

---

## NEW ANTIMICROBIALS IN THE CURRENT PIPELINE ACTIVE AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA

**Rozalina Yordanova**

Medical College, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria, [rozalina.yordanova@trakia-uni.bg](mailto:rozalina.yordanova@trakia-uni.bg)

**Plamena Gateva**

Medical College, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria, [plamena.gateva.21@trakia-uni.bg](mailto:plamena.gateva.21@trakia-uni.bg)

**Nevena Nedeva**

Medical College, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria, [nevena.andreeva.21@trakia-uni.bg](mailto:nevena.andreeva.21@trakia-uni.bg)

**Abstract:** For seven decades, humanity has benefited from the availability of antibiotics to treat bacterial infections.

However, the overuse of antibiotics puts pressure on bacteria to develop resistance to these drugs, leading to the emergence of untreatable "superbugs". Over the past few decades, antibiotic resistance in particular, multidrug resistance has risen to dangerously high levels worldwide and is becoming a critical global health issue. Nevertheless, the development of new antibacterial treatments does not seem to be adequate to address the growing threat of antibiotic resistance. Purpose: To review the new antimicrobials in the current pipeline active against multidrug-resistant bacteria. Methodology: systematic review and analysis of scientific literature. Results: Show a summary of the reviewed antibiotics in the pipeline and their spectrum of activities. Conclusions: Multidrug-resistant bacteria are a serious threat to public health, an outstanding challenge for therapeutic models. Further research, development and validation of rapid and reliable diagnostic techniques to identify resistance patterns are urgently needed to select best approaches and practices for the prevention and control of MDR infections. To ensure that the supply of new antibiotics keeps pace with these evolving pathogens, it is necessary to have a robust pipeline of new drugs—as well as innovative pathways to bring this medicine to the patients who need it most.

**Keywords:** new antimicrobials, antibiotic resistance, multidrug-resistant bacteria

## НОВИ АНТИМИКРОБНИ СРЕДСТВА В ПРОЦЕС НА РАЗРАБОТКА С АКТИВНОСТ СРЕЩУ МНОЖЕСТВЕНО РЕЗИСТЕНТНИ БАКТЕРИИ

**Розалина Йорданова**

Медицински колеж, Тракийски университет, Стара Загора, България,

[rozalina.yordanova@trakia-uni.bg](mailto:rozalina.yordanova@trakia-uni.bg)

**Пламена Гатева**

Медицински колеж, Тракийски университет, Стара Загора, България,

[plamena.gateva.21@trakia-uni.bg](mailto:plamena.gateva.21@trakia-uni.bg)

**Невена Недева**

Медицински колеж, Тракийски университет, Стара Загора, България,

[nevena.nedeva.21@trakia-uni.bg](mailto:nevena.nedeva.21@trakia-uni.bg)

**Резюме:** В продължение на седем десетилетия човечеството се възползва от наличието на антибиотици за лечение на бактериални инфекции. Прекомерната им и неразумна употреба обаче, оказва натиск върху бактериите да развият устойчивост срещу тези лекарствени средства, което е предпоставка за появата на нелечими „супербактерии“. През последните няколко десетилетия, антибиотичната резистентност, в частност множествената лекарствена резистентност, се повишава до опасно високи нива в световен мащаб и се превръща в глобална заплаха за общественото здраве. Разработването на нови антибактериални лечения обаче, не отговаря на нуждите за справяне с настоящия проблем. Цел: Да се прегледат новите антимикробни средства, активни срещу множествено резистентни бактерии. Методология: систематичен преглед и анализ на научна литература. Резултати: Показват резюме на прегледаните антибиотици в процес на разработка и одобрените такива, както и техния спектър на действие. Заключение: Множествено резистентните бактерии са изключително сериозна заплаха за общественото здраве в глобален мащаб. Традиционните антибактериални агенти в процес на разработване все още са недостатъчни за адекватно справяне с огромната заплаха, породена от антимикробната устойчивост.

**Ключови думи:** нови антимикробни средства, антибиотична резистентност, множествено резистентни бактерии

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Десетилетия наред човечеството се възползва от действието на антибиотиците при лечение на бактериални инфекции. Прекомерната им и неразумна употреба обаче, предразполага към развитие и проява на различни механизми на устойчивост срещу тези лекарствени средства от страна на бактериите. Това от своя страна се свързва с поява и разпространение на т.нар. „superbugs“ - бактерии, вируси и паразити, при които възможностите за лечение са изключително ограничени и които са предпоставка за повишена заболяемост, повишени разходи за здравеопазване, удължен болничен престой и в нередки случаи висок леталитет (1, 3, 7). През последните няколко години, антибиотичната резистентност, в частност множествената лекарствена резистентност се повишава до опасно високи нива в световен мащаб и се превръща в глобална заплаха за общественото здраве (9). Нечувствителността или резистентността на даден микроорганизъм към прилаганите поне три и повече структурно несвързани антимикробни средства, които имат различна мишена на действие, въпреки по-ранна чувствителност към тях, се дефинира като множествена лекарствена резистентност (MDR) (4, 6). MDR патогените са широко разпространени, предимно в болнична среда, но не малка част от тях причиняват и придобити в обществото инфекции. В общите глобални усилия за преодоляване на антимикробната лекарствена резистентност, се включва и Световната Здравна Организация (СЗО). През 2017 г., в опит да насочи и насърчи научноизследователската дейност в посока откриване и въвеждане в употреба на нови молекули антибиотици, е изготвен списък с 12 „приоритетни патогени“, устойчиви към множество антибиотици, които представляват най-голямата заплаха за човешкото здраве, причинявайки тежки, често с фатален край инфекции. Към тази група микроорганизми се отнасят метицилин-резистентните *Staphylococcus aureus*, ванкомицин-резистентните ентерококи, пеницилин-резистентните *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, устойчиви към цефалоспорини, множествено резистентните *Mycobacterium tuberculosis*, карбапенем-резистентните представители на семейство *Enterobacterales* (2). Съществуват редица механизми на устойчивост към антибактериални средства при микроорганизмите - променени мишени на антимикробните лекарствени средства, намален инфлукс или увеличен ефлукс на антибиотика, обмен на гени носещи антимикробна резистентност между различни бактериални видове (8). Спешно са необходими нови антибактериални лечения, но разработването на нови молекули е изключително голямо предизвикателство и понастоящем не отговаря на нуждите за справяне с проблема.

Цел: Преглед на новите антимикробни средства, активни срещу множествено резистентни бактерии.

## 2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Систематичен преглед и анализ на научна литература по отношение на антибактериални средства в различни фази на клинично изпитване и такива одобрени за употреба през последните пет години.

## 3. РЕЗУЛТАТИ

Данни от доклади на СЗО показват много високи нива на резистентност при бактерии, причиняващи инфекции на пикочните пътища, пневмония и инфекции на кръвния поток (2). Бързите темпове, с които патогените развиват резистентност към антибиотици, определено затрудняват синтезирането на ефективни нови молекули (10). В процес на разработка са множество агенти, включително и нетрадиционни продукти като бактериофаги, антители и имуномодулиращи съставки (5). Одобрени обаче, са ограничен брой антибактериални молекули, отговарящи на критериите на СЗО за иновативен нов продукт, който е вероятно да преодолее кръстосаната резистентност (5). Към 1 ноември 2021 г., 45 антибиотика с нови терапевтични единици, насочени към приоритетните патогени на СЗО (27 молекули), *M. tuberculosis* (13 молекули) и *C. difficile* (5 молекули), са в различни фази на клинично изпитване (5). Различен брой от тях отговарят на критериите за иновация на СЗО. От традиционните антибиотици, които се разработват срещу приоритетните патогени, най-малко шест отговарят на един от четирите критерия за иновации, но само два (taniborbactam и VNRX-7145 в комбинация с ceftibuten) са насочени към поне един от критичните Gram-отрицателни бактерии (12). От молекулите, които се разработват срещу *M. tuberculosis*, шест отговарят на критерия за иновация „липса на известна кръстосана резистентност“ и седем представляват нов химичен клас, а по отношение на *C. difficile*, общо пет продукта в процес на разработка и четири иновативни агента с две активни съставки, отговарят на четирите критерия за иновации (12). Понастоящем, общия брой на традиционните антибактериални агента, които в момента са в различна фаза на клинично изпитване, значително се увеличава. Фокусът остава върху Gram-отрицателните бактерии, като се цели преминаване

към агенти с тесен спектър на действие, насочен срещу един патоген (12). Двадесет и седем антибиотика, насочени към приоритетните патогени на СЗО, са във фаза 1-3 на клинично изпитване (12). При повечето от тях са получени допълнителни доказателства за активността им към резистентни Gram-отрицателни представители на семейство *Enterobacteriales* или на Gram-отрицателните неферментативни бактерии (*P. aeruginosa* и *A. baumannii*). Към тях се отнасят пафитромисин, таниборбактам (VNRX-5133) + сефепиме, дурлобактам (ETX-2514) + сулбактам. Седем нови продукта с активност при инфекции, причинени отново предимно от резистентни Gram-отрицателни бактерии, навлизат във фаза 1 на изпитване - XNW4107, QPX7728 + QPX2015, полимиксините MRX-8 и QPX9003, включително и пазеният в тайна макроцикличен пептид RG6006 (Abx MCP), действащ срещу *A. baumannii* (12). Във фаза 1 на клинично изпитване е и BWC0977 - нов инхибитор на топоизомеразите, насочен срещу Gram-положителни и Gram-отрицателни бактерии. По отношение на *M. tuberculosis* се разработват 13 молекули. Някои от тях принадлежат към нови класове антибиотици, други притежават нови антибактериални фармакофори, а трети са с действие насочено към нови мишени.

Дванадесет нови антибиотика, са одобрени за пускане на пазара от 2017 г. насам. Само два от тях - vaborbactam (одобрен в комбинация с метогепем за интравенозно приложение) и lefamulin (таблетна форма и за венозна употреба) са с нова химична структура. Първият е с активност срещу карбапенемаза-продуциращи *Klebsiella pneumoniae*, а lefamulin е първият плевромутилин за системно приложение при хора (12). Pretomanid, нитроимидазооксазин, е одобрен за перорална употреба при *M. tuberculosis* щамове, проявяващи екстензивна лекарствена устойчивост и за лечение на нетолерантни или неповлияващи се множествено резистентни щамове при възрастни пациенти. Други от одобрените антибиотици са производни на вече известни класове антибактериални средства. Такива са например цефалоспорина cefiderocol, флуорохинолоновите производни, активни срещу резистентни Gram-положителни бактерии - delafloxacin, lascufloxacin и levonadifloxacin/alalevonadifloxacin и тетрациклиновите производни eravacycline and omadacycline (12). По отношение на активността, повечето от тези агенти са одобрени за лечение на усложнени инфекции на пикочните пътища, усложнени интраабдоминални инфекции, пневмонии, придобити в обществото и/или бактериални инфекции на кожа и меки тъкани. Действието на повечето от тях е насочено към представителите (включително множествено резистентни) на семейство *Enterobacteriales* и Gram-отрицателните неферментативни бактерии от приоритетния списък на СЗО. Contezolid е друг антибиотик, оксазолидинон, с активност срещу methicillin резистентни *S. aureus* и vancomycin резистентни енттерококи (12).

#### 4. ОБСЪЖДАНЕ

Антибактериалните агенти във фаза на клинично изпитване не разрешават проблема с множествено резистентните Gram-отрицателни бактерии. По отношение на спектъра на действие има ограничен брой нови антибиотици срещу високоприоритетните микроорганизми като MDR *P. aeruginosa* и карбапенем-резистентните представители на семейство *Enterobacteriaceae* (1). Съществуват пропуски и по отношение на възможностите за перорална антибиотична терапия, което би могло да позволи лечение извън здравните заведения или да съкрати продължителността на лечение в болниците. Все още липсват нови антибиотици, насочени към критичните приоритетни патогени на СЗО. От 12-те новоодобрените антибактериални средства само два представляват нов клас, докато останалите са производни на известни класове, при които вече съществуват и са описани множество механизми на резистентност. Следователно съществува висок риск от бързо развитие на устойчивост и към новите молекули. Само три от новоодобрените антибиотици са поставени в групата „наблюдение“, докато останалите са класифицирани като „резервни“ според класификацията на СЗО (11). Това дава основание да се предполага, че повечето нови агенти, които се разработват в момента, след одобрение, вероятно ще бъдат в резервната група, т.е. ще се считат за антибиотици от последна инстанция и ще се използват само при предшестваща неуспешна терапия. Прогнозирането на клиничния ефект на новоодобрените агенти определено е затруднено и са необходими допълнителни научни доказателства, за да се оцени действителната ефективност при лечението на съответни инфекции. Разходите, свързани с клиничното разработване на нов антибиотик са високи и това е една от основните причини да редица фармацевтични компании да изоставят изследванията в тази област. С оглед на продължителното време, необходимо за клинично изпитване, се очаква малък брой нови молекули да бъдат одобрени през следващите няколко години (12), докато много съединения вероятно ще останат в застой във фази II и III поради свързаните с това разходи.

## 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Множествено резистентните бактерии са изключително сериозна заплаха за общественото здраве в глобален мащаб. Улесняване на настоящите терапевтични възможности би било възможно чрез извършване на допълнителни изследвания по отношение на моделите на резистентност сред патогените. Традиционните антибактериални агенти в процес на разработване все още са недостатъчни за адекватно справяне с огромната заплаха, породена от антимикробната устойчивост. Съществуват и редица нерешени въпроси при разработването на продукти, насочени към патогени, които притежават множествена резистентност към настоящите антибактериални агенти.

Напредъкът на изследванията през следващите години ще бъде от решаващо значение. Необходимо е усилията за постигане на стратегическите цели на глобалния план за действие по отношение на антимикробната резистентност да се увеличат и да се предприемат стъпки за предотвратяване на възникващите проблеми. Необходимо е разумна употреба на всички антимикробни средства и разработване и прилагане на клинични насоки и критерии, според които трябва да се използват критично важни антимикробни средства, в съответствие с националните приоритети и контекст, за да се забави появата на лекарствена резистентност и да се поддържа ефективността на съществуващите антибактериални средства. Предотвратяването на по-нататъшното разпространение на MDR бактериите, както сред обществото, така и в болничната среда, остава една от най-важните стратегии за справяне с тези патогени, а мултидисциплинарния подход и съвместните действия на глобално ниво са задължителни.

## REFERENCES

- Al-Tawfiq, J. A., Momattin, H., Al-Ali, A. Y., Eljaaly, K., Tirupathi, R., Haradwala, M. B., Areti, S., Alhumaid, S., Rabaan, A. A., Al Mutair, A., & Schlagenhauf, P. (2022). Antibiotics in the pipeline: a literature review (2017-2020). *Infection*, 50(3), 553–564.
- Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014.
- Bharadwaj, A., Rastogi, A., Pandey, S., Gupta, S., & Sohal, J. S. (2022). Multidrug-Resistant Bacteria: Their Mechanism of Action and Prophylaxis. *BioMed research international*, 2022, 5419874.
- Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18(3), 268–281.
- Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.  
[https://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/prioritization-of-pathogens/en/](https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/prioritization-of-pathogens/en/)
- Singh V. “Antimicrobial resistance” in *Microbial Pathogens and Strategies for Combating Them*. Science, Technology and Education. 2013/1:291–296
- Tanwar, J., Das, S., Fatima, Z., & Hameed, S. (2014). Multidrug resistance: an emerging crisis. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*, 2014, 541340. <https://doi.org/10.1155/2014/541340>
- Terreni, M., Taccani, M., & Pregolato, M. (2021). New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(9), 2671.  
<https://www.who.int/news/item/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- 2021 AWaRe classification. Geneva: World Health Organization; 2021
- 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.