

Izabela Karpiuk¹, Stefan Tyski^{1,2}

POSZUKIWANIE NOWYCH PREPARATÓW DO TERAPII PRZECIWBAKTERYJNEJ III. NOWE CHEMIOTERAPEUTYKI PRZECIWBAKTERYJNE Z GRUPY CHINOLONÓW W BADANIACH KLINICZNYCH

¹ Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii, Narodowy Instytut Leków, Warszawa

² Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

STRESZCZENIE

Istnieje nieustanna potrzeba poszukiwania nowych związków skutecznych w leczeniu zakażeń powodowanych zwłaszcza przez bakterie wielolekooporne. Niniejsza praca stanowi III część cyklu związanego z poszukiwaniem leków do terapii przeciwbakteryjnej i omawia chemioterapeutyki należące do grupy chinolonów oraz związki charakteryzujące się hybrydową budową złożoną z cząsteczki chinolonu i innej molekuly.

Artykuł przedstawia 11 nowych substancji znajdujących się na etapie badań klinicznych. Trzy z nich należą do grupy chinolonów niefluorowanych (nemonoksacyna, ozenoksacyna i KRP-AM1977X), natomiast sześć stanowią chinolony posiadające atom fluoru przy węglu w pozycji 6 pierścienia chinoliny (zabofloksacyna, finafloksacyna, delafloksacyna, JNJ-Q2, WCK771 oraz KPI-10). Pozostałe dwa związki wyróżniają się hybrydową strukturą złożoną z cząsteczki chinolonu i innego związku (kadazolid i CBR-2092). Istnieje szansa, że omówione związki w niedalekiej przyszłości poszerzą arsenal leków przeciwbakteryjnych stanowiąc alternatywę dla dotychczas dostępnych produktów leczniczych.

Słowa kluczowe: nowe antybiotyki, chinolony, fluorochinolony

Niniejsza praca jest kontynuacją cyklu „Poszukiwanie nowych preparatów do terapii przeciwbakteryjnej” omawiającą nowe związki wprowadzone do lecznictwa chorób bakteryjnych w XXI wieku oraz będące na etapie badań klinicznych. W I części omówiono nowe antybiotyki i chemioterapeutyki, które zostały dopuszczone do obrotu (1), II część cyklu ukazuje związki z grupy antybiotyków β-laktamowych i inhibitorów β-laktamaz znajdujące się na etapie badań klinicznych (2). W niniejszej części przedstawiono: nowe chemioterapeutyki z grupy chinolonów niefluorowanych, fluorochinolonów oraz związki hybrydowe posiadające w swojej strukturze cząsteczkę chinolonu. Wszystkie opisane w tej części związki znajdują się aktualnie na etapie badań klinicznych.

CHEMIOTERAPEUTYKI Z GRUPY CHINOLONÓW

Od przypadkowego wynalezienia kwasu nalidyk-sowego, ubocznego produktu syntezy leku przeciwma-

larycznego – chlorochiny i jednocześnie pierwszego przedstawiciela grupy chinolonów minęło ponad pół wieku (3). W tym czasie zsyntetyzowano dziesiątki tysięcy innych substancji należących do tej grupy, spośród których największą skuteczność przeciwbakteryjną wykazują związki posiadające fluor w pozycji C-6. Ta modyfikacja przyczyniła się do podziału chinolonów na cztery generacje, z których pierwsza skupia związki niefluorowane oraz jedyny fluorochinolon – flumechinę mającą zastosowanie w weterynarii, natomiast kolejne trzy generacje łączy obecność fluoru, a różnicuje spektrum aktywności przeciwbakteryjnej. Chinolony II generacji cechują się zwiększoną aktywnością wobec bakterii Gram-ujemnych i patogenów atypowych (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* oraz Chlamydii). Są także skuteczne wobec szczepów *Pseudomonas aeruginosa* i *Mycobacterium tuberculosis*. III generacja fluorochinolonów znalazła zastosowanie w leczeniu zakażeń powodowanych przez bakterie Gram-dodatnie, głównie paciorkowce i gronkowce, zazwyczaj odporne na II generację fluorochinolonów.

III generację cechuje także większa skuteczność wobec patogenów atypowych. Fluorochinolony IV generacji wyróżniają się zwiększoną aktywnością wobec patogenów beztlenowych i atypowych, a także bakterii Gram-dodatnich (3). Swoją skuteczność chinolony zawdzięczają między innymi obecności grup: karboksylowej w pozycji C-3 i karbonylowej w pozycji C-4, które są niezbędne do transportu cząsteczki do wnętrza komórki bakterii, a także do przyłączenia jej do kompleksu enzym – DNA.

Chinolony są jedyną grupą związków bakteriobójczych, których mechanizm działania polega na bezpośrednim zahamowaniu syntezy bakteryjnego DNA. Odbywa się to w wyniku inhibicji dwóch enzymów bakteryjnych: gyrazy DNA odpowiedzialnej za ujemne superhelikalne skręty nici DNA oraz topoizomerazy IV rozdzielającej siostrzane nici łańcucha nukleotydowego (4). Stworzenie nieodwracalnego kompleksu enzym – DNA z chemioterapeutyką powoduje blokadę procesu replikacji i szybką śmierć komórki. Mimo istnienia dwóch punktów uchwytu, większość chinolonów wykazuje powinowactwo tylko do jednego z tych enzymów. Istotne jest, że ostatnio zsyntetyzowane fluorochinolony (gemifloksacyna i sytafloksacyna) wiążą się do obu enzymów, co znacznie utrudnia narastanie oporności.

Wyróżniono kilka podstawowych mechanizmów oporności bakterii na chemioterapeutyki z grupy chinolonów: i) mutacje genów kodujących enzymy, w wyniku, czego dochodzi do utraty powinowactwa cząsteczki chinolonu do punktu uchwytu; ii) obecność systemów pomp błonowych czynnie wypompowujących związek z komórki (mechanizm efflux) (5), które mogą uaktywniać się na skutek kontaktu nie tylko z chinolonem, ale także ze związkami lipofilnymi (np. węglowodory ropy naftowej), co wskazuje na znaczny udział skażenia środowiska w rozwoju tego rodzaju oporności; iii) modyfikacja przepuszczalności błony zewnętrznej u bakterii Gram-ujemnych poprzez zamknięcie kanałów porynowych.

Fluorochinolony III i IV generacji stanowią skuteczną opcję terapeutyczną, dzięki szerokiemu spektrum działania przeciwbakteryjnego, korzystnej farmakokinetyce i dużej liczbie aprobowanych wskazań terapeutycznych. Mimo to, należy podkreślić, że tylko w wyjątkowych sytuacjach klinicznych stosuje się je jako leki pierwszego rzutu (4,6). Na ogół chinolony stanowią alternatywę, po którą należy sięgnąć, gdy zastosowana terapia jest nieskuteczna lub użycie leków pierwszego rzutu jest niemożliwe lub niewskazane.

Źródłem informacji dotyczących poszczególnych faz badań klinicznych przedstawionych poniżej związków były przede wszystkim oficjalne rejestry i baza danych o badaniach klinicznych (7).

NOWE ZWIĄZKI Z GRUPY CHINOLONÓW NIEFLUOROWANYCH

W ciągu ostatnich 10 lat do leczenia wprowadzono jeden chinolon niefluorowany: garenoksacynę (Japonia – 2007 r.). Na etapie badań klinicznych znajdują się natomiast trzy nowe związki: nemonoksacyna, ozenoksacyna oraz KRP-AM1977X.

Nemonoksacyna (TG-873870) wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej wobec bakterii Gram-dodatnich z uwzględnieniem szczepów *Streptococcus pneumoniae* opornych na penicylinę (PRSP, *penicillin-resistant S. pneumoniae*) i aktualnie dostępne chinolony, *Staphylococcus aureus* opornych na zarejestrowane chinolony oraz metycylinę (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*), a także enterokoków opornych na wankomycynę (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*). Wartość minimalnego stężenia hamującego wzrost 90% szczepów (MIC₉₀, *Minimal Inhibitory Concentration*) wynosi 2 µg/mL wobec średnioopornych i opornych na wankomycynę szczepów *S. aureus* (8). Nemonoksacyna jest także skuteczna wobec patogenów z rodzaju *Nocardia* (9). Aktywność przeciwbakteryjna tego związku wobec Gram-ujemnych pałeczek jest porównywalna do lewofloksacyny i moksyfloksacyny. Zaletą nemonoksacyny jest obniżona podatność na rozwój oporności w odniesieniu do innych fluorochinolonów, ponieważ wymaga jednoczesnej mutacji nie dwóch, lecz trzech różnych genów bakteryjnych: *gyrA*, *gyrB* i *parC*. Chińska firma TaiGen Biotechnology Co. Ltd. ukończyła II etap badań klinicznych nad bezpieczeństwem i skutecznością tego chemioterapeutyku w leczeniu zakażeń stopy cukrzycowej. Aktualnie trwa III etap badań klinicznych nad zastosowaniem nemonoksacyny w terapii pozaszpitalnego zapalenia płuc (CAP, *community-acquired pneumonia*). Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że nemonoksacyna (w dawkach 500 mg oraz 750 mg) podawana doustnie, raz na dobę wykazuje profil bezpieczeństwa i skuteczność porównywalne do lewofloksacyny (w dawce 500 mg) w leczeniu CAP.

Ozenoksacyna (T-3912) jest chemioterapeutyką posiadającą aktywność przeciwbakteryjną wobec izolatów *S. aureus* wrażliwych i opornych na metycylinę oraz ofloksacynę, *Staphylococcus epidermidis*, włącznie ze szczepami opornymi na ofloksacynę, PRSP oraz *Propionibacterium acnes*. Wartości MIC₉₀ ozenoksacyny wobec tych patogenów są od 4 do 16 000 razy niższe w porównaniu do innych fluorochinolonów, takich jak: nadifloksacyna, ofloksacyna, lewofloksacyna oraz antybiotyków: klindamycyna, erytromycyna i gentamycyna (10). Według autorów ozenoksacyna jest skutecznym chinolonem do stosowania miejscowego, który może znaleźć zastosowanie w leczeniu zakażeń

skóry i tkanki podskórnej, a dzięki swojej aktywności znacznie skrócić czas podawania leku (10). Co istotne, mechanizm działania tego chemioterapeutyku wykorzystuje powinowactwo związku do obu enzymów: gyrazy DNA i topoizomerazy IV, jednocześnie. Firma Ferrer Internacional S.A. prowadzi III etap badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem ozenoksacyny w postaci 1% kremu w leczeniu niepęcherzowego i pęcherzowego liszajca. Rezultaty II etapu badań ujawniły skuteczność, bezpieczeństwo i dobrą tolerancję leku u pacjentów z wtórnie zakażonymi zmianami urazowymi. Dodatkowo nie zaobserwowano u nich odczynów fotoalergicznym i fototoksycznym, ani potencjalnych uczuleń.

Związek KRP-AM1977X jest słabo poznaną substancją posiadającą wysoką skuteczność wobec bakterii Gram-dodatnich włączając szczepy MRSA. Firma Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd. prowadzi w Japonii I etap badań klinicznych nad zastosowaniem tego związku w podaniu doustnym. Warto wspomnieć, że KRP-AM1977Y jest akronimem określającym parenteralną postać preparatu, który oczekuje na wprowadzenie do I etapu badań klinicznych (11).

NOWE ZWIĄZKI Z GRUPY FLUROCHINOLONÓW

W ostatnich latach wśród chemioterapeutyków z grupy fluorochinolonów siedem związków otrzymało zgodę na dopuszczenie do obrotu: balofloksacyna (Korea – 2001 r.), pazufloksacyna (Japonia – 2002 r.), gemifloksacyna (FDA – 2003 r.) tosufofloksacyna (Japonia – 2006 r.), sytafloksacyna (Japonia – 2008 r.), antofloksacyna (Chiny – 2009 r.) oraz bezyfloksacyna (FDA – 2009 r.) (1). Obecnie, w trakcie badań klinicznych znajduje się sześć następujących substancji: zabofloksacyna, finaflaksacyna, delafloksacyna, JNJ-Q2, WCK771 oraz KPI-10.

Aktywność przeciwbakteryjna zabofloksacyny (DW-224a, PB-101) wobec Gram-dodatnich szczepów włącznie z MRSA, opornych na metycylinę koagulazoujemnych gronkowców, *Streptococcus pyogenes*, a także *Enterococcus faecalis* jest wyższa w porównaniu do cyprofloksacyny, moksyfloksacyny oraz gemifloksacyny. Należy podkreślić szczególną skuteczność zabofloksacyny wobec *S. pneumoniae* najczęściej izolowanych od chorych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc (16 razy większą od cyprofloksacyny i moksyfloksacyny). Choć aktywność zabofloksacyny wobec drobnoustrojów z rodziny *Enterobacteriaceae* jest nieco niższa od pozostałych fluorochinolonów, to zachowuje ona jednak bardzo dobrą skuteczność wobec Gram-ujemnych patogenów dróg oddechowych *Haemophilus influenzae* oraz *Moraxella catarrhalis* ($MIC_{90} = 0,008 \mu\text{g/mL}$ oraz $0,03$

$\mu\text{g/mL}$) (12). Wartość minimalnego stężenia zabofloksacyny hamującego wzrost 50% szczepów (MIC_{50}) wynosi $0,016 \mu\text{g/mL}$ wobec *Neisseria gonorrhoeae* i jest wartością porównywalną do azytromycyny, ale 8 razy niższą w odniesieniu do cyprofloksacyny. Dodatkowo dzięki podwójnemu mechanizmowi wiązania cząsteczki zabofloksacyny z kompleksem enzym – DNA znacznie spada ryzyko wykształcenia oporności bakterii. Badania nad bezpieczeństwem stosowania związku DW-224a nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ sercowo-naczyniowy oraz układ oddechowy z wyjątkiem możliwego wpływu na wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym (13). Firma Dong Wha Pharmaceutical Co. Ltd. prowadzi III etap badań klinicznych nad oceną bezpieczeństwa i skuteczności zabofloksacyny (w dawce 400 mg) po wielokrotnym podaniu doustnym u pacjentów z ostrym bakteryjnym zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Niestety, II etap badań klinicznych kierowanych przez IASO Pharma Inc., dotyczących zastosowania tej substancji w terapii pozaszpitalnego zapalenia płuc o umiarkowanym nasileniu został zawieszony ze względów finansowych.

Cechą odróżniającą finaflaksacynę (BAY35-3377) od pozostałych fluorochinolonów jest 4-8-krotny wzrost aktywności przeciwbakteryjnej w pH 6,0 w porównaniu do pH 7,4. Finaflaksacyna wykazuje optymalną skuteczność w kwaśnym środowisku w zakresie pH 5,0-6,0. Wartości MIC w tym zakresie pH są 8-16 razy niższe wobec szczepów *Escherichia coli* oraz *Klebsiella pneumoniae*, 4-8 razy niższe wobec *S. aureus*, włącznie z MRSA oraz 2-4 razy niższe wobec *Pseudomonas aeruginosa*, w porównaniu do cyprofloksacyny i lewofloksacyny (14). Finaflaksacyna powoduje także skuteczną eradykację szczepów *Helicobacter pylori*. Unikutowa aktywność tego związku w niskim pH może przyczynić się do zastosowania go w leczeniu ognisk chorobowych zlokalizowanych w obrębie dróg moczowych, błony śluzowej żołądka czy skóry. Należy wspomnieć, że skuteczność finaflaksacyny jest także wysoka wobec wrażliwych i opornych na cyprofloksacynę szczepów *Acinetobacter baumannii* wywołujących zakażenia oportunistyczne u hospitalizowanych chorych, zwłaszcza u pacjentów poddawanych intensywnej terapii (15). Co istotne, w badaniach profilu bezpieczeństwa tego związku nie zaobserwowano działań niepożądanych uznanych za typowe dla fluorochinolonów, takich jak: zmiany w zapisie elektrokardiograficznym, neurotoksyczność czy hipoglikemia. W 2009 r. firma MerLion Pharmaceuticals GmbH ukończyła z sukcesem dwa projekty badawcze będące na II etapie badań klinicznych. Pierwszy z nich dotyczył zastosowania finaflaksacyny (400 mg) wraz z amoksycyliną (1000 mg) lub esomeprazolem (40 mg) w leczeniu zakażeń o etiologii *H. pylori*, natomiast drugi

projekt obejmował ocenę skuteczności finafloksacyny (300 mg) w terapii niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych w leczeniu trzydniowym.

Delafloksacyna (RX-3341, ABT-492) to chemioterapeutyk wysoce skuteczny wobec bakterii Gram-dodatnich, cechujący się anionowym charakterem cząsteczki. Dzięki tej właściwości, zbliżonej do finafloksacyny, może być z sukcesem stosowany w zwalczaniu szczepu *S. aureus*. Wykazuje dobrą tolerancję w kwaśnym środowisku o pH 5,0-5,5 (16). Spektrum aktywności przeciwbakteryjnej delafloksacyny obejmuje izolaty *S. aureus* wrażliwe i odporne na metycylinę; wartości MIC₉₀ wynoszą odpowiednio 0,008 µg/mL i 0,5 µg/mL, co powoduje, że jest ona jednym z najskuteczniejszych fluorochinolonów spośród dotychczas zarejestrowanych. Ponadto, badania *in vitro* wskazują, że delafloksacyna jest od 2 do 128 razy skuteczniejsza wobec opornych na lewofloksacynę szczepów *S. pneumoniae* i *S. epidermidis* oraz od 4 do 16 razy skuteczniejsza wobec opornych na cyprofloksacynę izolatów *E. coli* i *K. pneumoniae*, w porównaniu do moksyfloksacyny i gemifloksacyny oraz wycofanych z powodu toksyczności: trowafloksacyny i gatyfloksacyny. Delafloksacyna nie wykazuje jednak aktywności przeciwbakteryjnej wobec wrażliwych i opornych na zarejestrowane chinolony patogenów: *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* oraz z rodzaju *Acinetobacter* (17). Rib-X Pharmaceuticals, Inc. ukończył w listopadzie 2011 r. II etap badań klinicznych nad zastosowaniem tego związku w leczeniu ostrego bakteryjnego zakażenia skóry i tkanki podskórnej (ABSSSI, *acute bacterial skin and skin-structure infection*).

Związek **JNJ-Q2** (JNJ-32729463), podobnie jak niektóre pozostałe fluorochinolony, posiada aktywność bakteriobójczą wobec szerokiego spektrum bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Wartości MIC₅₀ wobec szczepów *S. aureus* wrażliwych na metycylinę wynoszą 0,008 µg/mL, natomiast wobec MRSA – 0,12 µg/mL. Patogeny wyizolowano od pacjentów z ABSSSI. Związek JNJ-Q2 wykazuje większą aktywność od moksyfloksacyny (16 razy), lewofloksacyny i cyprofloksacyny (co najmniej 128 razy) wobec *S. pneumoniae*. W przypadku bakterii Gram-ujemnych, wartości MIC₅₀ związku JNJ-Q2 wynoszą 0,004 µg/mL wobec *H. influenzae*, 0,015 µg/mL wobec *M. catarrhalis* (18) oraz 0,03 µg/mL wobec *N. gonorrhoeae* (19). Jeśli chodzi o mechanizm działania, związek JNJ-Q2 także posiada powinowactwo do obu enzymów jednocześnie, ponadto badania przedkliniczne ujawniły, że nie jest usuwany z komórki przy użyciu systemu efflux. W styczniu 2011 r. został ukończony II etap badań klinicznych nad bezpieczeństwem, skutecznością i tolerancją związku JNJ-32729463 (250 mg) w porównaniu z linezolidem w leczeniu chorych z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanki podskórnej. Jednakże, II etap badań klinicznych

dotyczących zastosowania tego związku w leczeniu pacjentów wymagających hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc został zawieszony. Jako oficjalną przyczynę podano ukończenie rekrutacji bez wystarczającej liczby uczestników, co jak podkreśla podmiot odpowiedzialny, nie ma wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność produktu. Oba projekty dotyczyły doustnej postaci leku i były prowadzone przez firmę Furiex Pharmaceuticals, Inc.

Związek **WCK771** cechuje się lepszą od zarejestrowanych na rynku fluorochinolonów, skutecznością wobec opornych na metycylinę i wankomycynę szczepów *S. aureus*, gronkowców opornych na aktualnie dostępne chinolony oraz bakterii beztlenowych. Wartości MIC_{50/90} wynoszą odpowiednio 0,03 µg/mL i 1 µg/mL wobec szpitalnych i pozaszpitalnych izolatów *S. aureus* (20). Ponadto, związek WCK771 wykazuje zbliżoną do lewofloksacyny aktywność przeciwbakteryjną *in vitro* i *in vivo* wobec *S. pneumoniae* wrażliwych na zarejestrowane chinolony (21). Strukturalnie, związek WCK771 występuje w postaci uwodnionej soli kwasu 2-amino-5-guanidynopentanowego (argininy) i izomeru optycznego *S* nadifloksacyny. Ze względu na to, że konfiguracja *S* jest przede wszystkim odpowiedzialna za aktywność przeciwbakteryjną, związek ten jest od 2 do 4 razy skuteczniejszy w porównaniu do racemicznej mieszaniny form nadifloksacyny. Substancja WCK771 w formie parenteralnej ukończyła II etap badań klinicznych dotyczących leczenia zakażeń o etiologii MRSA kierowanych przez firmę Wockhardt Ltd. Z kolei, związek określany akronimem WCK2349 stanowi doustną postać tej substancji, która także zakończyła II etap badań klinicznych w terapii tych samych schorzeń (22). Oba projekty były prowadzone w Indiach.

Związek **KPI-10** (WQ-3813) znajduje się w najwcześniejszym stadium badań klinicznych spośród pozostałych fluorochinolonów: etapie I badań prowadzonych przez firmę Kalidex Pharmaceuticals. Podobnie jak poprzednicy, związek KPI-10 wykazuje aktywność przeciwbakteryjną wobec szerokiego spektrum bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych z uwzględnieniem szczepów opornych na aktualnie dostępne chemioterapeutyki z tej grupy. Na podstawie analizy wartości MIC₉₀ zaobserwowano, że związek jest kilkakrotnie skuteczniejszy wobec wrażliwych i lekoopornych patogenów *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* i *E. faecalis*, ale z pominięciem *E. faecium*, w porównaniu do lewofloksacyny, cyprofloksacyny, moksyfloksacyny i gatyfloksacyny (23). Wykazano także bardzo dobrą skuteczność substancji KPI-10 wobec szczepów *N. gonorrhoeae* opornych na cyprofloksacynę i penicylinę (wartości MIC_{50/90} = 0,06/0,12 µg/mL).

Firma Kalidex Pharmaceuticals informuje o doskonałym profilu bezpieczeństwa, korzystnej farmakokine-

tyce, a także skuteczności związku KPI-10 w badaniach *in vivo*.

PRZECIWBAKTERYJNE ZWIĄZKI O CHARAKTERZE HYBRYD ZAWIERAJĄCE W SWOJEJ STRUKTURZE CHINOLONY

Jednym z ostatnich osiągnięć naukowców w walce z lekoopornymi bakteriami jest rozwój hybrydowych chemioterapeutyków, które składają się z dwóch związków o odmiennym mechanizmie działania, połączonych ze sobą.

Kadazolid (ACT-179811) jest hybrydą złożoną z dwóch farmakoforów, z grupy oksazolidynonów i chinolonów. Kluczowym elementem w kombinacji tych dwóch farmakoforów było zapewnienie właściwego połączenia tych struktur, w celu otrzymania optymalnego działania przeciwbakteryjnego (24). W październiku 2012 r. firma Actelion Ltd. ukończyła II etap badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem kadazolidu w terapii biegunek o etiologii *Clostridium difficile*. Rezultaty badań potwierdziły dobrą tolerancję leku przyjmowanego w postaci doustnej dwa razy na dobę, a także jego skuteczność i bezpieczeństwo.

Związek CBR-2092 jest hybrydą składającą się z dwóch farmakoforów, z grupy ryfamycyn i chinolonów. Posiada aktywność przeciwbakteryjną ryfampicyny na skutek inhibicji polimerazy RNA, a także wykazuje powinowactwo do gyrazy DNA i topoisomerazy IV, dzięki czemu jest skuteczny wobec szczepów opornych na ryfampicynę. Związek CBR-2092 niestety nie wykazuje aktywności wobec patogenów opornych na aktualnie dostępne chinolony, a także wobec bakterii Gram-ujemnych (25). W oparciu o badania *in vivo*, firma 2M BioTech L.P. prowadzi I etap badań klinicznych nad zastosowaniem tej hybrydy w leczeniu utrzymujących się zakażeń gronkowcowych. Prawdopodobną przyczyną braku aktywności przeciwbakteryjnej związków hybrydowych wobec bakterii Gram-ujemnych jest ich zmniejszona możliwość przechodzenia przez błonę zewnętrzną, wynikająca z wielkości cząsteczki. Niemniej jednak niewątpliwą zaletą związków hybrydowych jest niezwykle trudne dla drobnoustrojów indukowanie mutacji wobec tych substancji, co stanowi szansę na zatrzymanie niebezpiecznego trendu zwiększającej się lekooporności.

PODSUMOWANIE

Chemioterapeutyki z grupy chinolonów zajmują istotną pozycję wśród leków przeciwbakteryjnych w terapii umiarkowanych i ciężkich zakażeń powodowanych głównie przez bakterie Gram-ujemne. W niektórych schorzeniach, takich jak: odmiedniczkowe zapalenie nerek, rzeżączka czy zakażenia o etiologii *P. aeruginosa*, chinolony stanowią leki z wyboru, niejednokrotnie zastępując terapię cefalosporynami czy aminoglikozydami. Nie ulega wątpliwości, że jest to najintensywniej rozwijająca się klasa związków przeciwbakteryjnych, spośród których aż dziesięć znajduje się na etapie badań klinicznych, a osiem zostało wprowadzonych do leczenia w ciągu ostatnich 11 lat.

Spśród tak licznej grupy substancji czynnych – kandydatów na produkty lecznicze warto podkreślić nemonoksacynę, której powinowactwo do trzech punktów uchwytu różnych enzymów bakteryjnych jest źródłem obniżonej podatności na wytwarzanie oporności, a także finafloksacynę i delafloksacynę – fluorochinolony wykazujące wysoką skuteczność przeciwbakteryjną w niskim zakresie pH, dzięki czemu mogą być z powodzeniem stosowane w zakażeniach zlokalizowanych w obrębie dróg moczowych, błony śluzowej żołądka oraz skóry.

Niezwykle trudno jest odnaleźć istotne cechy wyróżniające związki pretendujące do wejścia na rynek jako produkty lecznicze, ponieważ są one najczęściej na wczesnym etapie badań klinicznych. Co więcej, firmy farmaceutyczne sponsorujące badania wskazują jedynie na szereg zalet tych związków, a dostępność publikacji naukowych umożliwiająca weryfikację tych informacji jest niejednokrotnie ograniczona. Niemniej jednak, związki te są szansą na zahamowanie oporności i niewątpliwie nadzieją na sukces w walce z patogenami wielolekoopornymi. Pozostaje oczekiwać także, że rozwój badań w obszarze poszukiwania skutecznych związków hybrydowych również przyniesie pomyślne rezultaty.

Otrzymano: 6.02.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 20.04.2013 r.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Stefan Tyski
Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii
Narodowy Instytut Leków
ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa
tel./fax: +48 22 851 52 15
e-mail: s.tyski@nil.gov.pl