

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:  
[www.medicisciences.com](http://www.medicisciences.com)



## Zoliflodacin and the battle against antibiotic-resistant gonorrhoea

Liucija Mažonaitė<sup>1</sup>, Gabrielė Nešta<sup>2</sup>, Nojus Petkevičius<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Department of Internal Medicine, Kaunas, Lithuania*

<sup>2</sup>*Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Department of Oncology and Hematology, Kaunas, Lithuania*

<sup>3</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### Abstract

**Background.** This article examines the role of zoliflodacin, a new spiroprymidinetrione compound, in combating antibiotic-resistant gonorrhoea. It analyzes the efficacy, safety, and resistance dynamics of zoliflodacin based on scientific research and literature from 2014 to 2024.

**Aim of the study.** To analyze the efficacy, safety, and resistance dynamics of zoliflodacin in treating antibiotic-resistant gonorrhoea. Tasks: 1) Determine the efficacy of zoliflodacin in treating gonorrhoea. 2) Assess the safety and tolerability of zoliflodacin. 3) Review the recommendations for the use of zoliflodacin in treating gonorrhoea. 4) Review the dynamics of resistance development to zoliflodacin.

**Material and the methods.** A systematic literature review was conducted using the PubMed database. Articles in English published within the last 10 years were selected, which provide information on the role of zoliflodacin in treating gonorrhoea.

**Results.** Out of 175 potentially relevant articles, 20 met all inclusion and exclusion criteria and were included in the final review.

**Conclusions.** Zoliflodacin demonstrates high efficacy in treating gonorrhoea, exhibits good tolerability, has the potential to reduce resistance in the treatment of this infection, and offers optimized dosing strategies for various treatment scenarios.

**Keywords:** zoliflodacin, antibiotic resistance, gonorrhoea, antibiotic resistance dynamics.

# Zoliflodacinas ir jo veiksmingumas antibiotikams atsparios gonorėjos gydyme

Liucija Mažonaitė<sup>1</sup>, Gabrielė Nešta<sup>2</sup>, Nojus Petkevičius<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Kauno klinikos, Vidaus ligų skyrius, Kaunas, Lietuva

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Kauno klinikos, Onkologijos ir hematologijos skyrius, Kaunas, Lietuva

<sup>3</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

## Sątrauka

**Įvadas.** Straipsnyje nagrinėjamas zoliflodacino, naujo spiropirimidinetriono junginio vaidmuo kovojant su antibiotikams atsparia gonorėja. Analizuojama jo veiksmingumo, saugumo ir atsparumo dinamika, remiantis moksliniais tyrimais ir literatūra, publikuotais 2014–2024 metais.

**Tyrimo tikslas.** Išanalizuoti zoliflodacino veiksmingumą, saugumą ir atsparumo dinamiką, gydant antibiotikams atsparią gonorėją.

**Metodai.** Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, naudojant “PubMed” duomenų bazę. Atrinkti straipsniai anglų kalba, publikuoti pastarųjų 10 metų laikotarpiu, kuriuose pateikta informacija apie zoliflodacino vaidmenį gydant antibiotikams atsparią gonorėją.

**Rezultatai.** Iš 175 potencialiai tinkamų straipsnių 20 atitiko visus įtraukimo ir atmetimo kriterijus ir buvo įtraukti į galutinę apžvalgą.

**Išvados.** Zoliflodacinas yra labai veiksmingas gydant gonorėją, pasižymi mažu mikroorganizmų atsparumo išsivystymo dažniu, yra gerai toleruojamas, o taip pat rekomenduojamos dozavimo schemos leidžia optimizuoti jo panaudojimą įvairiose gydymo situacijose.

**Raktažodžiai:** zoliflodacinas, atsparumas antibiotikams, gonorėja, antibiotikų atsparumo dinamika.

## 1. Įvadas

Gonorėja, viena iš seniausių ir dažniausių lytiniu keliu plintančių infekcijų, iki šiol kelia didelius iššūkius visuomenės sveikatos sistemoje. Pastaraisiais metais vis didesnę nerimą kelia greitai augantis šio mikroorganizmo atsparumas įvairioms antibiotikų klasėms, ypač fluorochinolonams ir cefalosporinams. Atsparumas šiems vaistams yra toks didelis, kad pasaulio sveikatos organizacija ir nacionalinės sveikatos reguliavimo institucijos yra priverstos ieškoti naujų, veiksmingesnių gonorėjos gydymo būdų. Kovoiant su šia problema, naujų vaistų atsiradimas atveria naujas galimybes, viena iš jų – zoliflodacinas. Zoliflodacinas – tai spiropirimidinetriono junginys, kuris efektyviai naikina tiek tradiciniams vaistams atsparias *Neisseria gonorrhoeae* padermes, tiek ir kitus patogenus, tokius kaip *Chlamydia trachomatis*. Šios sisteminės apžvalgos tikslas – remiantis naujausiais klinikiniais tyrimais ir literatūros duomenimis išanalizuoti zoliflodacino veiksmingumą, saugumą, dozavimo rekomendacijas bei atsparumo dinamiką, gydant antibiotikams atsparią gonorėją.

## 2. Tyrimo metodika

**Tyrimo tipas** – sisteminė literatūros apžvalga.

**Paieškos metodai** – sisteminė literatūros apžvalga buvo atlikta naudojantis “PubMed” paieškos sistema elektroninėje “Medline” duomenų bazėje, atrenkant straipsnius, parašytus anglų kalba, publikuotus 2014–2024 metais, kuriuose buvo pateikiama naujausia informacija apie zoliflodaciną ir jo vaidmenį gonorėjos gydyme. Paieškos metu buvo pasirinkti raktiniai žodžiai ir jų deriniai: zoliflodacin, antibiotic-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, gonorrhea treatment, novel antibiotics for STIs. Su mokslinių straipsnių autoriais susisiekti nebuvo. Straipsnių atranka buvo vykdoma remiantis PRISMA gairėse rekomenduojamu PICOS

duomenų atrinkimo modeliu, sudaryti straipsnių įtraukimo bei atmetimo kriterijai.

### Įtraukimo ir atmetimo kriterijai:

- **Įtraukimo kriterijai:**

1. Klinikiniai tyrimai, stebėjimo tyrimai ir mokslinės apžvalgos, susijusios su zoliflodacino veiksmingumu, atsparumu ir saugumu, zoliflodacino vartojimo rekomendacijos.
2. Mokslinės publikacijos išleidimo data 2014–2024 metai.
3. Mokslinė publikacija parašyta anglų kalba.

- **Atmetimo kriterijai:**

1. Straipsniai, kurie nesuteikia informacijos apie zoliflodaciną ir jo poveikį gydant *N. Gonorrhoeae*.
2. Negauta prieiga prie straipsnio.

### Elektroninės duomenų paieškos strategija bei mokslinių publikacijų atrinkimo procesas

Į elektroninę “PubMed” duomenų bazę įrašius raktinius žodžius: “zoliflodacin”, “gonorrhea treatment”, “antibiotic-resistant *Neisseria gonorrhoeae*”, “novel antibiotics for STIs”. Iš viso buvo rasti 175 bibliografiniai įrašai. Mokslinės publikacijos buvo atrenkamos keliais etapais. Pirmiausia buvo atmesti 112 straipsnių, parašytų ne anglų kalba ir seniau nei prieš 10 metų publikuoti straipsniai. Vėliau straipsniai buvo nagrinėjami, atsižvelgiant į jų pavadinimą bei santrauką, atmesti 25 straipsniai, kurie neatitiko šio tyrimo iškeltų uždavinių temos. Tuomet buvo atliekama kiekvienos mokslinės publikacijos išsami analizė, kurios metu buvo remtasi įtraukimo bei atmetimo kriterijais, atmesta 18 publikacijų. Galutiniam vertinimui į sisteminę literatūros apžvalgą buvo įtraukta 20 straipsnių, kurie publikuoti 2019–2024 metais.

### 3. Rezultatai

#### 3.1 Gonorėja ir jos didėjantis atsparumas gydymui

Gonorėja yra viena iš dažniausių ir seniausių lytinių kelių plintančių infekcijų, veikianti tiek vyrus, tiek moteris, ypač 15–24 metų asmenis. Sukėlėjas – gramneigiami diplokokai *Neisseria gonorrhoeae*. Dažniausias *Neisseria gonorrhoeae* perdavimo būdas yra per vaginalinį, analinį ar oralinį lytinį aktą bei perinataliai [1]. Pasaulio sveikatos organizacija nurodo, kad kasmet visame pasaulyje užregistruojama apie 87 milijonai naujų atvejų [2, 3]. Vyrams gonorėja dažniausiai pasireiškia uretrito simptomais: šlaplės perštėjimu, žalsvomis išskyromis, patinimu ir skausmingu šlapinimusi. Moterims ši liga dažniausiai būna besimptomė arba pasireiškia daugiažidiniiniu uždegimu šlaplėje, gimdos kaklelyje ir didžiosiose makšties prieangio liaukose, o kartais komplikuojasi ir cistitu arba pielonefritu [4]. Tiek vyrams, tiek moterims gali pasireikšti storosios žarnos infekcijos simptomai, tokie kaip išskyros iš išangės ir perianalinės srities skausmas, o ryklėje bei tiesiojoje žarnoje 90 proc. atvejų gonorėjos eiga būna besimptomė. Gydant *Neisseria gonorrhoeae* pastebėtas didėjantis atsparumas fluorochinolonams ir cefiksimumui [3, 5]. Šiuo metu pirmos eilės vaistas nekomplikuotai gonorėjai gydyti yra plataus spektro cefalosporinas, skiriamas didelėmis dozėmis kaip monoterapija arba kartu su azitromicinu [6, 7]. Vis daugiau duomenų yra pateikiama apie naują, perspektyvų gonorėjos gydymo būdą Zoliflodaciną, kuris šiuo metu yra tyrinėjamas trečios fazės klinikiniuose tyrimuose. Atsparumas zoliflodacinui tarp šiuo metu aptinkamų padermių yra labai mažas, o *in vitro* eksperimentai rodo, kad atsparumo šiam vaistui išsivystymas yra sudėtingas ir mažai tikėtinas. Atsparumas gali kilti tarp *Neisseria* rūšių, kurios pradžioje gyvena kaip komensalistiniai organizmai, o vėliau gali perduoti atsparumo geną *Neisseria gonorrhoeae*. Tai gali

įvykti dėl genetinės informacijos perdavimo transformacijos būdu. Šis procesas gali sukelti atsparumą prieš vaistus ir komplikuoti gonorėjos gydymą [8]. Apibendrinant, didėjantis atsparumas antibiotikams kelia naujus iššūkius gonorėjos gydymui, pabrėžiant naujų terapinių alternatyvų, tokios kaip zoliflodaciną, svarbą.

#### 3.2 Zoliflodaciną

Zoliflodaciną, kitaip vadinamas AZD0914 arba ETX0914, yra trečioje tyrimų stadijoje esanti antimikrobinė medžiaga, priklausanti spiropirimidinetrionų klasei. Ši medžiaga yra išgaunama ir vystoma, siekiant gydyti gonokokines infekcijas [3, 9]. Zoliflodacino veikimo mechanizmas skiriasi nuo kitų esamų gydymo būdų: jis slopina mikrobo biosintezę, sustabdydamas kovalentinės girazės kompleksą ir reikalingos biosintezės žiedinės DNR susidarymą. Šis mechanizmas patvirtina zoliflodacino veiksmingumą tarp tiek ciprofloksacinui, tiek ceftriaksonui atsparių *N. gonorrhoeae* kultūrų, taip pat fluorochinolonams ir vankomicinui atsparių *Staphylococcus aureus* kultūrų. Be to, zoliflodaciną veiksmingą prieš *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydomydia pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium* ir *Ureaplasma* rūšis [9]. Taigi, Zoliflodaciną yra unikalus gydymo būdas antibiotikams atsparioms gonokokinėms ir kitoms infekcijoms dėl jo gebėjimo efektyviai slopinti mikroorganizmų medžiagų biosintezę.

#### 3.3 Klinikiniai tyrimai ir zoliflodacino statistinis veiksmingumas

Zoliflodacino klinikiniai tyrimai parodo šio naujo vaisto potencialą efektyviai gydyti gonorėją įvairiose infekcijos lokalizacijose, pabrėžiant jo veiksmingumą ir pritaikymo galimybes. 2018 metais Taylor ir kt. aprašė daugiacentrį antros fazės klinikinį tyrimą, kuriame buvo vertinamas

zoliflodacino veiksmingumas gydant nekomplikuotą gonorėją. Šiame tyrime dalyvavo 179 asmenys, kuriems buvo skirtas vienas iš trijų gydymo variantų – 2 gramai (g) zoliflodacino, 3 g zoliflodacino arba 500 miligramų ceftriaksono. Rezultatai parodė, kad 96 proc. dalyvių, gavusių 2 g zoliflodacino, ir 96 proc. dalyvių, gavusių 3 g zoliflodacino, pasiekė visišką mikrobiologinį išgydymą urogenitalinėse vietose. Tuo tarpu ceftriaksoną gavusių dalyvių grupėje šis rodiklis siekė 100 proc. Be to, visos tiesiosios žarnos infekcijos buvo sėkmingai išgydytos visų trijų grupių dalyviams. Skirtingai nei tiesiosios žarnos ar urogenitalinės infekcijos, gerklės infekcijos išgydymo efektyvumas buvo mažesnis: 50 proc. – gydant 2 g zoliflodacino, 82 proc. – gydant 3 g zoliflodacino ir 100 proc. – gydant ceftriaksonu. Šis tyrimas parodė, kad nors zoliflodacinas yra efektyvus gydant urogenitalinę ir tiesiosios žarnos gonorėją, jis yra mažiau veiksmingas gydant gerklės gonorėją, palyginti su ceftriaksonu [9]. Zoliflodacinas parodė didelį potencialą Fiona Wing Yu Lo ir kt. atliktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje. Šiame tyrime su 1813 dalyviais zoliflodacinas pasiekė 97,16 proc. veiksmingumą. Pasikliautinumo intervalas, matuojantis tikimybę, kad rezultatai yra patikimi, svyravo nuo 86,79 proc. iki 100 proc. Tai rodo, kad zoliflodacinas yra efektyvus, nors šiek tiek atsilieka nuo tokių įprastai naudojamų vaistų kaip ceftriaksonas. Šiame tyrime taip pat buvo išanalizuotos skirtingos gydymo strategijos. Vien tik zoliflodacinu gydyti pacientai pasiekė 100 proc. išgyjimo lygį. Kai zoliflodacinas buvo derinamas su kitais vaistais, pvz., ceftriaksonu ir azitromicinu, veiksmingumas taip pat buvo 100 proc. Šie duomenys rodo, kad zoliflodacinas yra ypač efektyvus tiek vienas, tiek kartu su kitais antibiotikais, ir gali būti naudojamas įvairiose gydymo schemose [10]. Kitame atliktame antros fazės tyrime išnagrinėtas zoliflodacino

veiksmingumas prieš *Neisseria gonorrhoeae*, įskaitant daugeliui vaistų atsparias padermes. Šis tyrimas patvirtino, kad zoliflodacinas yra veiksmingas esant infekcijai urogenitalinėje sistemoje, kur buvo pasiektas 98 proc. ir 100 proc. veiksmingumas atitinkamai su 2 ir 3 g dozėmis. Be to, zoliflodacinas buvo efektyvus gydant tiesiosios žarnos infekcijas, o jo veiksmingumas gerklės infekcijos atvejais siekė 67 proc. ir 78 proc. atitinkamai su minėtomis dozėmis [11, 12]. Šie tyrimai pabrėžia zoliflodacino potencialą kaip efektyvią alternatyvą tradiciniams gydymo metodams, ypač atsižvelgiant į jo aukštą veiksmingumo lygį, gydant urogenitalinę ir tiesiosios žarnos gonorėjos infekcijas, bei pakankamai aukštą veiksmingumo lygį, esant gerklės infekcijos atvejams. Tokia išvada padaryta, nepaisant šiek tiek mažesnių veiksmingumo rodiklių lyginant su ceftriaksonu [13].

#### **3.4 Zoliflodacino tolerancija bei šalutinis poveikis**

Zoliflodacino saugumas ir tolerancija buvo išsamiai ištirti dvejose pirmos klinikinės fazės studijose. Tyrimai parodė, kad šis vaistas gerai absorbuojamas iš virškinimo trakto, neturi reikšmingų šalutinių reakcijų, o organizme pasižymi linijine farmakokinetika, kai jo koncentracija kraujyje didėja proporcingai vartojamai dozei [11]. Nors zoliflodacinas pasižymi gera tolerancija, mažu kiekiu šalutinių poveikių, tačiau, kaip ir dauguma antibiotikų, jis gali sukelti nepageidaujamų reiškinių. Dažniausi iš jų yra susiję su virškinimo trakto sutrikimais, tokiais kaip pilvo skausmas, pykinimas ir viduriavimas, kurie įprastai yra lengvi ir išnyksta savaime. Pykinimas ir viduriavimas buvo stebėti daugiau kaip 10 proc. Grad ir kt. publikacijoje aprašytų tiriamųjų, ypač skiriant didesnes nei 2 g dozes. Taip pat nustatyta, kad vidutinė dozė (2 g) sukėlė šalutinius reiškinius

maždaug 8 proc. pacientų, o mažesnė dozė (1 g) - maždaug 3 proc. pacientų [13]. Retkarčiais pasitaiko sunkesnių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, galvos skausmas ir alerginės reakcijos, įskaitant odos bėrimus [12, 14, 15]. Taylor ir kt. tyrimo, atlikto su 179 pacientais, metu buvo pranešta apie 84 nepageidaujamus reiškinius, daugiausia dėl virškinimo trakto sutrikimų, iš kurių 21 buvo tiesiogiai susijęs su zoliflodacino vartojimu [9]. Nepaisant to, pasireiškęs šalutinis poveikis nebuvo susijęs su rimtomis ar gyvybei pavojingomis būklėmis, o jo pasireiškimo dažnis buvo panašus į kitų gydymo metodų, pvz., ceftriaksono. Luckey ir kt. tyrime aprašomi pašaliniai reiškiniai buvo lengvi, o tarp jų dažniausiai pasireiškęs buvo galvos skausmas (22 iš 48 dalyvių, arba 45,8 proc.). Tyrimas parodė, kad zoliflodacinas gerai toleruojamas tiek valgio metu, tiek nevalgius [16]. Svarbu atidžiai stebėti pacientus, vartojančius zoliflodaciną, ypač ankstyvaisiais gydymo etapais. Visi naujai atsiradę ar neseniai pablogėję simptomai turėtų būti nedelsiant aptarti su gydytoju, siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą gydymą [9]. Apibendrinant, zoliflodacinas, turintis gerą toleravimą ir minimalius šalutinius reiškinius, yra perspektyvus gydymo būdas, pasižymintis efektyvia absorbcija ir saugumu, lyginant su tradiciniais antibiotikais.

### 3.5 Atsirandantis atsparumas Zoliflodacinui

Zoliflodacino vartojimas, gydant *Neisseria gonorrhoeae*, parodė mažą atsparumo dažnį. Nors klinikinių atvejų, atsparių zoliflodacinui, nebuvo nustatyta, *in vitro* tyrimai atskleidė galimą atsparumo išsivystimą dėl GyrB geno mutacijų D429 ir K450 kodonuose, kurios padidino minimalią slopinamąją koncentraciją (MIC). Zoliflodacino veiksmingumas priklauso nuo vaisto koncentracijos ir tyrimų rezultatai rodo, kad didesnės vienkartinės dozės skyrimas efektyviau

užkerta kelią atsparumo išsivystymui, lyginant su mažesnėmis ar padalintomis dozėmis [11, 12, 17]. Naujausioje Lin ir kt. analizėje, atliktoje naudojant "PathogenWatch" duomenų bazę, buvo peržiūrėtos 12,943 *Neisseria gonorrhoeae* genomo sekos. Tikslas buvo nustatyti zoliflodacino atsparumo mutacijas. Tyrime ieškota trijų specifinių mutacijų GyrB gene: D429N, K450N ir K450T, tačiau tarp visų sekų šios mutacijos neaptiktos. Vienintelė rasta mutacija buvo D429V, tačiau nėra žinoma, kaip ji susijusi su atsparumo išsivystymu. Tai rodo, kad žinomos zoliflodacino atsparumo mutacijos *N. gonorrhoeae* yra labai retos, kas leidžia manyti, jog šis antibiotikas išliks veiksmingas prieš gonorėją [18]. Abdellal ir kt. straipsnyje aprašytas tyrimas, kuriame vertintas zoliflodacino atsparumas įvairioms *Neisseria* rūšims. Tyrimai parodė, kad nors zoliflodacinas išlieka efektyvus prieš daugumą *Neisseria gonorrhoeae* padermių, kai kurios *Neisseria* rūšys galėjo sukurti atsparumą, padidinant MIC reikšmes iki 64 kartų per 7–10 dienų auginimą su didėjančiomis zoliflodacino koncentracijomis. Genominė sekoskaita atskleidė specifines mutacijas, susijusias su atsparumu. Be to, laboratoriniai tyrimai parodė, kad zoliflodacino atsparumo genai iš komensalistinių *Neisseria* rūšių gali būti perduodami *N. gonorrhoeae*. Tyrimo rezultatai rodo, jog būtina stebėti zoliflodacino jautrumą, kad būtų galima veiksmingai kontroliuoti ir valdyti šį gydymo metodą [19]. Zoliflodacinui atspari *Neisseria gonorrhoeae* padermė H035 buvo identifikuota 2000 metais Japonijoje. Ši padermė turi GyrB D429V mutaciją, dėl kurios minimali slopinamoji koncentracija (MIC) zoliflodacinui yra 8 mg/L. Nors H035 padermė yra atspari zoliflodacinui dėl šios mutacijos, dokumente pabrėžiama, kad ši atsparumo forma nėra paplitusi tarp kitų *Neisseria gonorrhoeae* padermių [7]. Atsparumo zoliflodacinui klausimas yra svarbus, nes šis vaistas turi potencialą tapti nauju oralinio

gydymo metodu. Nors atsparumas dar nėra plačiai paplitęs, svarbu stebėti atsparumo atsiradimo dinamiką, nes *N. gonorrhoeae* yra žinoma dėl greito atsparumo antibiotikams vystymosi [20].

### 3.6 Dozavimo rekomendacijos

Remiantis klinikiniais tyrimais, rekomenduojama zoliflodacino dozė svyruoja nuo 1 g iki 3 g, priklausomai nuo infekcijos sunkumo ir lokalizacijos. Vaisto dozė taip pat pritaikoma atsižvelgiant į paciento būklę ir kitas gydomas infekcijas [13]. Tyrimų duomenys rodo, kad vienkartinės peroralinės 2 g ir didesnės dozės sėkmingai naikina *Neisseria gonorrhoeae* bakterijas ir neleidžia išsivystyti atsparumui. Mažesnės nei 2 g dozės (0,5 ir 1 g), nepaisant jų padalijimo į kelias porcijas ir suvartojimo per 24 valandas kas 12 ar 8 valandas, nepasiekė tokio pat efektyvumo ir nesugebėjo visiškai sunaikinti bakterijas bei užkirsti kelią atsparių bakterijų atsiradimui [11]. Taigi apibendrinant, rekomenduojamos zoliflodacino dozės nesudėtingai gonorėjai gydyti yra 2 arba 3 g vienkartinė peroralinė dozė. Šios dozės buvo iširtos antros fazės klinikiniame tyrime ir parodė didelį gydomąjį veiksmingumą [12]. Panašūs rezultatai buvo gauti Wing ir kt. atlikto tyrimo metu [10]. Zoliflodacino vartojimo rekomendacijose nurodoma, kad svarbu vartoti vaistą su maistu, nes tai žymiai padidina vaisto biologinį prieinamumą. Tyrimai parodė, kad tuo atveju, kai vaistas vartojamas su maistu, jo maksimali kraujo koncentracija (C<sub>max</sub>) ir ploto po koncentracijos ir laiko kreivės (AUC) vertės padidėja. Pavyzdžiui, 3 g dozės atveju C<sub>max</sub> ir AUC padidėjo atitinkamai 52 proc. ir 94 proc., o 4 g dozės atveju – 89 proc. ir 108 proc. Be to, maistas sulėtina vaisto absorbciją, kas gali turėti praktinę reikšmę vaisto vartojimo planavime. Taigi, vartojant Zoliflodaciną su maistu, padidėja jo efektyvumas organizme. [16]. Apibendrinant, Zoliflodacinas yra efektyviausias

skiriamas vienkartinę 2 arba 3 g dozę, ypač vartojant su maistu, kad būtų padidintas vaisto prieinamumas ir efektyvumas, mažinant atsparumo išsivystymo riziką.

### 4. Išvados

Zoliflodacinas yra efektyvus pasirinkimas, gydant antibiotikams atsparią gonorėją. Jis veikia kitaip nei įprasti antibiotikai: stabdo mikroorganizmo medžiagų biosintezę ir sėkmingai naikina tiek įprastiems vaistams atsparias *Neisseria gonorrhoeae* padermes, tiek kitus sukėlėjus. Šio vaisto klinikiniai bandymai parodė aukštą veiksmingumą gydant lytinių organų ir tiesiosios žarnos infekcijas. Taip pat užfiksuotas pakankamas veiksmingumas gydant gerklės infekcijas, nors šioje srityje jis šiek tiek prastesnis už ceftriaksono. Nepaisant minimalių šalutinių reiškinių ir geros vaisto tolerancijos, būtina stebėti atsparumą zoliflodacinui, ypač atsižvelgiant į galimą atsparumo formavimosi dinamiką. Tokia informacija leidžia laikyti zoliflodaciną perspektyviu ateities gonorėjos gydymo strategijų komponentu, pasižyminčiu svarbiomis gydomosiomis ir profilaktinėmis savybėmis.

### Literatūros šaltiniai

1. Hook EW 3rd, Bernstein K. Kissing, saliva exchange, and transmission of *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet Infect Dis* 2019 Oct;19(10):e367-e369.
2. Kirkcaldy RD, Weston E, Segurado AC, Hughes G. Epidemiology of gonorrhoea: a global perspective. *Sex Health* 2019;16:401–11.
3. Adamson PC, Lin EY, Ha SM, Klausner JD. Using a public database of *Neisseria gonorrhoeae* genomes to detect mutations associated with zoliflodacin resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2021;76:2847–9.

4. Sudhakaran G, Kesavan D, Selvam M, Arasu A, Guru A, Arockiaraj J. Gonorrhoea caused due to antimicrobial-resistant bacteria *Neisseria gonorrhoeae* treated using probiotic peptide. In *Silico Pharmacology* 2024;12(1):17.
5. Liao Y, Xie Q, Yin X, Li X, Xie J, Wu X, Tang S, Liu M, Zeng L, Pan Y et al. penA Profile of *Neisseria Gonorrhoeae* in Guangdong, China: Novel penA Alleles Are Related to Decreased Susceptibility to Ceftriaxone or Cefixime. *International journal of antimicrobial agents* 2024;63(4):107101.
6. Brook G. The performance of non-NAAT point-of-care (POC) tests and rapid NAAT tests for chlamydia and gonorrhoea infections. An assessment of currently available assays. *Sex Transm Infect* 2015;91:539–44.
7. Golparian D, Bazzo ML, Ahlstrand J, Schörner MA, Gaspar PC, Machado HM, Martins JM, Bigolin A, Ramos MC, Ferreira WA et al. Recent dynamics in *Neisseria gonorrhoeae* genomic epidemiology in Brazil: antimicrobial resistance and genomic lineages in 2017–20 compared to 2015–16. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2024 Mar 22:dkae075.
8. Kenyon C, Laumen J, Manoharan-Basil S. Choosing New Therapies for Gonorrhoea: We Need to Consider the Impact on the Pan-*Neisseria* Genome. *A Viewpoint. Antibiotics* 2021;10:515.
9. Taylor SN, Marrazzo J, Batteiger BE, Hook EW, Seña AC, Long J, Wierzbicki MR, Kwak H, Johnson SM, Lawrence K et al. Single-Dose Zoliflodacin (ETX0914) for Treatment of Urogenital Gonorrhoea. *New England Journal of Medicine* 2018;379:1835–45.
10. Lo FWY, Kong FYS, Hocking JS. Treatment efficacy for rectal *Neisseria gonorrhoeae*: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2021;76(12):3111-3124.
11. Jacobsson S, Golparian D, Oxelbark J, Alirol E, Franceschi F, Gustafsson TN, Brown D, Louie A, Drusano G, Unemo M. Pharmacodynamic Evaluation of Dosing, Bacterial Kill, and Resistance Suppression for Zoliflodacin Against *Neisseria gonorrhoeae* in a Dynamic Hollow Fiber Infection Model. *Front Pharmacol* 2021 May 21:12:682135.
12. Foerster S, Drusano G, Golparian D, Neely M, Piddock LJV, Alirol E, Unemo M. In vitro antimicrobial combination testing of and evolution of resistance to the first-in-class spiroprimidintrione zoliflodacin combined with six therapeutically relevant antimicrobials for *Neisseria gonorrhoeae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2019;74:3521–9.
13. Rubin DH, Mortimer TD, Grad YH. *Neisseria gonorrhoeae* diagnostic escape from a gyrA-based test for ciprofloxacin susceptibility and the effect on zoliflodacin resistance: a bacterial genetics and experimental evolution study. *Lancet Microbe* 2023;4:247–54.
14. Mohammadi MR. Zoliflodacin: A Hope to Treat Antibiotic-Resistant *Neisseria Gonorrhoeae*. *Journal of medical bacteriology, Vol. 11, No. 1, 2 (2023): pp. 27-35.*
15. Zhong J, Le W, Li X, Su X. Evaluating the efficacy of different antibiotics against *Neisseria gonorrhoeae*: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis using Monte Carlo simulation. *BMC Infect Dis* 2024;24(1):104.
16. Luckey A, Alirol E, Delhomme S, O'Donnell J, Bettiol E, Mueller J, O'Brien S, Gillon JY. Effect of food on the pharmacokinetics of zoliflodacin granules for oral suspension: Phase I open-label randomized cross-over study in healthy subjects. *Clin Transl Sci* 2023;16:770–80.
17. Unemo M, Ahlstrand J, Sánchez-Busó L, Day M, Aanensen D, Golparian D, Jacobsson S, Cole MJ, European Collaborative Group. High susceptibility to zoliflodacin and conserved target



(GyrB) for zoliflodacin among 1209 consecutive clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates from 25 European countries, 2018. *J Antimicrob Chemother* 2021;76(5):1221-1228.

18. Lin E, Adamson P, Ha S, Klausner J. P036 Estimating the prevalence of zoliflodacin resistance mutations among a global database of *Neisseria gonorrhoeae* whole genome sequences. *Sex Transm Infect* 2021;97:A69–70.

19. Abdellati S, Laumen JGE, de Block T, de Baetselier I, Van Den Bossche D, Van Dijck C, Manoharan-Basil SS, Kenyon C. Gonococcal resistance to zoliflodacin could emerge via transformation from commensal *Neisseria* species. An in-vitro transformation study. *Sci Rep* 2024;14:1179.

20. Raccagni AR, Ranzenigo M, Bruzzesi E, Maci C, Castagna A, Nozza S. *Neisseria gonorrhoeae* Antimicrobial Resistance: The Future of Antibiotic Therapy. *J Clin Med* 2023;12(24):7767.