

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 615.03:616-002.5

**ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ
КОРРЕКЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ
И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**

Цепелев В.Ю., Лазарева И.А., Гунов С.В.

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск,
e-mail: gunov99@yandex.ru*

Туберкулез остается одной из социально значимых и крайне опасных инфекций настоящего времени. Высокий процент заболеваемости в России и других странах свидетельствует о том, что борьба с данным заболеванием далеко не окончена, а лишь продолжает развиваться. В основе терапии туберкулеза лежит комплексный подход, однако применение лекарственных препаратов, оказывающих действие на микобактерии, является одним из основных компонентов схем лечения. Фармакологическая коррекция туберкулеза остается одной из сложных и важных проблем настоящего времени. Последние десятилетия борьбы с данным инфекционным заболеванием позволили накопить большой опыт и выработать ряд стратегий в лечении с использованием различных групп препаратов, однако наличие устойчивости микроорганизмов к широкому кругу антибактериальных средств, в том числе и к противотуберкулезным, создает определенные трудности в терапии этой категории пациентов и является уже далеко не теоретической, а практической проблемой современной фтизиатрии. Ограниченное применение различных групп противотуберкулезных препаратов вносит свой вклад в развитие устойчивости микобактерии туберкулеза к ним. В связи с этим большой интерес представляет изыскание новых потенциальных лекарственных препаратов и соединений, способных расширить терапевтические возможности в борьбе с данной патологией.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, антибиотики, противотуберкулезные препараты

**PROSPECTS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION
OF TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE AND BROAD DRUG RESISTANCE**

Tsepelev V.Yu., Lazareva I.A., Gunov S.V.

*Federal State Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the
Ministry of Health of Russia, Kursk, e-mail: cepelevvyu@kursksmu.net*

Tuberculosis remains one of the socially significant and extremely dangerous infections of the present time. The high percentage of morbidity in Russia and other countries indicates that the fight against this disease is far from over, but only continues to develop. Tuberculosis therapy is based on an integrated approach, but the use of drugs that have an effect on mycobacteria is one of the main components of treatment regimens. Pharmacological correction of tuberculosis remains one of the most difficult and important problems of the present time. The last decades of the fight against this infectious disease have allowed us to accumulate a lot of experience and develop a number of strategies in the treatment using various groups of drugs, however, the presence of resistance of microorganisms to a wide range of antibacterial agents, including anti-tuberculosis, creates certain difficulties in the treatment of this category of patients and is no longer a theoretical, but a practical problem of modern phthisiology. The limited use of various groups of anti-tuberculosis drugs contributes to the development of resistance of Mycobacterium tuberculosis to them. In this connection, it is of great interest to find new potential drugs and compounds that can expand therapeutic possibilities in the fight against this pathology.

Keywords: tuberculosis, drug resistance, antibiotics, anti-tuberculosis drugs

Туберкулез (ТБ) – старейшее заболевание, известное человечеству, оно остается одной из глобальных проблем здравоохранения во всем мире. Как известно, возбудителем данного заболевания является микобактерия туберкулеза (МБТ). Несмотря на наличие современных способов диагностики, а также большого количества лекарственных препаратов, обладающих выраженным действием на микобактерию туберкулеза – данное заболевание по-прежнему представляет серьезную опасность [1]. Количество вновь заболевших туберкулезом в 2015 году в мире составило более 10,4 миллиона человек, среди которых 10%

составили дети и 12% – пациенты с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [2]. Наибольшую опасность представляют устойчивые к действию антибактериальных препаратов штаммы микобактерий, которые за длительное время лечения ограниченным набором лекарственных препаратов выработали мультирезистентность к противотуберкулезным средствам, что существенно удлиняет сроки, эффективность и стоимость лечения.

Цель работы – провести анализ современных научных данных о возможных путях преодоления лекарственной устойчивости туберкулеза в современной медицин-

ской практике, а также рассмотреть новые лекарственные препараты и потенциальные соединения с противотуберкулезной активностью, которые могут быть применены в терапии резистентного туберкулеза.

Материалы и методы исследования

Произведены поиск, анализ и систематизация научной литературы на глубину до 10 лет, посвященной исследуемой проблеме.

Результаты исследования и их обсуждение

Борьба с возбудителем туберкулеза на протяжении всей истории человечества помогла понять механизмы и пути передачи данной инфекции, определить группы риска, разработать способы диагностики, лечения и профилактики, однако ТБ по-прежнему остается в ТОП-10 заболеваний, вызывающих глобальную смертность [3]. Наряду с неугасающей туберкулезной инфекцией все большее опасение вызывает явление антибиотикорезистентности, которое можно также отнести к глобальным проблемам медицины и фармакологии. Наибольшую опасность представляет собой антибиотикорези-

стентная туберкулезная инфекция, которая также получает значительное клиническое распространение по всему миру. Чаще всего подобное явление связывают как с врожденной устойчивостью микобактерий и пациентов к определенному виду антибактериальных препаратов, так и с приобретенной, выработанной в ходе лечения пациентов. Последний вариант появления устойчивости наиболее распространен, т.к. препараты, применяемые в лечении ТБ, были синтезированы много лет назад, а поиск и создание новых лекарственных препаратов занимает значительное время. Кроме того, большую роль играют отрывы от лечения малоответственных и социально неблагополучных категорий пациентов, что также вносит большой вклад в появление резистентных форм [4]. Быстрое развитие устойчивости требует проведения адекватной и обоснованной антибиотикотерапии, надлежащего применения антибактериальных препаратов, разработки новых препаратов с таргетным воздействием на микобактерию туберкулеза в течение короткого курса лечения, а также разработки новых и совершенствования имеющихся схем лечения.

Таблица 1

Современная схема лечения МЛУ-ТБ

Шаг 1	Выберите инъекционный препарат Группа 2: Канамицин, капреомицин	Выбрать препарат на основании истории лечения. Стрептомицин не используется из-за высокой резистентности у пациентов с МЛУ-ТБ.
Шаг 2	Выберите фторхинолон Choose Fluoroquinolone Группа 3: Левифлоксацин, Моксифлоксацин Levofloxacin, Moxifloxacin	Добавить фторхинолон более позднего поколения.
Шаг 3	Добавить два препарата Add two drugs Группа 4: Этионамид, Циклосерин, Параминосалициловая кислота	Добавлять препараты группы 4 до того, пока не появится 4 препарата второго ряда, которые будут эффективны. Выбор зависит от побочных эффектов.
Шаг 4	Добавить препараты Add medications Группа 1: Пиразинамид, Этамбутол	Обычно всегда добавляется, но если нет непереносимости или высокой вероятности развития резистентности.
Шаг 5	Рассмотреть препараты Consider medications Группа 5: Бедаквилин, Линезолид, Клофазимин, Изониазид в высоких дозах, циластатин	Если нет эффективных четырех препаратов второго ряда из групп 2-4, то назначить два препарата группы 5.

В настоящее время наиболее перспективная схема лечения представлена в таблице, которая позволяет поэтапно делать подбор препаратов и в динамике изучать эффективность лечения [5].

Общепринято подразделять микобактерии туберкулеза на штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) – устойчивые к изониазиду и рифампицину, и на штаммы с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) – штаммы МЛУ-ТБ с повышенной лекарственной устойчивостью к препаратам второго ряда терапии, таких как аминогликозиды и фторхинолоны.

Согласно классификации противотуберкулезных препаратов, принятой Всемирной организацией здравоохранения для лечения МЛУ-ТБ, выделяют 3 основные группы препаратов: А, В, С. К препаратам группы А относятся линезолид, бедаквилин, левофлоксацин и моксифлоксацин; к препаратам группы В – клофазимин, теризидон и циклосерин. К препаратам группы С – этамбутол, меропенем, пиперазид, амикацин, стрептомицин, деламанид, этионамид [6].

Особенно следует обратить внимание на возможность использования новых препаратов с доказанной эффективностью, таких как бедаквилин или деламанид.

Бедаквилин особенно интересен тем, что это первое противотуберкулезное средство, одобренное к применению за последние несколько десятков лет в США [7]. В основе его бактерицидного механизма действия лежит способность ингибирования протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий туберкулеза с дальнейшим влиянием на метаболизм [8]. Сочетание бедаквилина с другими противотуберкулезными препаратами, а также его пролонгированный период полувыведения значительно повышает эффективность проводимой противотуберкулезной терапии [9]. Стоит особенно отметить наличие ряда исследований, которые показали эффективность схем с бедаквилином в лечении МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в комбинации с линезолидом и без него [10]. Наиболее масштабное изучение бедаквилина проводилось в 15 странах с участием более 400 пациентов, которое показало успешность терапии с использованием схем, содержащих бедаквилин, в 71,3% случаев, причем наиболее высокие результаты были в группах с ШЛУ-ТБ по сравнению с группами с МЛУ-ТБ [11]. Для применения бедаквилина имеется ряд рисков, в частности его воздействие на сердце и удлинение интервала QT, поэтому его стоит

применять с осторожностью и под чутким контролем [12].

Деламанид относится к новому классу противотуберкулезных препаратов – дигидронитроимидазолам. Было выявлено таргетное воздействие препарата за счет нарушения синтеза компонентов клеточной стенки – кетомиколовой и метоксимиколовой кислот, что обеспечивает бактерицидность для МБТ. Он накапливается внутри макрофагов, благодаря этому препарат оказывает бактерицидный эффект по отношению к активным и внутриклеточным формам туберкулеза. В настоящее время препарат находится на ранних стадиях клинических исследований и изучен несколько меньше, чем бедаквилин, но уже показывает интересные и многообещающие результаты проводимой терапии. Благоприятный исход лечения в результате исследований был подтвержден при 8-месячной терапии деламанидом и составил 74%. Однако длительное лечение пациентов с ШЛУ-ТБ не давало улучшения результатов по сравнению с краткосрочной терапией деламанидом [13].

Большой интерес представляет использование комбинации бедаквилина и деламанида. На данный момент такую комбинацию используют при лечении тяжелых форм МЛУ-ТБ. Сочетание бедаквилина и деламанида не проявило кардиотоксичность в проводимых исследованиях, даже при использовании клофазимина или фторхинолонов, которые вызывают удлинение интервала QT. Недавнее исследование DELIBERATE показало, что их совместное исследование абсолютно безопасно. Полученные результаты открывают новые горизонты при лечении сложных форм МЛУ-ТБ [14].

Среди современных противотуберкулезных препаратов стоит также отметить претоманид. Данное антибактериальное средство относится к группе нитроимидазолов. Препарат блокирует синтез клеточной стенки за счет угнетения синтеза миколиновой кислоты у реплицирующихся микобактерий, а также оказывает негативное действие на нереплицирующиеся формы за счет реактивных форм оксида азота, действуя схоже с респираторными ядами. Данный препарат показал высокую эффективность в борьбе с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ формами туберкулеза в комбинациях с другими противотуберкулезными препаратами, такими как линезолид и бедаквилин. Благоприятный исход после применения данной комбинации составлял от 84% до 93% через 6 месяцев [15].

Таблица 2

Фазы клинических испытаний противотуберкулёзных препаратов

Клинические испытания		
Фаза 1	Фаза 2	Фаза 3
BVL-GSK098 GSK-286 TBAJ-587 TBAJ-876 TBI-223 TBI-166	SPR720 BTZ-043 TBA-7371 GSK-3036656 (070) OPC-167832 Delpazolid Sutezolid Telacebec SQ-109	Bedaquiline Delamanid Pteromanid

Многообещающими кандидатами в лечении резистентных форм туберкулеза являются антимикробные пептиды. Данные соединения имеют амфифильную катионную структуру и избирательное сродство к отрицательно заряженной бактериальной клеточной стенке, некоторые из них участвуют во врожденном иммунном ответе хозяина. Наличие разнообразного механизма действия, а также низкой цитотоксичности делают эти соединения особенно привлекательными. Например, такие пептиды, как дефензины и кателицидины, обладают широким спектром действия на грамм-положительные и грамм-отрицательные микроорганизмы, в том числе проявляя активность в отношении МБТ. Однако высокая стоимость производства препаратов антимикробных пептидов и недостаточное количество исследований в отношении их действия, в том числе и побочного, не позволяют широко использовать данную группу соединений [16; 17].

Адекватное лечение МЛУ-ТБ позволит исключить дальнейшее развитие прогрессирования появления новых устойчивых штаммов, которые с каждым годом ухудшают эффективность лечения и ограничивают терапевтические возможности. Современные противотуберкулёзные препараты второго и третьего ряда менее эффективны и особенно токсичны, также экономически невыгодны, чем препараты первого ряда. Из-за этого необходимо адекватное лечение, определяющее его степень эффективности, достижение которого возможно при индивидуальном подходе определения лекарственной чувствительности. Из-за чего возрастает потребность в новых препаратах, которые находятся на разных стадиях клинических испытаний, что представлено в таблице 2.

В настоящее время множество противотуберкулёзных препаратов находится на

различных стадиях исследований. Препараты TBAJ-587 и TBAJ-876 представляют собой диарилхинолины, в то время как дельпазол, сутезолид и TBI-223 представляют собой оксазолидиноны, аналогичные циклосерину. Особым кандидатом из нового класса лекарств является теласебек. Он вызывает гибель бактериальных клеток путем ингибирования микобактериального комплекса цитохрома bc1, ответственного за синтез АТФ. Исследование, подтверждающее данную гипотезу, показало увеличение скорости выведения мокроты при сопоставимых уровнях побочных эффектов с одобренными в настоящее время препаратами. Если результаты текущих клинических испытаний продолжат отражать это, он, вероятно, будет одобрен в качестве третьего нового современного класса лекарств с противотуберкулёзной активностью. Это было бы важным достижением, поскольку многие другие разрабатываемые препараты классифицируются аналогично существующим, и поэтому их использование в качестве добавок или заменителей их аналогов будет исключено из-за опасений относительно токсичности или устойчивости. На данный момент официально одобрены ВОЗ препараты 3 фазы клинических испытаний: претоманид, линезолид и бедаквилин, что обеспечивает возможность внедрения новых и эффективных схем лечения в клиническую практику. Также интересно отметить, что разрабатываемые препараты в основном являются пероральными препаратами, что обусловлено предпочтениями пациентов и, следовательно, потенциалом для большей приверженности и излечения [18; 19].

В качестве дополнения к более коротким схемам лечения проводятся исследования, направленные на модификацию иммунного ответа и предотвращения заболеваемости. Дефицитные и гипервоспалительные

состояния находятся в тесной связи с заболеваемостью и смертностью, что свидетельствует о первостепенном значении адаптации сбалансированного иммунного ответа. Были предложены лекарственные мишени, направленные на модулирование активности макрофагов. Дополнительные методы лечения включают витамин D, эверолимус, ауранофин и СС-11050. Данные соединения не улучшают превращение мокроты, но у пациентов, принимавших СС-11050 или эверолимус, происходило более быстрое восстановление объёма форсированного выдоха, что свидетельствует об усилении роли сбалансированного иммунного ответа на инфекцию [20].

Выводы

Туберкулёз – это социально значимое заболевание, которое ежегодно поражает миллионы людей различных возрастных групп и находится на особом контроле ВОЗ. Его лечение крайне тяжелое, особенно учитывая ситуацию с развитием множественной лекарственной устойчивости штаммов туберкулёза, что также вносит ещё большие трудности. В ходе нашего обзора были выявлены наиболее актуальные и перспективные препараты и соединения, которые способны внести значительный вклад в борьбу с антибиотикорезистентными формами туберкулеза.

Список литературы

1. Natarajan A., Beena P.M., Devnikar A., Mali S. A systematic review on tuberculosis // *Indian J. Tuberc.* 2020. Vol. 67, № 3. P. 295-311. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.02.005.
2. Churchyard G., Kim P., Shah N.S., Rustomjee R., Gandhi N., Mathema B., Dowdy D., Kasmar A., Cardenas V. What we know about tuberculosis transmission: an overview // *J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 216. P. 629-635. DOI: 10.1093/infdis/jix362.
3. Pezzella A.T. History of pulmonary tuberculosis // *Thorac. Surg. Clin.* 2019. Vol. 29, № 1. P. 1-17. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.002.
4. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L., Pulcini C., Kahlmeter G., Kluytmans J., Carmeli Y., Ouellette M., Outtersson K., Patel J., Cavalieri M., Cox E.M., Houchens C.R., Grayson M.L., Hansen P., Singh N., Theuretzbacher U., Magrini N. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* 2018. Vol. 18, № 3. P. 318-327. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
5. Khawbung J.L. et al. Drug resistant Tuberculosis: a review // *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2021. Vol. 74. P. 1-9. DOI: 10.1016/j.cimid.2020.101574.
6. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization, 2020.
7. Osborne R. First novel anti-tuberculosis drug in 40 years // *Nature biotechnology.* 2013. Vol. 31. P. 89–90.
8. Koul A., Vranckx L., Dhar N., Göhlmann H.W.H., Özdemir E., Neefs J.-M., Schulz M., Lu P., Mørtz E., McKinney J.D., Andries K., Bald D. Delayed bactericidal response of mycobacterium tuberculosis to bedaquiline involves remodelling of bacterial metabolism // *Nature Communications.* 2014. Vol. 5. P. 1-10. DOI: 10.1038/ncomms4369.
9. McLeay S.C., Vis P., van Heeswijk R.P.G., Green B. Population pharmacokinetics of bedaquiline (TMC207), a novel antituberculosis drug // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2014. Vol. 58, № 9. P. 5315–5324. DOI: 10.1128/AAC.01418-13.
10. Olayanju O., Limberis J., Esmail A., Oelofse S., Gina P., Pietersen E., Fadul M., Warren R., Dheda K. Long term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug resistant tuberculosis from South Africa // *The European respiratory journal.* 2018. Vol. 51, № 5. P. 1-7.
11. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M., Leyer R.R., D'Ambrosio L. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: A multicentre study // *European Respiratory Journal.* 2017. Vol. 49, № 5. P. 1-5. DOI: 10.1183/13993003.00387-2017.
12. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Migliori G.B. Cardiac safety of bedaquiline: A systematic and critical analysis of the evidence // *European Respiratory Journal.* 2017. Vol. 50. P. 1-6. DOI: 10.1183/13993003.01462-2017.
13. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L., Tomson T., Skenders G., Kummik T., Cirule A., Leimane V., Kurve A., Levina K., Geiter L.J., Manissero D., Wells C.D. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis // *European respiratory journal.* 2013. Vol. 41, № 6. P. 1393-1400. DOI: 10.1183/09031936.00125812.
14. Dooley K.E., Rosenkranz S.L., Conradie F., Moran L., Hafner R., von Groote-Bidingmaier F., Wimbish C. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in patients with rifampicin-resistant-tb: a randomized controlled trial // *Lancet Infect. Dis.* 2021. Vol. 21, № 7. P. 975–983. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30770-2.
15. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S., Howell P., Mikiashvili L., Ngubane N. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* 2022. Vol. 387, № 9. P. 810-823. DOI: 10.1056/NEJMoa2119430.
16. AlMatar M., Makky E.A., Yakıcı G., Var I., Kayar B., Köksal F. Antimicrobial peptides as an alternative to anti-tuberculosis drugs // *Pharmacol. Res.* 2018. Vol. 128. P. 288-305. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.10.011.
17. Ning Y., Wang L., Wang M., Meng X., Qiao J. Antimicrobial peptides: a promising strategy for anti-tuberculosis therapeutics // *Protein Pept. Lett.* 2023. Vol. 30, № 4. P. 280-294. DOI: 10.2174/0929866530666230315113624.
18. Black T.A., Buchwald U.K. The pipeline of new molecules and regimens against drug-resistant tuberculosis // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact Dis.* 2021. Vol. 25. P. 1-10. DOI: 10.1016/j.jctube.2021.100285.
19. Lee B.S., Pethe K. Telacebec: an investigational antibacterial for the treatment of tuberculosis // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2022. Vol. 31, № 2. P. 139-144. DOI: 10.1080/13543784.2022.2030309.
20. Wallis R.S., Ginindza S., Beattie T., Arjun N., Likoti M., Edward V.A., Churchyard G. Adjunctive host-directed therapies for pulmonary tuberculosis: a prospective, open-label, phase 2, randomised controlled trial // *Lancet Respir. Med.* 2021. Vol. 9, № 8. P. 897-908. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30448-3.