.Н. Якимова

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Одним из путей решения проблемы резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам является создание новых более эффективных антибиотиков, обладающих новыми механизмами действия. В статье приведен обзор инновационных антибиотиков, находящихся на разных стадиях доклинического и клинического исследования, в отношении которых подразумевается возможность их практического применения в дальнейшем. В настоящее время в активной разработке находится несколько десятков новых антибиотиков. Разработки ведутся как в направлении модификации уже

известных групп антибактериальных препаратов (β -лактамы, макролиды, тетрациклины, полипептидные антибиотики), так и в области поиска веществ с новыми механизмами действия (ингибиторы шаперона LolA, белка FtsZ и др.). Модификация структур известных препаратов приводит к формированию их новых подгрупп: бициклолидов (макролиды), фторциклинов, аминотетрациклинов, пентациклинов (тетрациклины).

Ключевые слова: разработка лекарственных средств, новые антимикробные препараты.

New Systemic Antimicrobials

O.V. Reshetko, Yu.N. Yakimova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Development of new antimicrobial agents is one of the main directions to combat the problem of antimicrobial resistance. The article is an overview of innovative antibiotics for systemic use that are under non-clinical and clinical development stages. When a number of those new agents are in fact representing the existing classes

of antimicrobials (β -lactams, macrolides, tetracyclines, polypeptides), some drugs are of truly new classes with novel mechanisms of action (chaperone LolA, protein FtsZ inhibitors etc.).

Key words: investigational drug development, new antimicrobial agents.

Антибактериальные препараты с момента их внедрения в широкую медицинскую практику существенно повлияли на структуру заболеваемости и достоверно снизили летальность от инфекционных болезней. В 60–70-х гг. XX века существовало представление, что применение антибактериальных средств, в конце концов, приведет к значитель-

ному сокращению случаев осложнений и снижению смертности, связанных с инфекционными заболеваниями. Однако по мере появления новых классов антибиотиков постоянно развиваются и новые механизмы резистентности микроорганизмов. Так, за последние 40 лет возникли: множественные мутации топоизомеразы, обеспечивающие устойчивость бактерий к фторхинолонам; металло- β -лактамазы, инактивирующие практически все β -лактамы; 23S-субъединицы рРНК-метиلاзы, противостоящие воздействию макролидов и лин-

Контактный адрес:
Ольга Вилоровна Решетько
Эл. почта: reshetko@ya.ru

козамидов, а также изменились механизмы регуляции работы эффлюкс-насосов [1]. Распространение генов антибиотикорезистентности между бактериями происходит благодаря активности мобильных генетических элементов (плазмид, транспозонов).

Устойчивость к антибиотикам представляет собой растущую нерешенную медицинскую проблему. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам возникает быстрее, чем стремление расширить спектр применяемых антимикробных средств. Лечение инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами, влечет за собой снижение эффективности программ обеспечения населения медицинской помощью, выражающееся как в увеличении смертности, так и в значительном возрастании расходов денежных средств.

Наиболее опасными резистентными микроорганизмами в настоящее время считаются экстремально- и панрезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., штаммы представителей семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра (ESBL) и карбапенемазы, метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE), а также *Clostridium difficile* [2, 3]. При этом, как указывают эксперты Американского общества инфекционных болезней (IDSA), для лечения серьезных жизнеугрожающих инфекций, вызываемых резистентными микроорганизмами, практически нет новых антимикробных средств [4].

Снижение исследовательской активности фармацевтических компаний в области поиска новых антибактериальных препаратов связано, прежде всего, с непривлекательностью данного терапевтического направления для инвестирования. Более прибыльной сферой для фармацевтической индустрии является разработка средств для терапии хронических заболеваний, при которых лечение больных может длиться месяцы и даже годы (например, ревматоидный артрит, бронхиальная астма или депрессия). Для достижения приемлемого (т.е. «коммерчески привлекательного») уровня дохода при краткосрочной терапии (в частности, антимикробными средствами) необходимо установление цен, которые общество затем находит чрезвычайно высокими [5].

По данным экспертов, на различных стадиях исследований и разработок (Research & Development, R&D) находится около 200 антибактериальных средств: на уровне моделирования — более 50; на стадии доклинических исследований — более 150; в фазе I — 28; в фазе II — 17. При этом большинство исследуемых антибиотиков действует на грамположительные бактерии [6].

Большинство антимикробных препаратов разрабатывается на основе хорошо известных групп антибиотиков. Лишь небольшое число компаний работают над созданием принципиально новых средств с новыми мишенями действия. Так, начиная с 1962 года, для клинического применения были одобрены лишь несколько новых групп антибактериальных препаратов: оксазолидинон линезолид (Зивокс, Pfizer) — в 2000 г., циклический липопептид даптомицин (Кубицин, Cubist) — в 2003 г. [7], плевомутилин ретапамулин (Алтабак/Алтарго, GlaxoSmithKline) [8] и тигецилин (Pfizer) — первый в новом классе антибиотиков-глицилциклинов (производные тетрациклина). Основная часть разработок в сфере антимикробной терапии связана с модификацией препаратов уже известных групп.

Природные и полусинтетические антимикробные средства

Цефалоспорины. К последним разработкам в области антибиотиков цефалоспоринового ряда, одобренным для клинического применения, относятся препараты **цефтобипрол** (Zeftera[®], Basilea), одобренный для применения в Канаде и в странах Европейского Союза в 2008 г., зарегистрированный в Российской Федерации в 2009 г., и **цефтаролин** (Teflaro[®] в США, Zinforo[®] в странах Европейского Союза, Takeda), одобренный для применения в 2010 г., зарегистрированный в Российской Федерации в 2012 г. под торговым наименованием Зинфоро.

Цефтобипрол — цефалоспорин широкого спектра действия, включающего как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии. Препарат обладает ярко выраженной бактерицидной активностью в отношении MRSA. Как и большинство цефалоспоринов, цефтобипрол гидролизует β -лактамазами расширенного спектра, карбапенемазами и металло- β -лактамазами. По данным клинических исследований, эффективность цефтобипрола в отношении MRSA превышала эффективность комбинации ванкомицина с цефтазидимом (89,7 и 86,1% соответственно). Препарат характеризуется профилем безопасности, сопоставимым с профилем безопасности и переносимостью комбинации ванкомицина с цефтазидимом [9]. Цефтобипрол рекомендован для применения при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей, включая инфицированную диабетическую стопу без сопутствующего остеомиелита.

Цефтаролин — цефалоспорин широкого спектра действия с бактерицидной активностью в отношении микроорганизмов, являющихся возбудите-

лями внебольничной пневмонии и инфекций кожи и мягких тканей. Соединение активно в отношении многих устойчивых бактерий, таких как MRSA, гемофильная палочка (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы), энтеробактерии, стрептококки и пневмококки (включая множественнорезистентные штаммы) [10]. По данным клинических исследований III фазы, эффективность цефтаролина у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией превышала эффективность цефтриаксона (84,3 и 77,7% соответственно). Оба препарата характеризовались хорошей переносимостью; частота нежелательных реакций была сопоставимой в обеих группах [11].

Цефтолозан (ранее CXA-101, разработка Calixa Therapeutics, в дальнейшем — Cubist Pharmaceuticals, в настоящее время — Merck & Co., Inc.), проходил клинические исследования в комбинации с ингибитором β -лактамаз тазобактамом под обозначением CXA-201. Цефтолозан — цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия (сходного с цефалоспорином III поколения), основным отличием является существенно более высокая активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, включая штаммы, устойчивые к цефтазидиму. Комбинация цефтолозана с тазобактамом активна в отношении многих штаммов энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра, однако неактивна в отношении продуцентов металло- β -лактамаз. Препарат применяется внутривенно, более 90% его в неизменном виде выводится почками, не кумулирует. Клинические исследования I и II фазы не выявили каких-либо существенных проблем с безопасностью цефтолозана/тазобактама [12]. В настоящее время завершены клинические исследования комбинации цефтолозан/тазобактам при осложненных инфекциях мочевыводящих путей и при осложненных интраабдоминальных инфекциях. Клинические исследования при осложненных инфекциях мочевыводящих путей проводились в сравнении с левофлоксацином. Частота клинического излечения на 5–9-й день после завершения лечения составила 83,3 и 75,4%, частота микробиологического излечения — 86,2 и 77,6% соответственно. Побочные нежелательные реакции возникали в 10,3% случаев (при лечении левофлоксацином — в 12,0% случаев). Наиболее часто отмечались: головная боль, запор, гипертензия, тошнота, диарея. Клинические исследования при осложненных интраабдоминальных инфекциях были проведены при применении комбинации цефтолозана/тазобактама с метронидазолом в сравнении с меропенемом. Частота клинического излечения на 26–30-й день после начала лече-

ния составила 94,1% для комбинации цефтолозан/тазобактам с метронидазолом и 94,0% — для меропенема. Частота микробиологического излечения также была сопоставимой в обеих группах. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами были тошнота, диарея и повышение температуры [13]. Недавно также завершилось исследование цефтолозана/тазобактама в сравнении с пиперациллином/тазобактамом при вентилятор-ассоциированной пневмонии; продолжается исследование по сравнению цефтолозана/тазобактама с меропенемом при нозокомиальной пневмонии.

CB-027 — новый цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия, демонстрирующий активность *in vitro* в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, включая MRSA и *P. aeruginosa*. Активность соединения *in vivo* на моделях септицемии белых мышей в отношении MRSA сопоставима с ванкомицином и цефтаролином. Кроме того, соединение активно в отношении устойчивых к цефтазидиму *P. aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* [14]. Соединение в настоящее время изучается в ходе доклинических исследований.

На доклинической стадии разработки находится также целый ряд цефалоспоринов. Одной из наиболее перспективных с точки зрения *in vitro* активности молекул является S200 (разработка Sopharmia, в настоящее время принадлежит Gladius Pharmaceuticals Inc.). Данный препарат демонстрирует активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих ESBL и металло- β -лактамазы [15].

Карбапенемы. ME-1036 — карбапенем для парентерального введения, демонстрирующий *in vitro* активность в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, превосходящую другие антибиотики данной группы. Соединение, находящееся на ранних стадиях исследований, проявляет активность в отношении штаммов, продуцирующих ESBL и MRSA. ME-1036 действует также на штаммы *S. pneumoniae*, обладающие множественной устойчивостью [16].

Томопенем (CS-023) — карбапенем широкого спектра действия. Его активность в отношении MRSA и *P. aeruginosa* сопоставима с имипенемом и меропенемом [17, 18].

Разупенем (PZ-601, Protez Pharmaceuticals, Inc., в настоящее время — Novartis) еще в 2009 г. успешно прошел клинические исследования II фазы при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей. Несмотря на высокую активность в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая MRSA и ванкомицинорезистентные штаммы

Enterococcus faecium, программа развития была приостановлена на неопределенное время, вероятно ввиду отсутствия активности в отношении штаммов грам(–) бактерий, продуцирующих карбапенемазы [19].

Биапенем (RPX2003) — антибиотик группы карбапенемов, применяемый совместно с бор-содержащим ингибитором β -лактамаз RPX7009 (Carbavance, в настоящее время — The Medicines Company). Комбинация предназначена для лечения тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, в том числе *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa* [20]. RPX7009 вызывает дозозависимое увеличение противомикробной активности биапенема в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующих карбапенемазы класса А. В отношении штаммов, продуцирующих металл- β -лактамазы, увеличение активности не наблюдается. Хотя следует отметить, что МПК биапенема для таких штаммов ниже по сравнению с имипенемом и эртапенемом [21]. В настоящее время завершены клинические исследования I фазы, продолжить исследования планируется в 2014 г. [22].

Монобактамы. **VAL30072** (Basilea Pharmaceutica) обладает многообещающей *in vitro* активностью в отношении полирезистентных штаммов грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacteriaceae*. VAL30072 устойчив ко многим типам β -лактамаз. В рамках клинических исследований I фазы не было выявлено никаких потенциальных проблем с безопасностью препарата. В настоящее время продолжаются исследования фармакокинетики VAL30072 [23].

Другие β -лактамные антибиотики. Одним из механизмов устойчивости грамотрицательных бактерий к антибиотикам является пониженная проницаемость мембраны бактериальной клетки для антибиотика. В качестве пути решения данной проблемы был осуществлен синтез соединения, содержащего фрагмент сидерофора (низкомолекулярные соединения, синтезируемые бактериями и секретируемые во внешнюю среду для повышения доступности и усвоения железа). Такие соединения не распознаются микроорганизмами как чужеродные и проходят через мембрану. Примером β -лактамного антибиотика, содержащего подобный фрагмент, является **МС-1**. Соединение обладает высокой активностью против *P. aeruginosa* [24] и других грамотрицательных микроорганизмов. Активность против *P. aeruginosa* была подтверждена также в экспериментах *in vivo* на моделях инфекций у мышей [25]. В настоящее время продолжа-

ется изучение соединения в ходе доклинических исследований.

Ингибиторы β -лактамаз. Среди соединений, предназначенных для расширения спектра действия β -лактамных антибиотиков, следует выделить авибактам (NXL-104, Novoxel, в настоящее время — AstraZeneca) и МК-7655 (Merck&Co.)

Авибактам в сочетании с цефтазидимом в марте 2015 г одобрен в США для терапии интраабдоминальных инфекций, по другим потенциальным показаниям завершаются исследования III фазы. Продолжаются клинические исследования комбинаций авибактама с цефтаролином и азтреонамом. В доклинических исследованиях выявлено, что спектр активности соединения шире, чем у известных ингибиторов β -лактамаз, и включает β -лактамазы как класса А (в том числе карбапенемазы), так и класса С и, частично, класса D [26].

МК-7655 (Merck&Co.) в комбинации с имипенемом успешно прошел клинические исследования II фазы при инфекциях мочевых путей и интраабдоминальных инфекциях. В настоящее время ведутся исследования III фазы МК-7655 в комбинации с имипенемом при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грам(–) бактериями и при нозокомиальной пневмонии [27].

Макролиды и кетолиды. **Фидаксомицин** — макроциклический антибиотик, формально относящийся к классу макролидов, механизм действия которого заключается в ингибировании бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Препарат узкого спектра действия предназначен для лечения кишечной инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. По результатам III фазы клинических исследований эффективность препарата при пероральном применении сопоставима с эффективностью ванкомицина. Кроме того, по сравнению с ванкомицином, вероятность рецидива инфекции снижается на 47% [28]. В 2011 г. фидаксомицин одобрен в США под торговым наименованием Dificid и в Европе под торговым наименованием Dificlir.

Исследование группы макролидов происходит в направлении создания новых производных: кетолидов, фторкетолидов, бициклолидов [29].

Цетромицин (АВТ-773) — перспективный кетолитный антибиотик для лечения внебольничных респираторных инфекций. *In vitro* соединение демонстрировало антимикробную активность, превосходящую телитромицин, в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [30]. В клинических исследованиях была выявлена эффективность соединения при лечении респираторных инфекций. Информация о гепатотоксичности, напротив, получена не была. Тем не менее,

в 2009 году FDA отказала компании Advanced Life Sciences в одобрении данного препарата (торговое наименование — Restanza), обосновав это необходимостью получения дополнительных подтверждений эффективности цетромидина. В настоящее время проводятся дополнительные клинические исследования соединения.

Первым представителем фторкетолитов, находящимся на стадии активной разработки, является **солитромицин** (CEM-101, OP-1068). Соединение обладает широким спектром активности, в том числе в отношении устойчивых к макролидам микроорганизмов: MRSA, VRE, *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Plasmodium vivax* и *Plasmodium falciparum*. В отличие от телитромицина (группа кетолитов) солитромицин не блокирует H-холинорецепторы. В исследованиях I фазы препарат продемонстрировал хорошую переносимость и способность создавать высокие концентрации в тканях. Выраженных нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, характерных для других макролидов, выявлено не было. Исследования II фазы у пациентов с внебольничной пневмонией (пероральное применение) показали эффективность, сопоставимую с левофлоксацином. Успешно закончено клиническое исследование III фазы по терапии внебольничной пневмонии в сравнении с моксифлоксацином, проводятся исследования безопасности и фармакокинетики у детей и подростков [31, 32].

Компания Enanta Pharmaceuticals занимается разработкой макролидных антибиотиков подгруппы бициклолидов. В настоящее время ведущим соединением является **EDP-788**. Вещество представляет собой пролекарство, хорошо растворяется в воде, быстро превращаясь в активное соединение EDP-322. Препарат предполагается использовать как для перорального, так и для внутривенного введения. **EDP-322** демонстрирует широкий спектр антимикробной активности, включая MRSA. В настоящее время ведутся клинические исследования I фазы [33].

Аминогликозиды. Аминогликозид нового поколения **плазомицин** (ACHN-490, Achaogen) рассматривается как препарат, способный возродить класс аминогликозидов. Препарат обладает широким спектром активности, включающим как грамотрицательные (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*), так и грамположительные микроорганизмы (включая MRSA). Он активен в отношении бактерий, устойчивых к другим аминогликозидам, поскольку не подвергается воздействию инактивирующих аминогликозиды ферментов: ацетилтрансфераз, фосфотрансфераз и нуклеотидилтранс-

фераз. При оценке эффективности в отношении *P. aeruginosa* выявлено синергетическое действие ACHN-490 с бета-лактамами. Клиническое исследование применения препарата на здоровых добровольцах не выявило нефротоксичности и ототоксичности, характерных для препаратов данной группы [25]. В настоящее время закончено клиническое исследование II фазы при лечении осложненных инфекций мочевыводящих путей, ведется клиническое исследование III фазы при лечении бактериемии и внутрибольничной пневмонии, вызванных устойчивыми к карбапенемам энтеробактериями (по сравнению с колистином).

Тетрациклины. Развитие группы тетрациклинов, подобно группе макролидов, происходит в направлении разработки новых типов производных, формирующих новые подгруппы: глицилциклины, фторциклины, аминотетрациклины, пентациклины и пр. Разработкой соединений тетрациклинового ряда активно занимается компания Tetrphase Pharmaceuticals. В качестве примеров подобных соединений, находящихся на стадии доклинических исследований, следует упомянуть **TP-038** и **TP-834** (новые синтетические пентациклины, проявляющие активность *in vitro* в отношении MRSA) и азатетрациклиновые производные **TP-787** и **TP-120** (соединения демонстрируют активность *in vitro* и *in vivo* против широкого спектра микроорганизмов (грамположительных и грамотрицательных), в том числе против штаммов, устойчивых к тетрациклину, резистентность которых обусловлена работой эффлюкс-насосов и уменьшением сродства рибосом к антибиотику) [29, 34].

Фторциклины TP-271 и TP-434 (Tetrphase Pharmaceuticals) — антибиотики широкого спектра действия. **TP-271** демонстрирует активность в отношении внебольничных респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, включая MRSA, *M. catarrhalis* и *H. influenzae*), а также *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* и *Burkholderia mallei*. Соединение проходит клинические исследования I фазы. TP-434 (**эравациклин**) демонстрирует равную активность при блокировании синтеза белков в присутствии и в отсутствие защиты рибосом, обусловленной наличием белка tetM. *In vitro* соединение активно в отношении грамотрицательных бактерий. Активность против *A. baumannii* превышает активность тигециклина в 2 раза. TP-434 и TP-271 проявили более высокую активность, чем тетрациклин, в отношении *Legionella pneumophila*. Безопасность и переносимость препарата TP-434, а также фармакокинетические параметры были установлены в ходе клинических исследований I фазы [25]. В настоящее

время безопасность и эффективность эрадикация при лечении осложненных интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций мочевыводящих путей, вызванных множественно-устойчивыми грамотрицательными бактериями, изучаются в ходе клинических исследований III фазы [35].

Омадацилин (BAV 73-7388/ РТК 0796) — антибиотик нового класса аминотетрациклинов, ингибитор синтеза белка. В настоящее время завершена II фаза клинических исследований препарата, в рамках которых омадацилин продемонстрировал высокую клиническую эффективность и отсутствие серьезных нежелательных реакций при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей [36].

Тиопептиды. LDI-028, LDK-733 и LFF571 (Novartis) — полусинтетические производные тиопептидного антибиотика GE-2270 (**тиоциллин**), обладающие активностью *in vitro* в отношении грамположительных микроорганизмов. Исследования механизма действия выявили, что соединения ингибируют фактор элонгации бактерий Tu. В настоящее время соединения LDI-028 и LDK-733 находятся на стадии доклинического изучения. При исследовании на моделях инфекций у мышей было выявлено, что оба соединения проявляют большую активность по сравнению с даптомицином в отношении *E. faecalis* и меньшую — в отношении *S. aureus* [37]. LFF571 обладает высокой активностью в отношении *Clostridium difficile* и других грамположительных анаэробов [38]. В настоящее время проходит II фаза клинических исследований препарата при лечении инфекций, вызванных *C. difficile*, в сравнении с ванкомицином [39].

Липопептиды. Одним из соединений данной группы является **суротомицин** (CB-183315, Cubist Pharmaceuticals, в настоящее время — Merck & Co., Inc.). Препарат обладает бактерицидным действием в отношении *C. difficile*, практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте и не подавляет нормальную микрофлору кишечника. Кроме того, *in vitro* суротомицин демонстрировал активность в отношении *S. aureus*, включая MRSA, и других грамположительных бактерий [40]. В настоящее время закончены два клинических исследования III фазы при лечении диареи, вызванной *C. difficile*, в сравнении с ванкомицином [41, 42].

Фриулимицин В — циклический липопептидный антибиотик, продуцируемый актиномицетом *Actinoplanes friuliensis*. Соединение активно в отношении грамположительных бактерий, в том числе обладающих множественной устойчивостью.

Механизм действия фриулимицина связан с нарушением синтеза клеточной стенки бактерий путем формирования Ca^{2+} -зависимого комплекса с белком-переносчиком C(55)-P [43]. В настоящее время завершена I фаза клинических исследований препарата.

CB-182462 — циклический липопептид, представляющий интерес как возможное средство для лечения внебольничной пневмонии, вызванной грамположительными микроорганизмами. Соединение является производным липопептида A-54145, продуцируемого *Streptomyces fradiae*. Анализ фармакокинетических параметров соединения, полученных в ходе доклинических исследований на грызунах, позволяет предположить возможность применения препарата у человека 1 раз в сутки [29].

Липогликопептиды. Первым препаратом данной группы является **телаванцин** (Вибатив, Tegavance), используемый для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, в том числе устойчивыми к другим антибиотикам. Препарат был одобрен FDA для применения при инфекциях кожи и мягких тканей в 2009 г. и в 2013 г. — для лечения нозокомиальной пневмонии, вызванной золотистым стафилококком [44]. В РФ зарегистрирован в 2015 г. по обоим вышеуказанным показаниям. Телаванцин проявляет бактерицидную активность, обусловленную двумя механизмами действия: нарушением синтеза клеточной стенки (аналогично ванкомицину) и нарушением барьерной функции мембраны бактериальной клетки [45].

Оритаванцин (The Medicine Company) — полусинтетический липогликопептидный антибиотик, структурный аналог ванкомицина. Как и телаванцин, оритаванцин обладает двойным механизмом действия на грам(+) микроорганизмы. Кроме того, для оритаванцина характерна устойчивая димеризация его молекул, благодаря чему он обладает некоторой активностью и в отношении ванкомицинорезистентных энтерококков [46]. Фармакодинамические и фармакокинетические параметры соединения позволяют применять его в одной дозе на весь курс терапии. Оритаванцин не метаболизируется при внутривенном введении, он выводится в неизменном виде через почки и кишечник. В клинических исследованиях III фазы выявлена эффективность оритаванцина при лечении инфекции кожи и мягких тканей, сопоставимая с таковой у ванкомицина [47, 48].

Далбаванцин (Durata Therapeutics) — полусинтетический липогликопептид, очень похожий по своим параметрам на оритаванцин, за исключением

действия на ванкомицинорезистентные энтерококки и несколько менее продолжительного периода полувыведения. Препарат одобрен FDA как средство для лечения инфекций кожи и мягких тканей [49].

Гликопептиды. Фармацевтические компании активно работают над различными модификациями ванкомицина. Среди карбаматных производных ванкомицина следует выделить два ведущих соединения: **LT-00786** (BioMarin Pharmaceutical) и **LT-00029** (LEAD Therapeutics). Оба вещества проявляют активность в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе устойчивых к ванкомицину *S. aureus* и *Enterococcus* spp. В настоящее время ведется доклиническое изучение данных соединений [25, 29].

Гликозилированный гликопептид **COT-303** (Shionogi) также демонстрирует высокую активность против грамположительных микроорганизмов, в особенности MRSA. Соединение отличается значительной продолжительностью постантибиотического эффекта (более 22,44 ч) в сравнении с ванкомицином (0,49 ч) и телаванцином (5,21 ч). При изучении действия препарата на животных моделях инфекций препарат демонстрировал бактерицидную активность, превосходящую ванкомицин, линезолид и даптомицин. Вещество является кандидатом для разработки препарата для лечения инфекций, вызванных MRSA [27]. Активность соединения изучается на стадии доклинических исследований.

Одной из последних разработок в области терапии инфекционных заболеваний является создание антибиотиков, сочетающих свойства гликопептидов и цефалоспоринов. Представителями данной группы являются TD-1607 и TD-1792 (Theravance). Соединение **TD-1607** в настоящее время находится на I фазе клинических исследований для определения переносимости, безопасности и фармакокинетических параметров при внутривенном введении [50, 51]. Соединение **TD-1792 (Цефилаванцин)** обладает широким спектром бактерицидной активности в отношении грамположительных микроорганизмов, включая штаммы, обладающие множественной устойчивостью (MRSA, VRSA и др.) [52–54]. В настоящее время соединение находится на III фазе клинических исследований.

Лантибиотики. Противомикробные полипептиды бактериального происхождения, содержащие редкие тиоэфирные аминокислоты лантионин и метиллантионин, известны порядка 30 лет. **NVB-302** (Novacta) — новый полусинтетический лантибиотик для лечения инфекций, вызванных *Clostridium difficile*. В доклинических исследованиях соединение демонстрирует селективную

активность в отношении *C. difficile*, не влияя на нормальную микрофлору кишечника. На животных моделях инфекций препарат продемонстрировал активность, сопоставимую с ванкомицином. Препарат устойчив в желудочно-кишечном тракте при пероральном применении [29]. В настоящее время проводятся клинические исследования NVB-302 на здоровых добровольцах (I фаза) [55].

NAI-107 (Vicuron Pharmaceuticals) — соединение, демонстрирующее широкий спектр антимикробной активности в отношении обладающих множественной устойчивостью грамположительных микроорганизмов, таких как MRSA и VRE, *Listeria monocytogenes*, грамположительных анаэробов, таких как *Clostridium* spp. и *Propionibacterium* spp. Препарат также проявляет синергизм с ингибиторами синтеза клеточной стенки [29]. Изучение препарата осуществляется в рамках доклинических исследований.

Полимиксины. Производное полимиксина **CB-182804** (Cubist Pharmaceuticals, BioSource Pharm) находится на ранних стадиях исследований как потенциальное средство для терапии инфекций, вызванных граммотрицательными микроорганизмами. *In vitro* соединение демонстрирует активность, сходную с полимиксином В, в отношении *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, обладающих множественной устойчивостью. Механизм действия соединения также сходен с действием полимиксина В (нарушение целостности цитоплазматической мембраны). В исследованиях на животных была выявлена эффективность препарата в отношении граммотрицательных инфекций, а также более низкая по сравнению с полимиксином В нефротоксичность соединения [25].

Плевомутилины. Разработки в области исследования производных плевомутилина осуществляет компания Nabriva. Ведущим соединением компании является **лефамулин** (ранее BC-3781) — первый плевомутилин для системного применения. Закончено клиническое исследование II фазы при инфекциях кожи и мягких тканей. В настоящее время планируется проведение исследования III фазы при внебольничной пневмонии [56].

Синтетические противомикробные средства

Хинолоны. Хинолоны представляют собой синтетические антимикробные средства, механизм действия которых заключается в ингибировании ДНК-гиразы микроорганизмов. В настоящее время группа развивается в направлении создания как фторированных (фторхинолоны), так и нефторированных производных хинолона. Среди послед-

них интерес в качестве перспективного средства для системного применения представляет **немоноксацин**. Немоноксацин (TG-875649; TaiGen Biotechnology Company) – антимикробное средство с широким спектром активности, включающим грамположительные (в том числе MRSA, VRE), грамотрицательные и атипичные микроорганизмы. Клинические исследования при внебольничной пневмонии продемонстрировали эффективность препарата при пероральном применении, сопоставимую с левофлоксацином [57]. В настоящее время препарат представлен к одобрению Управлениями по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами Тайваня и Китая [58].

Новые фторхинолоны представлены обширной группой соединений, находящихся на разных этапах разработки. **Делафлоксацин** (RX-3341, WQ-3034, АВТ-492; Melinta Therapeutics) проявляет антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий, в том числе MRSA. У соединений была установлена низкая вероятность индуцирования мутаций, приводящих к формированию резистентных штаммов MRSA [59]. При исследовании на здоровых добровольцах была установлена безопасность и хорошая переносимость препарата. По результатам II фазы клинических исследований по эффективности делафлоксацин не уступал ванкомицину при терапии инфекций кожи и мягких тканей. В настоящее время проводятся клинические исследования III фазы при внутривенном применении препарата в терапии инфекций кожи и мягких тканей [60].

Финафлоксацин (MerLion Pharmaceuticals) демонстрирует широкий спектр активности, включающий грамположительные, грамотрицательные и атипичные микроорганизмы. Уникальным свойством соединения является усиление антимикробной активности в кислой среде (при pH 5,0–6,5), характерной для мест локализации инфекции (моча, абсцессы, раны, слизистая оболочка желудка). Финафлоксацин успешно прошел I фазу клинических исследований как при пероральном, так и при внутривенном применении. Клинические исследования II фазы выявили эффективность препарата при лечении неосложненных инфекций мочевыводящих путей и эрадикации *Helicobacter pylori* [61].

JNJ-Q2 (JNJ-32729463; Furiex Pharmaceuticals) сочетает традиционный для фторхинолонов механизм действия (ингибирование ДНК-гиразы и топоизомеразы IV) со снижением работы эффлюкс-насосов бактериальных клеток. JNJ-Q2 активен в отношении штаммов стафилококка, устойчивых к метициллину и фторхинолонам. Активность сое-

динения превышает активность моксифлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина как минимум в 16 раз. Эффективность препарата была показана в ходе доклинических исследований на моделях инфекций кожи у мышей (с MRSA) и легких (с *S. pneumoniae*) [61]. В клинических исследованиях II фазы при пероральном применении в сравнении с линезолидом JNJ-Q2 показал сопоставимую эффективность, хорошую переносимость и более благоприятный профиль безопасности. В настоящее время проходит III фаза клинических исследований препарата при инфекциях кожи и мягких тканей и исследование III фазы при внебольничной пневмонии [62].

DS-8587 (Daiichi Sankyo) – фторхинолон широкого спектра действия, включающего грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, а также анаэробные бактерии. Соединение демонстрирует пониженную способность к формированию резистентных штаммов и низкую степень инактивации с помощью эффлюкс-насосов. Активность соединения при исследовании на мышинных моделях инфекций, вызванных *A. baumannii*, превышает активность ципрофлоксацина и левофлоксацина в 16 и 8 раз соответственно [63]. Фармакокинетические и фармакодинамические параметры соединения, установленные в ходе доклинических исследований, позволяют считать DS-8587 перспективным средством для лечения как внебольничных, так и внутрибольничных инфекций. В настоящее время препарат проходит I фазу клинических исследований [64].

KPI-10 (WQ-3813; Kalidex Pharmaceuticals) проявляет антибактериальную активность в отношении широкого спектра микроорганизмов, как грамположительных, так и грамотрицательных (в том числе устойчивых штаммов). В отношении *E. coli* и *K. pneumoniae*, MSSA, MRSA и *E. faecalis* активность соединения превышает активность существующих на рынке хинолонов [65]. В настоящее время завершены клинические исследования I фазы, продемонстрировавшие безопасность и хорошую переносимость соединения при пероральном применении. Фармакокинетические параметры KPI-10 позволяют предположить возможность применения препарата 1 раз в сутки [61].

Хинфлоксацин (Karger) – соединение, сходное по структуре с моксифлоксацином. Спектр активности хинфлоксацина также сопоставим с моксифлоксацином. Активность соединения превышает активность ципрофлоксацина и левофлоксацина в отношении грамположительных микроорганизмов и сопоставима с ней (или ниже) в отношении *Enterobacteriaceae*. На мышинных моделях систем-

ных инфекций хинфлоксацин продемонстрировал активность в отношении MSSA, MRSA, *S. pneumoniae*, устойчивого к пеницилину, VRE, *K. pneumoniae*, *E. coli* [66]. Соединение находится на ранних стадиях исследований.

259C/MBX-500 — гибридное соединение, совмещающее структурные элементы анилиноурацилов и фторхинолонов. Спектр активности соединения включает грамположительные бактерии, в том числе обладающие множественной устойчивостью (MRSA, VRE). Кроме того, представляет интерес выявленная в ходе доклинических исследований активность в отношении *C. difficile*, превосходящая активность ванкомицина [67]. В настоящее время проводится изучение параметров безопасности наноэмульсии препарата (под условным обозначением F-20), обеспечивающей возможность внутривенного введения и стабильность при хранении [29].

Оксазолидиноны. Тедизолид — оксазолидинон для внутривенного и перорального применения, демонстрирующий в исследованиях *in vitro* активность в отношении широкого спектра грам(+) бактерий, включая штаммы, устойчивые к другим антибиотикам, в том числе к линезолиду. Тедизолид в 4–8 раз более активен, чем линезолид, в отношении стафилококков, энтерококков и стрептококков [68]. В настоящее время завершена III фаза клинических исследований применения тедизолида при инфекциях кожи и мягких тканей (перорально в течение 6 дней) в сравнении с линезолидом (перорально в течение 10 дней) [69]. Кроме того, препарат изучается в клинических исследованиях III фазы при внутрибольничной пневмонии [70].

Перспективными оксазолидинонами для лечения туберкулеза являются **сутезолид** (PNU 100480, Sequella) и **посизолид** (AZD5847, AZD2563; AstraZeneca). Активность сутезолида превышает активность линезолида как *in vitro*, так и на мышечных моделях туберкулеза. Он эффективен также в отношении устойчивых штаммов микобактерий [71]. Препарат продемонстрировал безопасность и хорошую переносимость по результатам клинических исследований I фазы. Исследования II фазы свидетельствуют об эффективности препарата для лечения туберкулеза. Посизолид обладает активностью в отношении многих грамположительных микроорганизмов, в том числе устойчивых к другим антибиотикам, и в настоящее время изучается в рамках доклинических исследований [61].

Радезолид (RX-1741, Melinta Therapeutics) — оксазолидинон, потенциально пригодный как для перорального, так и для внутривенного применения.

Соединение обладает активностью в отношении грамположительных микроорганизмов (в том числе MRSA), превышающую активность линезолида. В настоящее время завершена II фаза клинических исследований радезолида при неосложненных инфекциях кожи и мягких тканей, а также при внебольничной пневмонии (пероральное применение) [72].

MRX-1 (MicuRx Pharmaceuticals) — оксазолидинон для перорального применения, активный в отношении множественнорезистентных грамположительных бактерий (в том числе MRSA и VRE). В доклинических исследованиях было выявлено, что препарат практически не вызывает угнетения костного мозга, характерного для препаратов данной группы. Соединение проходит II фазу клинических исследований при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей [61].

LCB01-0371 (LegoChem Biosciences) — оксазолидинон, содержащий в своей структуре циклический амидразон. Активность соединения *in vitro* в отношении грамположительных бактерий сопоставима с активностью линезолида и ванкомицина. *In vivo* на моделях инфекций у мышей активность соединения превышала активность линезолида [73]. LCB01-0371 проходит программу клинических исследований I фазы для определения безопасности и переносимости препарата [74].

Кадазолид (Actelion) — перспективное средство для лечения колита, вызванного *C. difficile*. Препарат хорошо переносится и почти не всасывается в системный кровоток, что позволяет создавать высокие концентрации в просвете кишечника [75]. В настоящее время препарат проходит клинические исследования III фазы в сравнении с ванкомицином [76].

Принципиально новые классы антимикробных средств

Над созданием принципиально новых средств с новыми мишенями действия работает лишь небольшое число компаний. По данным Европейского медицинского агентства, на 14.03.2008 г. из 66 новых активных веществ с антибактериальной активностью, лишь 27 продемонстрировали предположительно новый механизм действия или взаимодействовали с новой мишенью. Из них лишь 15 веществ могли бы быть использованы для системного применения [6].

Одним из перспективных для дальнейших исследований представляется соединение **SAM-1** компании Galapagos. Новый антибиотик является ингибитором ДНК-полимеразы III α , фермента, необходимого для роста всех видов бактерий.

На этапе доклинических исследований была изучена активность SAM-1 в отношении более 250 штаммов *S. aureus*. SAM-1 был эффективен в 100% случаев, в том числе и при воздействии на MRSA-штаммы. *In vivo* препарат также демонстрирует активность в отношении *S. aureus*, сопоставимую с линезолидом.

Новый класс антибиотиков, названный LpxC ингибиторами, блокирует липополисахариды грамотрицательных бактерий. Продукция липополисахаридов является одной из главных характеристик, отличающих вирулентные штаммы от менее вирулентных. Блокирование синтеза липополисахаридов не вызывает гибели микроорганизма, однако снижает вероятность развития тяжелых инфекций и сепсиса. В экспериментах на мышах, зараженных *A. baumannii*, применение препарата предохраняло мышей от летального исхода инфекции [77]. В настоящее время продолжается доклиническое изучение соединений данного класса.

MAC-13243 — соединение, принадлежащее к новому классу антибактериальных средств. Вещество ингибирует шаперон LolA, находящийся на поверхности клеточной мембраны микроорганизмов и обеспечивающий таргетинг липопротеинов. Данный аспект физиологии бактерий ранее не был использован другими исследователями. Предположительный спектр активности соединения включает исключительно грамотрицательные бактерии (белок LolA в клетках грамположительных микроорганизмов отсутствует), включая штаммы *P. aeruginosa*, обладающие множественной резистентностью [78, 79]. Соединение находится на ранних стадиях исследований.

NXL105 (Novexel) — новый класс не- β -лактамных ингибиторов пенициллинсвязывающего белка, показавший в ходе доклинических исследований наличие активности против штаммов *P. aeruginosa*, обладающих множественной устойчивостью, являющихся одной из главных причин госпитальных инфекций (пневмоний, инфекций мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей) с летальным исходом.

Одной из потенциальных мишеней для антибактериальных препаратов является процесс деления бактериальной клетки. Особенности белков, вовлеченных в процесс клеточного деления, свидетельствуют о том, что их можно эффективно использовать в качестве объектов действия бактерицидных препаратов. Эти белки эволюционно консервативны, присутствуют у всех бактерий и не обладают гомологией с белками человека. Одним из ингибиторов полимеризации и ГТФ-азной активности белка FtsZ (прокариотический предшественник эука-

риотического тубулина) оказался виридитоксин (viriditoxin), который вырабатывается плесневыми грибами вида *Aspergillus viridinutans*. **Виридитоксин** оказывает антибактериальное действие против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных, чувствительных и нечувствительных к антибиотикам штаммов бактерий. Виридитоксин не токсичен для эукариотических клеток, что делает его особенно ценным в качестве антибактериального препарата [80]. Активность виридитоксина изучается в рамках доклинических исследований.

PM-181104 — антибиотик, выделенный из морских ацинетобактерий, был обнаружен в процессе скрининга библиотек природных соединений учеными Piramal Healthcare. Соединение представляет собой циклический пептид и проявляет *in vitro* активность в отношении широкого спектра грамположительных бактерий, в том числе MRSA и VRE, а также на животных моделях инфекций. Результаты доклинических исследований позволяют предположить наличие у соединения потенциала для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами [81].

Среди антибиотиков, обладающих повышенной активностью в отношении *C. difficile*, можно выделить рамопланин и кибделомицин. **Рамопланин** (Nanotherapeutics) — гликолипидепептидный антибиотик, синтезируемый грибами рода *Actinomyces* spp. Механизм его действия основан на связывании с предшественником пептидогликана бактериальной клеточной стенки липидом II. На данный момент FDA (US Food and Drug Administration) одобрило протокол клинических исследований III фазы препарата в сравнении с ванкомицином при лечении кишечных инфекций, вызванных *C. difficile*. Рамопланин оказывает бактерицидное действие как на *C. difficile*, так и на другие грамположительные бактерии. Препарат предназначен исключительно для перорального применения, поскольку в крови метаболизируется до неактивных соединений. При энтеральном введении рамопланин не всасывается в системный кровоток, что также делает препарат удобным для лечения кишечных инфекций [82, 83].

Кибделомицин — антибиотик нового класса, продуцируемый представителями рода *Kibdelosporangium*. Механизм действия соединения заключается в ингибировании бактериальной топоизомеразы II типа. Кибделомицин проявляет широкий спектр антимикробной активности, включающий грамположительные микроорганизмы [84], в том числе *C. difficile* [85]. В настоящее время препарат изучается в рамках доклинических исследований.

GSK1322322 — новый диамидопиримидиновый препарат, обладающий высокой активностью против грамположительных бактерий. Механизм действия соединения заключается в нарушении синтеза белка путем воздействия на фермент пептид-деформилазу, который отщепляет формильные группы от вновь синтезированной полипептидной цепи. Клиническое исследование I фазы показало хорошую переносимость препарата. Закончено клиническое исследование II фазы при инфекциях кожи и мягких тканей. В настоящее время дальнейшие клинические исследования не инициированы [25].

Новым классом антимикробных средств являются ингибиторы FabI — фермента, катализирующего финальный этап синтеза жирных кислот бактерий. К последним разработкам в этой области относятся соединения AFN-1252, MUT-056399 и CG 400549. Предполагаемый спектр применения **AFN-1252** (Affinium) — стафилококковые инфекции. В ходе исследований антимикробной активности было выявлено, что некоторые микроорганизмы (в частности, *M. catarrhalis*, *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*), в клетках которых функционирует белок FabI, нечувствительны к соединению AFN-1252. Предположительно, такие данные обусловлены способностью грамотрицательных микроорганизмов использовать механизм эффлюкса (активное выведение антибиотика из клетки) [86]. В ходе II фазы клинических исследований выявлена 93% эффективность при пероральном применении при стафилококковых инфекциях кожи и мягких тканей.

MUT-056399 представляет собой высокоактивный ингибитор FabI, действующий на *S. aureus* и *E. coli*. В ходе доклинических исследований подкожное введение MUT-056399 снижало летальность мышей от системных стафилококковых инфекций, в том числе вызванных резистентными штаммами [87]. Исследования на мышках, крысах и собаках не выявили серьезного побочного действия соединения на нервную, дыхательную и сердечно-сосудистую систему.

CG-400549 является перспективным средством для лечения инфекций, вызванных MRSA. При пероральном применении в течение 10–14 дней препарат демонстрировал эффективность при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей. Кроме того, была выявлена хорошая переносимость и безопасность препарата [88]. В настоящее время препарат завершил II фазу клинических исследований.

Лотилбицин (WAP-8294A2) — новое природное химическое соединение, продуцируемое бактерией *Lysobactoren zymogenes*. Препарат потенциально интересен для лечения инфекций кожи

и мягких тканей, пневмонии, бактериального эндокардита, остеомиелита и других инфекций, вызванных MRSA. WAP-8294A2 — циклический депсипептидный антибиотик, обладающий относительно узким антибактериальным спектром и высокой противомикробной активностью против MRSA. Преимуществом препарата является быстрота действия — бактерицидный эффект проявляется в течение двух часов. Действие соединения обусловлено избирательным взаимодействием с фосфолипидами клеточной мембраны бактерий, что приводит к повреждению мембраны и гибели клетки. WAP-8294A2 показал высокую эффективность в малых дозах на животных моделях инфекций, вызванных MRSA, что позволяет предположить лучшую переносимость препарата по сравнению с другими антибиотиками для лечения MRSA-инфекцией. Стоит отметить, что механизм, с помощью которого *Lysobacter* синтезирует WAP-8294A2, остается пока не до конца изученным [89]. В настоящее время продолжается доклиническое изучение соединения.

Необходимо подчеркнуть, что разработка новых антимикробных препаратов является не единственным способом борьбы с инфекционными заболеваниями. Анализ математической модели, в которой скорость разработки новых антибиотиков была сопоставлена со скоростью их устаревания за счет формирования микробной устойчивости, показал, что в долгосрочной перспективе работа над замедлением эволюции у бактерий для борьбы с инфекциями эффективнее, чем создание новых антибиотиков [90]. Возможно, разработка таких методов станет основным направлением развития антимикробной терапии в будущем.

Таким образом, на стадии доклинических и клинических исследований в настоящее время находятся десятки антибиотиков. Среди них как представители уже давно известных классов антибактериальных средств, так и соединения, принципиально отличающиеся от имеющихся химическим строением и механизмом действия. Такие отличия позволяют, с одной стороны, расширить спектр действия препаратов, а с другой — снизить их токсичность для организма человека. Возможно, данные антибиотики смогут преодолевать резистентность патогенных микроорганизмов и способствовать более быстрому и эффективному лечению инфекционных заболеваний. Данные об эффективности и безопасности новых препаратов, а также о возможности их внедрения в клиническую практику, вероятно, станут доступными в самое ближайшее время.

Литература

1. Livermore D.M.; British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on The Urgent Need: Regenerating Antibacterial Drug Discovery and Development. Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(9):1941-4.
2. Septimus E.J., Kuper K.M. Clinical challenges in addressing resistance to antimicrobial drugs in the twenty-first century. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86(3):336-9.
3. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13(4):322-34.
4. A letter to President Obama and Swedish Prime Minister Reinfeldt [letter]. Available from: <http://www.idsociety.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=15752>. Published 2009 Nov 20.
5. Колбин А.С., Балыкина Ю.Е., Сидоренко С.В. Исследования и разработки (R&D) новых антибактериальных средств. Есть ли ограничения в этом направлении? *Ремедиум* 2010; (12):44-8.
6. Norrby R., Powell M., Aronsson B., et al. The bacterial challenge: time to react. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009 Sep. Report No.: EMEA/576176/2009. doi: 10.2900/2518.
7. Leeb M. Antibiotics: a shot in the arm. *Nature* 2004; 431:892-3.
8. Jacobs M.R. Retapamulin: a semisynthetic pleuromutilin compound for topical treatment of skin infections in adults and children. *Future Microbiol* 2007; 2(6):591-600.
9. Noel G.J., Bush K., Bagchi P., Ianus J., Strauss R.S. A randomized, double-blind trial comparing ceftibiprole medocaryl with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2008; 46(5):647-55.
10. Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефтаролин – Sui Generis. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2013; 15(2):124-30.
11. File T.M. Jr., Low D.E., Eckburg P.B., et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(12):1395-405.
12. Perletti G., Magri V., Wagenlehner F.M.E., Naber K.G. CXA-101. *Drugs Fut* 2010; 35(12):977-86.
13. Cubist Pharmaceuticals [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: http://www.cubist.com/news/133-cubist_presents_detailed_results_from_positive_phase_3_trials_of_ceftolozane_tazobactam_at_2014_european_congress_of_clinical_microbiology_and_infectious_diseases_eccmid.
14. Zhang S., Mortin L.I., Li Y., et al. *In vivo* efficacy of CB-027 against methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, and ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* infections in mice. Available from: http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2012/F/2012_F-846.htm.
15. Sutton L.D., Yu S., Yu A., et al. Mechanism-based cephalosporin inhibitors of metallo- and serine-carbapenemases. available from: http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2013/F/2013_F-1204.htm.
16. Morrissey I., Biek D., Janes R. ME1036, a novel carbapenem, with enhanced activity against clinical isolates causing bacteraemic community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(1):209-10.
17. Koga T., Masuda N., Kakuta M., Namba E., Sugihara C., Fukuoka T. Potent *in vitro* activity of tompenem (CS-023) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(8):2849-54.
18. Tomozawa T., Sugihara C., Kakuta M., Sugihara K., Koga T. *In vitro* postantibiotic effects of tompenem (CS-023) against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2010; 59(4):438-41.
19. Livermore D.M., Mushtaq S., Warner M. Activity of the anti-MRSA carbapenem razupenem (PTZ601) against *Enterobacteriaceae* with defined resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(2):330-5.
20. Rempex Pharmaceuticals [Internet]. c2011 [updated 2012 Sep 07; cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.rempexpharma.com/news/9-7-12>.
21. Livermore D.M., Mushtaq S. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate β -lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(8):1825-31.
22. The Medicines Company [Internet]. c2014 [updated 2014 Jan 13; cited 2014 May 16]. Available from: <http://ir.themedicinescompany.com/phoenix.zhtml?c=122204&p=irol-newsArticle&ID=1890146&highlight=>.
23. Basilea Pharmaceutica [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.basilea.com/Development/BAL30072>.
24. McPherson C.J., Aschenbrenner L.M., Lacey B.M., et al. Clinically relevant gram-negative resistance mechanisms have no effect on the efficacy of MC-1, a novel siderophore-conjugated monocarbam. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(12):6334-42.
25. Cole P, Vasiliou S. Highlights from the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). *Drugs Fut* 2010; 35(12):1045-67.
26. Novexel [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: http://www.novexel.com/page_page=NXL104.html.
27. Croasdell G., Font H. 52nd Annual Meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. *Drugs Fut* 2012; 37(11):807-11.
28. Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M., et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3; 364(5):422-31.
29. Cole P., Vasiliou S., Font H. Anti-infective innovations: highlights from the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). *Drugs Fut* 2009; 34(12):1005-28.
30. Rafie S., MacDougall C., James C.L. Cethromycin: a promising new ketolide antibiotic for respiratory infections. *Pharmacotherapy* 2010; 30(3):290-303.

31. Fernandes P., Pereira D., Jamieson B., Keedy K. Solithromycin. *Drugs Fut* 2011; 36(10):751-8.
32. Cempra [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.cempra.com/products/Solithromycin-cem-101>.
33. Enanta Pharmaceuticals [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.enanta.com/research/antibiotics/>.
34. Grossman T., Ronn M., Dunwoody N., Sutcliffe J. New antibacterial agents under investigation. TP-834, an isoindoline-containing pentacycline antibiotic, is orally bioavailable, metabolically stable and has low potential for drug-drug interactions. Available from: http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=142531&XNSPRACHE_ID=1&XNKONGRESS_ID=161&XNMASKEN_ID=900.
35. Tetrphase Pharmaceuticals [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://tphase.com/pipeline/eravacycline>.
36. Noel G.J., Draper M.P., Hait H., Tanaka S.K., Arbeit R.D. A randomized, evaluator-blind, phase 2 study comparing the safety and efficacy of omadacycline to those of linezolid for treatment of complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(11):5650-4.
37. Lamarche M.J., Bushell S., Whitehead L., et al. Antibacterial Lead-optimization of the GE2270 Class of Thiopeptides: Identification of Development Candidates LD1028 and LDK733. Available from: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=6ade17ce-9434-4320-a9d1-6397f5942ba2&cKey=d6e7ce75-6c41-430d-ac50-b0efc7f7e98a&mKey={93AEED6A-54D4-4EF6-99BD-A9B3CE9FACD9}>.
38. Citron D.M., Tyrrell K.L., Merriam C.V., Goldstein E.J.C.. Comparative *In vitro* activities of lff571 against *Clostridium difficile* and 630 other intestinal strains of aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(5): 2493-503.
39. Clinical Trials [Internet]. [updated 2013 Jun 5; cited 2014 May 16]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01232595>.
40. Mascio C.T., Mortin L.I., Howland K.T., et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of CB-183315, a novel lipopeptide antibiotic for treatment of *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(10):5023-30.
41. Cubist Pharmaceuticals [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.cubist.com/products/cdad>.
42. Clinical Trials [Internet]. [updated 2014 May 12; cited 2014 May 16]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01598311>.
43. Schneider T., Gries K., Josten M., et al. The lipopeptide antibiotic Friulimicin B inhibits cell wall biosynthesis through complex formation with bactoprenol phosphate. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(4):1610-8.
44. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. [updated 2013 Jun 24; cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm358209.htm>.
45. Damodaran S.E., Madhan S. Telavancin: A novel lipoglycopeptide antibiotic. *J Pharmacol Pharmacother* 2011; 2(2):135-7.
46. Zhanel G.G., Schweizer F., Karlowsky J.A.. Oritavancin: mechanism of action. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (Suppl 3):S214-9.
47. Dunbar L.M., Milata J., McClure T., Wasilewski M.M.; SIMPLIFI Study Team. Comparison of the efficacy and safety of oritavancin front-loaded dosing regimens to daily dosing: an analysis of the SIMPLIFI trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(7):3476-84.
48. Tice A. Oritavancin: a new opportunity for outpatient therapy of serious infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (Suppl 3):S239-43.
49. Durata Therapeutics [Internet]. c2014 [updated 2014 May 23; cited 2014 Jun 02]. Available from: <http://www.duratatherapeutics.com/news-media/press-releases/detail/774/fda-approves-durata-therapeutics-dalvancetm-for-the>.
50. Clinical Trials [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT01949103>.
51. Clinical Trials [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT01791049>.
52. Leuthner K.D., Vidailac C., Cheung C.M., Rybak M.J. *In vitro* activity of the new multivalent glycopeptide-cephalosporin antibiotic TD-1792 against vancomycin-nonsusceptible *Staphylococcus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(9):3799-803.
53. Blais J., Lewis S.R., Krause K.M., Benton B.M. Anti-staphylococcal activity of TD-1792, a multivalent glycopeptide-cephalosporin antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(3):1584-7.
54. Theravance [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.theravance.com/bacterial>.
55. Novacta [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.novactabio.com/careers.php>.
56. Nabriva Therapeutics [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.nabriva.com/programs/pipeline>.
57. Van Rensburg D.J.J., Perng R.-P., Mitha I.H., et al. Efficacy and safety of nemonoxacin versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (10):4098-106.
58. TaiGen Biotechnology Company [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.taigenbiotech.com.tw/Product/2-1>.
59. Remy J.M., Tow-Keogh C.A., McConnell T.S., Dalton DeVito J.M. Activity of delafloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resistance selection and characterization. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:2814-20.
60. Melinta Therapeutics [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.melinta.com/delafloxacin.php>.
61. Pucci M.J., Bush K. Investigational Antimicrobial Agents of 2013. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26(4):792-821.
62. Furiex Pharmaceuticals [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.furiex>.

- com/pipeline/discoverydevelopment-pipeline/fluoroquinolone.
63. Higuchi S., Kurosaka Y., Uoyama S., et al. Anti-multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* activity of DS-8587: *In vitro* activity and *in vivo* efficacy in a murine calf muscle infection model. *J Infection and Chemotherapy*. 2014 Nov; 20(5):312-6.
 64. Daiichi Sankyo [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.daiichisankyo.com/rd/pipeline>.
 65. Amano H., Aoi H., Sakata K., et al. *in vivo* Activity of KPI-10, a novel fluoroquinolone (FQ), in mouse systemic and local infection models caused by multidrug- and FQ-resistant pathogens. Available from: http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2012/F/2012_F-2055.htm
 66. Li G.Q., Bai X.G., Li C.R., et al. *In vivo* antibacterial activity of chinfloxacin, a new fluoroquinolone antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(4):955-61.
 67. Butler M.M., Shinabarger D.L., Citron D.M., et al. MBX-500, a hybrid antibiotic with *in vitro* and *in vivo* efficacy against toxigenic *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(9):4786-92.
 68. Schaadt R., Sweeney D., Shinabarger D., Zurenko G. *In vitro* activity of TR-700, the active ingredient of the antibacterial prodrug TR-701, a novel oxazolidinone antibacterial agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(8):3236-9.
 69. Prokocimer P., De Anda C., Fang E., Mehra P., Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 2013; 309(6):559-69.
 70. Cubist Pharmaceuticals [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.cubist.com/products>.
 71. Alfenaar J.W.C., van der Laan T., Simons S., et al. Susceptibility of clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates to a potentially less toxic derivate of linezolid, PNU 100480. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(3):1287-9.
 72. Melinta Therapeutics [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: http://www.melinta.com/our_pipeline.php.
 73. Jeong J.-W., Jung S.-J., Lee H.-H., et al. *In vitro* and *in vivo* activities of LCB01-0371, a new oxazolidinone. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(12):5359-62.
 74. Clinical Trials [Internet]. [updated 2013 Apr 24; cited 2014 May 16]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01842516>.
 75. Baldoni D., Gutierrez M., Timmer W., Dingemans J. Cadazolid, a novel antibiotic with potent activity against *Clostridium difficile*: safety, tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects following single and multiple oral doses. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(3):706-14.
 76. Clinical Trials [Internet]. [updated 2014 May 09; cited 2014 May 16]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01983683>.
 77. Lin L., Tana B., Pantapalangkoora P., et al. Inhibition of LpxC protects mice from resistant *Acinetobacter baumannii* by modulating inflammation and enhancing phagocytosis. *mBio* 3(5):e00312-12. doi:10.1128/mBio.00312-12.
 78. Pathania R., Zlitni S., Barker C., et al. Chemical genomics in *Escherichia coli* identifies an inhibitor of bacterial lipoprotein targeting. *Nat Chem Biol* 2009; 5(11):849-56.
 79. Barker C.A., Allison S.E., Zlitni S., et al. Degradation of MAC13243 and studies of the interaction of resulting thiourea compounds with the lipoprotein targeting chaperone LolA. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23(8):2426-31.
 80. Lock R.L., Harry E.J. Cell-division inhibitors: new insights for future antibiotics. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008; (7):324-38.
 81. Mahajan G., Thomas B., Parab R., et al. *In vitro* and *in vivo* activities of antibiotic PM181104. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(11):5315-9.
 82. M Pharma [Internet]. c2014 [updated 2011 Jan 10; cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.lgmpharma.com/blog/ramoplanin-protecting-patients-against-cdad-attacks-in-hospitals/#sthash.po5IIspH.dpuf>.
 83. Nanotherapeutics [Internet]. c2013 [cited 2014 May 16]. Available from: http://www.nanotherapeutics.com/?q=products_ramoplanin.
 84. Phillips J.W., Goetz M.A., Smith S.K., et al. Discovery of kibdelomycin, a potent new class of bacterial type II topoisomerase inhibitor by chemical-genetic profiling in *Staphylococcus aureus*. *Chem Biol* 2011; 18(8):955-65.
 85. Miesel L., Hecht D.W., Osmolski J.R., et al. Kibdelomycin is a potent and selective agent against toxigenic *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(4):2387-92.
 86. Karlowsky J.A., Kaplan N., Hafkin B., Hoban D.J., Zhanel G.G. AFN-1252, a FabI inhibitor, demonstrates a *Staphylococcus*-specific spectrum of activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(8):3544-8.
 87. Escaich S., Prouvensier L., Saccomani M., et al. The MUT056399 inhibitor of FabI is a new antistaphylococcal compound. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(10):4692-7.
 88. Ro S., Overcash J., Green S., Cho J. Phase 2a Study of CG400549 for the Treatment of ABSSSI Caused by MRSA. Available from: http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2013/late/2013_L-206b.htm.
 89. Zhang W., Li Y., Qian G., Wang Y., Chen H., Li Y.Z., et al. Identification and characterization of the anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* WAP-8294A2 biosynthetic gene cluster from *Lysobacter enzymogenes* OH11. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(12):5581-9.
 90. McClure N.S., Day T. Slowing evolution is more effective than enhancing drug development for managing resistance [Internet]. [updated 2013 Jul 10; cited 2014 May 16]. Available from: <http://arxiv.org/abs/1304.7715>.