

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Ислам Ермеков, Университет Вytaутаса Великого, Литва, Каунас. E-mail: islam.yermekov@vdu.lt; <https://orcid.org/0000-0002-4575-3327>.

Вклад авторов. Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи. Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 17.02.2023.

Принята к публикации: 10.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Islam Yermekov, Vytautas Magnus University, Lithuania, Kaunas. E-mail: islam.yermekov@vdu.lt; <https://orcid.org/0000-0002-4575-3327>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 17.02.2023.

Accepted for publication: 10.03.2023.

УДК: 616.24-002.5-08
МРНТИ: 76.29.35.

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-1-65-72

НОВЫЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРЕПАРАТ ПРЕТОМАНИД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (ОБЗОР)

* Г.А. Смаилова

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

Аннотация

В обзоре использовано 61 источников литературы, посвященных новому противотуберкулезному препарату РА-824-претоманиду, который проявляет антимикробную активность против штаммов микобактерии туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Согласно изученным данным, комбинации претоманида с другими химиопрепаратами высокоэффективны и перспективны при проведении лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственно-устойчивый туберкулез, претоманид, противотуберкулезные препараты, химиотерапия.

Введение. История химиотерапии туберкулеза началась в XX веке с открытия стрептомицина. В 1941 году американским микробиологом Зельманом Ваксманом был выделен актиномицин, обладавший токсическими свойствами. Два года спустя, в 1943 году под руководством Ваксмана Альберт Шац синтезировал стрептомицин — антибиотик, оказавшийся эффективным в отношении возбудителя туберкулеза. С 1946 года антибактериальный препарат стал широко использоваться для борьбы с туберкулезом. Интересно отметить, что в первые несколько лет применения стрептомицин обладал крайне высокой противотуберкулезной активностью: даже смыв с флакона, где до этого находился лиофилизат препарата, давал клинический эффект [1]. К концу XX века спектр антибактериальных препаратов,

применяемых во фтизиатрии, значительно расширился. Было открыто множество противотуберкулезных препаратов (ППП): ПАСК, изониазид, циклосерин, амикацин, канамицин, рифампицин, этионамид, капреомицин, этамбутол, пипразинамид.

С середины XX века химиотерапия (ХТ), бесспорно, стала занимать ведущее место в лечении туберкулеза. Основная ее задача — добиться не только прекращения бактериовыделения, но и полной ликвидации клинических проявлений болезни, стойкого заживления туберкулезных изменений в пораженном органе, а также максимального восстановления нарушенных функций организма. Терапевтический эффект ХТ обусловлен антибактериальным действием ППП и направлен на подавление размножения микобактерий туберкулеза

(МБТ) (бактериостатическое действие) или их уничтожения (бактерицидное действие) в организме больного. Только при подавлении размножения МБТ или их уничтожении возможен запуск адаптационных механизмов, направленных на активацию репаративных процессов и создание в организме больного условий для полного клинического излечения [7; 8; 9]. Для достижения этой цели используется не один, а комбинация туберкулостатических препаратов [10; 11]. Основные противотуберкулезные препараты: изониазид (H), рифампицин (R), пиперазидин (Z), этамбутол (E) и стрептомицин (S) являются высокоэффективными в отношении возбудителя, чувствительного ко всем ПТП [4].

Однако, в конце 90-х годов переход стран распадающегося Советского Союза на рыночные отношения привел к социально – экономической нестабильности населения и, соответственно, к неблагоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулезу. В этот период активизировались запущенные формы специфического процесса, такие как, милиарный туберкулез, казеозная пневмония, туберкулезный менингит и другие. Неэффективная предыдущая, прерванная и/или незаконченная химиотерапия, вседозволенность в приобретении любого лекарственного средства в аптечной сети, привели к бурному росту и распространению множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ-ТБ), представляющую собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения во всем мире. По оценкам ВОЗ, каждый год около 600 тыс. людей заболевают туберкулезом с устойчивостью к рифампицину (РУ-ТБ) или МЛУ-ТБ. Излечиваются лишь 54% больных с вышеназванными формами заболевания.

Сложившаяся ситуация потребовала разработки новых ПТП и поиска актуальных и эффективных схем лечения МЛУ/ШЛУ – ТБ. За последние 50 лет произошел прорыв в создании принципиально новых ПТП для лечения лекарственно-устойчивого (ЛУ-ТБ) – так, в 2012 году FDA (Food and drug administration, USA) зарегистрировали новый противотуберкулезный препарат бедаквилин (Bdq), в 2013 году ЕМА (European Medicine Agency) одобрило применение лекарственного препарата деламамид (Dlm) как противотуберкулезного средства. Оба лекарственных средства были рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для лечения устойчивых форм туберкулеза (ТБ) [50; 51; 37; 52; 57; 58]. Расширение спектра применяемых антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью открывает для фтизиатров перспективы в лечении не только активных, но и латентной формы заболевания, выявляемой при тестировании статуса инфицированности [3].

Расширение рынков новых лекарств для лечения ТБ (endTB) - это партнерство Partners In Health, Médecins sans Frontières, Interactive Research & Development и финансового партнера UNITAID. endTB использует первые ПТП, разработанные почти за 50 лет, Bdq и Dlm, чтобы помочь улучшить результаты лечения МЛУ-ТБ в ряде стран мира. С этой целью в апреле 2015 года endTB стало проводить многоцентровое наблюдательное исследование эффективности и безопасности вышеназ-

ванных препаратов. В обсервационном исследовании endTB, в которое были включены гетерогенные когорты пациентов, получавших Dlm в режиме ХТ с другими ПТП, конверсия посева мазка мокроты наступила в 80% случаев [16]. 1109 пациентов с МЛУ-ТБ получали Bdq и Dlm или оба препарата одновременно. У 939 (85%) наступила конверсия посева мазка мокроты. Авторы рекомендуют срочное расширение доступа препаратов для лечения пациентов с ТБ/ВИЧ [17]. У 2600 пациентов МЛУ - ТБ с апреля 2015 г по сентябрь 2018 г в 17 странах получены данные о безопасности и эффективности новых апробированных препаратов [29]. Данные отчета endTB продемонстрировали высокую эффективность и отсутствие проблем безопасности Bdq и Dlm в лечении пациентов с МЛУ-ТБ, что повысило их ранг в иерархии ПТП при проведении лечения вышеназванной категории больных [6]. С апреля 2016 г по июль 2018 г из 174 пациентов с МЛУ-ТБ, прошедших скрининг, включено 84. Средние изменения QTc для Bdq составил 12.3 мс, для Dlm – 8.6 мс, для обоих - 20.7 мс. Нежелательных явлений 3 и 4 степени и случаев смертельных исходов не отмечено. Комбинация Bdq+Dlm оказывает умеренное влияние на QTc-интервал. В связи со сказанным, исследователи рекомендуют совместное применение в режимах ХТ обоих препаратов [25]. Проводимые мультицентровые исследовательские работы по апробации таргетированных ПТП, их различной комбинации в конструируемых перспективных режимах химиотерапии как раз направлены на ликвидацию барьеров, что позволит не допустить развитие прогрессирования специфической инфекции. И только дальнейшее усовершенствование методов молекулярной диагностики биомаркеров лекарственной устойчивости МБТ эскалирование ситуации по ТБ с грифом МЛУ/ШЛУ и тотальной лекарственной устойчивостью (ТЛУ) в мире с привлечением инвестиций, адаптацией алгоритмов клинических испытаний в ближайшие десятилетия позволит специалистам обратить вспять агрессию данной грозной инфекции и в полной мере реализовать стратегию ВОЗ «The END TB» по сведению к минимуму показателей смертности и заболеваемости от туберкулеза [5].

Таким образом, в первое 20-летие XXI века для лечения ЛУ-ТБ разработаны и одобрены три новых противотуберкулезных лекарственных средства. Третьим новым на настоящий момент, стал РА-824, официально получивший название претоманид (Pa), которое было присвоено ему в честь Претории (ЮАР), где в большинстве случаев проводились исследования препарата. История открытия претоманида началась в 2002 г., когда лицензионные права на экспериментальное соединение РА-824 получила организация TB Alliance (ТВА)*.

В 2005 г. началась I фаза клинических испытаний, в результате чего было обнаружено, что РА-824 проявляет активность против штаммов МБТ с моно- и множественной лекарственной устойчивостью. В 2007 г. стартовала II фаза клинических испытаний для РА-824, где была запланирована разработка единой схемы для лечения лекарственно-чувствительного (ЛЧ) и лекарственно-устойчивого (ЛУ) туберкулеза.

Претоманид - PA-824 является новым препаратом и членом класса соединений, известных как бициклический нитроимидазол, нитроимидазооксазин [49]. Он представляет собой порошок от белого до почти белого или желтого цвета. Каждая таблетка претоманида содержит 200 мг препарата. Из побочных реакций препарата следует отметить гепатотоксичность, миелосупрессию, периферическую и зрительную невропатию [38].

PA-824 обладает сложным механизмом действия [28; 45]. В отличие от существующих ПТП, нитроимидазопираны обладают бактерицидной активностью в отношении статических и реплицирующихся микобактерий [54]. В результате своих исследований R Singh *et al.* (2008), Manjunatha U *et al.* (2009) обнаружили.

** TB Alliance – это некоммерческая организация, занимающаяся исследованиями, разработкой и предоставлением более эффективных, быстродействующих и доступных противотуберкулезных лекарственных средств тем, кому они необходимы. Она управляет крупнейшим в истории портфолио новых противотуберкулезных препаратов и вывела на рынок несколько продуктов.*

Смешанный эффект воздействия претоманида на гены МБТ, которые отвечают за ингибирование роста клеточной стенки подобно изониазиду и за респираторное отравление подобно действию цианидов [32; 43]. Доказано наличие противотуберкулезной активности в доклинических испытаниях *in vitro* на клинических мультирезистентных изолятах МБТ и *IN VIVO* на моделях экспериментального туберкулеза мышей и морских свинок. Пороговая токсическая доза в экспериментальных исследованиях на мышьях оценена как свыше 1000 мг/кг при однократном пероральном введении [45].

Наряду с этим, для определения возможности включения PA-824 в стандартную схему ПТП первого ряда, включающую изониазид (H)+рифампицин (R)+пиразинамид (Z), была проведена химиотерапия в экспериментальном исследовании на мышьях. Претоманид оказался способным устранить мутации, которые могли привести к развитию H-устойчивости (H^r). Кроме того, препарат эффективно действовал на МБТ, сохраняющие бактериостатическую активность при лечении ЛЧ-ТБ схемой HRZ [47; 55].

Вместе с тем, учеными выполнено еще одно важное экспериментальное исследование с целью оценки эффекта замены H на PA-824 в схеме лечения базисными ПТП, влияния дозы PA-824 и активность каждой комбинации из одного, двух и трех препаратов. Добавление PA-824 в дозах 50-100мг повышало эффективность использованных режимов ХТ. В результате проведенного лечения схемой PaRZ у экспериментальных животных в течение 2 месяцев наступила стойкая конверсия мазка мокроты, на 4 месяце отмечено уменьшение рецидивов и уменьшение частоты нежелательных реакций на ПТП [34; 47].

PA-824 хорошо переносился, показал бактерицидную активность в диапазоне доз 200-1200 мг в сутки, причем максимальная эффективность достигнута при самой низкой испытанной дозировке 200мг [13; 31],

побочные реакции (ПР) на фоне проводимого лечения оказались дозозависимыми [17; 21; 23]. Таким образом, изучение влияния сухого порошкового аэрозоля PA-824 у морских свинок доказало перспективу использования последнего для лечения специфической инфекции [23].

В 2007 г. получили начало II фаза клинических испытаний для Pa и III фаза клинических испытаний для моксифлоксацина (Mfx). Установлено, что бактериостатическое взаимодействие между Mfx и PA-824 явилось прикладным в кислой среде [22]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что новые препараты Bdq и Pa в сочетании с существующим препаратом Z и перепрофилированным препаратом клофазимином (Cfz) могут способствовать сокращению сроков лечения ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ. Bdq+Pa+Z может быть использован как потенциально новый режим лечения ТБ. Cfz не показал заметной активности в первые 14 дней лечения [19]. Еще в одном испытании на животных апробированная схема PaMfZ (претоманид, моксифлоксацин, пиразинамид) показала свою высокую эффективность, чем стандартная HRZ [35]. В трех моделях испытаний на мышьях PA-824 усилил комбинацию схему BdqPaMfZ (бедаквилин, претоманид, моксифлоксацин, пиразинамид) и схему BdqPaL (бедаквилин, претоманид, линезолид), включая ограничение мутаций, приводящих к Bdq-устойчивости [61].

В 2015 г. начата III фаза клинических испытаний STAND, в которых на протяжении 4-6 месяцев была оценена эффективность комбинации претоманид, моксифлоксацин, пиразинамид (PaMZ) в различных дозировках. Было отобрано 284 пациента, которые были разделены на 5 групп, из которых в 4 группах наблюдались пациенты с ЛЧ-ТБ, в одной группе - с ЛУ-ТБ [19]. Результаты данных клинических исследования не опубликованы в связи с преждевременным его прекращением. Режим химиотерапии от TB Alliance, разработанный в 2012 г и имеющий формулу BPaMZ обеспечил лучшую переносимость и высокую бактерицидную активность против МБТ среди больных с ЛЧ-ТБ и ЛУ - ТБ [44].

В том же 2015 году исследовательской группой Nix-TB началось первое клиническое испытание новой схемы для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ, включающей претоманид, линезолид и бедаквилин (PA-824, Lzd и Bdq) [16; 17; 33; 44; 53; 57]. Далее следует отметить, что клиническое испытание ZeNix, направленное на улучшение и усовершенствование схемы BPaL, позволило изучить эффективность и безопасность более низких доз Lzd [44]. В исследование было включено 180 пациентов с пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ, у которых ранее проведенное лечение по поводу МЛУ-ТБ было неэффективным [17]. Авторы посчитали, что интермиттирующий прием Lzd 3 раза в неделю по сравнению с ежедневным приемом препарата не должна привести к снижению его эффективности, а приведет к снижению токсических реакций по сравнению с ежедневным его приемом. Общая эффективность BPaL была одинаково высокой в отношении всех штаммов МБТ. Было предложено следующее: в схеме PA-824, Lzd и Bdq в течение первых 2 месяцев Lzd назначался ежедневно с последующим приемом 3 раза в неделю [15]. Данная лечебная комбинация позво-

лила привести к клинической и микробиологической стабилизации специфического процесса у пациентов с ШЛУ-ТБ в течение 6 месяцев лечения [53]. Silva D. R с соавторами (2018) в своих исследованиях выявили, что схема ВРaL из-за дополнительного воздействия метаболита бедаквилина может привести к увеличению интервала QTc от 13,6 до 15,0 мс. При своевременно проведенном мониторинге и коррекции нежелательных явлений на ПТП, режим химиотерапии можно продолжать [44].

F. Conradi e.a. (2020) сообщили о результатах эффективности и безопасности претоманида. В исследование было включено 109 пациентов, получавших схему Bdq Pa Lzd в течение 6 месяцев. По окончании ХТ благоприятный исход имели 90% пациентов, неблагоприятный - 10% (смерть - 7, отзыв согласия на лечение - 1, рецидив - 2 и отрыв от лечения - 1). В данном режиме побочные эффекты наблюдались на линезолид (периферическая невропатия у 81% пациентов и миелосупрессия - у 48%): последние были устранены. Авторы рекомендуют режим химиотерапии ВРaL для лечения продолжительностью 6 - 9 месяцев для пациентов с туберкулезом с МЛУ-ТБ и устойчивостью к фторхинолонам, которые либо не принимали бедаквилин и линезолид ранее, либо принимали эти препараты в течение не более чем 2 недель [18]. Исследовательская программа Nix-ТБ разработала универсальные режимы лечения различных вариантов ТБ, результаты которой явились основой рекомендаций, представленных в Сводном руководстве ВОЗ, 2020 [60].

В 2018 г. Simpliсi ТВ начали проводить многоцентровое открытое частично рандомизированное клиническое исследование, в котором изучались возможности схемы Bdq+Pa+Mfx+Z для лечения ЛЧ-ТБ в течение 4-6 месяцев, а также НУ/РУ/ МЛУ-ТБ на протяжении 6 месяцев. В клиническом исследовании участвовали 26 центров из 10 стран Африки, Азии, Европы и Южной Америки. В общей сложности зарегистрировано 450 участников. Результаты группы авторов, проводивших лечение ЛЧ-ТБ схемой PaMZ, пришли к выводу, что она недостаточно эффективна по сравнению со стандартной схемой HRZE, которая сохранила свой приоритет [56]. Режим ВРaMZ у больных МЛУ-ТБ показал самый высокий уровень бактерицидной активности во всех группах лечения. Схема ВРaZ хорошо переносилась и показала значительно более высокую бактерицидную активность у больных сахарным диабетом и туберкулезом (СД-ТБ) по сравнению со стандартным лечением изониазидом, рифампицином, пипразинамидом и этамбутолом (HRZE). ВРaZ и ВРaMZ представляют собой многообещающие упрощенные схемы лечения как лекарственно-устойчивого, так и МЛУ-ТБ [20].

Исследование ТВ PRACTECAL — это передовой клиническо-исследовательский проект II-III фаз, направленный на поиск краткосрочных, переносимых и эффективных методов лечения пациентов с ЛУ-ТБ. Воспользовавшись возможностью получить первые за полвека новые противотуберкулезные препараты, MSF сотрудничает с Лондонской школой гигиены и тропической медицины и другими мировыми лидерами в об-

ласти медицинских исследований, а также с министерствами здравоохранения пострадавших стран, чтобы принять меры [44; 57]. Результаты, опубликованные исследователями в 2022 г, показали, что новый шестимесячный полностью пероральный режим лечения, включающий ВРaLM, безопаснее и эффективнее при лечении ЛУ-ТБ, чем принятый в настоящее время стандарт лечения [14; 36; 46].

Лечение ко-инфекции ТБ/ВИЧ также остается одной из актуальных проблем. Ряд исследователей определили безопасность применения PA-824 с антиретровирусной терапией (АРТ) лопинавиром / ритонавиром (LPV/RNV), эфавиренцем (EFV). LPV/RNV оказывали минимальное влияние на экспозицию PA-824 без корректировки дозы. Отмечено, что воздействие PA-824 на МБТ снижается при назначении с EFV [24; 42].

На основании вышеизложенного, в результате множества проведенных экспериментальных и клинических испытаний, в августе 2019 г. претоманид одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США для применения в комбинации с бедаквилином и линезолидом для лечения больных ШЛУ-ТБ с трудностями подбора схемы лечения [26]. В настоящий момент рандомизированное частично слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы, направленное на оптимизацию дозы линезолида по параметрам эффективность/безопасность/переносимость вышеописанной схемы (ВРaL) завершено [12; 40]. А.В. Кукурика (2021), при проведении анализа источников литературы, пришла к заключению, что комбинации претоманида с другими противотуберкулезными препаратами высокоэффективны и перспективны при лечении ЛУ ТБ [2]. В ноябре 2020 г. претоманид прошел предварительную квалификацию ВОЗ и был включен в список противотуберкулезных лекарственных препаратов.

В мае 2022 г. ВОЗ представила обновленные рекомендации по лечению пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину, основанные на результатах исследований ТВ-PRACTECAL и ZeNix.

Основные изменения в лечении ЛУ-ТБ заключаются в следующем:

1. Режим ВРaLM продолжительностью 6 месяцев, включающий бедаквилин, претоманид, линезолид (600 мг) и моксифлоксацин, может использоваться в условиях программы вместо 9-месячного или более длительного (>18 месяцев) режима у пациентов (в возрасте ≥ 15 лет) с МЛУ/ РУ-ТБ, которые ранее не получали бедаквилин, претоманид и линезолид (определяется как лечение > 1 месяца).

2. Этот режим можно использовать без моксифлоксацина (ВРaL) в случае документально подтвержденной резистентности к фторхинолонам (у пациентов с пре-ШЛУ-ТБ). Тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к фторхинолонам настоятельно рекомендуется, но ТЛЧ не должно задерживать начало лечения. Указанные схемы лечения предпочтительнее 9 - месячного режима и более длительной терапии (от 18 месяцев и дольше).

Также были представлены данные о безопасности претоманида. Предварительная оценка репродуктивной токсичности лекарства показала, что оно не воздействует на мужскую фертильность. Но это необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях [39]. В сообщении говорится, что новое сводное руководство ВОЗ по лечению ТБ заменит все предыдущие рекомендации по этой теме.

Заключение. Химиотерапия занимает ведущее место в лечении туберкулеза. Основная ее задача – добиться прекращения бактериовыделения, полной ликвидации клинических проявлений болезни, стойкого заживления туберкулезных изменений в пораженном органе, а также максимального восстановления нарушенных функций организма. С конца 90-х стало представлять угрозу для общественного здравоохранения рост и распространению МЛУ/ШЛУ-ТБ. По оценкам ВОЗ, каждый год около 600 тыс. людей заболевают ЛУ-ТБ. Излечиваются лишь 54% больных во всем мире. Сложившаяся ситуация потребовала разработки новых ПТП и поиска актуальных и эффективных схем лечения. Таковым явился претоманид, получивший предварительное одобрение мирового медицинского сообщества. Для претоманида, включенного в режимы ХТ, характерны высокая эффективность и безопасность применения, хорошая переносимость, позволяющая ограниченный мониторинг, прием препарата перорально и возможность проводить лечение в сокращенные сроки, приводящие соответственно к сокращению финансовых затрат, минимальное взаимодействие с антиретровирусными препаратами.

Однако, следует отметить, что, несмотря на огромные успехи, достигнутые в разработке и внедрении в практику коротких схем лечения (КСЛ) для ЛУ-ТБ, пока ни одна из них не является идеальной, поэтому необходимо продолжать поиск.

Список литературы:

1. Ваксман Зельман Абрахам. Википедия. [Электронный ресурс]. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B0%D0%BA%D1%81%D0%BC%D0%B0%D0%BD_%D0%97%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%BC%D0%B0%D0%BD_%D0%90%D0%B1%D1%80%D0%B0%D1%85%D0%B0%D0%BC. [Vaksman Zel'man Abraham. Vikipedija. [Elektronnyj resurs]. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B0%D0%BA%D1%81%D0%BC%D0%B0%D0%BD_%D0%97%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%BC%D0%B0%D0%BD_%D0%90%D0%B1%D1%80%D0%B0%D1%85%D0%B0%D0%BC].
2. Кукурика А. В. Претоманид: клинические испытания и перспективы применения в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 54-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-54-60>. [Kukurika A. V. Pretomanid: klinicheskie ispytaniya i perspektivy primeneniya v shemah lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'ju // Tuberkuljoz i bolezni ljogkih. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 54-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-54-60>].
3. Луговкина Т.К., Скорняков С.Н., Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А. Современные подходы к поиску активных

препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 60-69. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-60-69>. [Lugovkina T.K., Skornjakov S.N., Kil'djusheva E.I., Egorov E.A. Sovremennye podhody k poisku aktivnyh preparatov, shem i rezhimov himioterapii tuberkuleza // Tuberkuljoz i bolezni ljogkih. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 60-69. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-60-69>].

4. Мишин В.Ю. Современные режимы химиотерапии туберкулеза легких, вызванного лекарственно - чувствительными и лекарственно-резистентными микобактериями. РМЖ. 2003; 21:1163. [Mishin V.Ju. Sovremennye rezhimy himioterapii tuberkuleza legkih, vyzvannogo lekarstvenno - chuvstvitel'nymi i lekarstvenno-rezistentnymi mikobakterijami. RMZh. 2003; 21:1163].

5. Наумов А.Г., Павлушин А.В. Стратегия борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом: Перспективные режимы химиотерапии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание – 2019 – N 5.-С.57-65. [Naumov A.G., Pavlunin A.V. Strategija bor'by s lekarstvenno-ustojchivym tuberkulezom: Perspektivnyye rezhimy himioterapii (obzor literatury) // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie – 2019 – N 5.-S.57-65].

6. Промежуточный анализ endTB - июль, 2018. [Promezhutochnyj analiz endTB - ijul', 2018].

7. Рабухин А.Е. Химиотерапия больных туберкулезом легких. – М. – 1970. – 400 с. [Rabuhin A.E. Himioterapija bol'nyh tuberkulezom legkih. – М. – 1970. – 400 s].

8. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. – М. – 1980. – 279 с. [Homenko A.G. Himioterapija tuberkuleza legkih. – М. – 1980. – 279 s].

9. Хоменко А.Г. Туберкулез. // Руководство для врачей. – М. – 1996. – 493 с. [Homenko A.G. Tuberkulez. // Rukovodstvo dlja vrachej. – М. – 1996. – 493 s.]

10. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза – история и современность. // Пробл. туб. – 1996. – № 3. – С. 2 – 6. [Homenko A.G. Tuberkulez. // Rukovodstvo dlja vrachej. – М. – 1996. – 493 s].

11. Чуканов В.И. Основные принципы лечения больных туберкулезом легких. // Русский медицинский журнал. – 1998. – Том 6. – № 17. – С. 1138 – 1142. [Chukanov V.I. Osnovnye principy lechenija bol'nyh tuberkulezom legkih. // Russkij medicinskij zhurnal. – 1998. – Том 6. – № 17. – С. 1138 – 1142].

12. A phase 3 study assessing the safety and efficacy of bedaquiline plus PA-824 plus linezolid in subjects with drug resistant pulmonary tuberculosis – Full Text View – ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799?term=NiX+T-B&draw=2&rank=1> (accessed: 03.11.2020).

13. Ahmad Z., Peloquin C. A., Singh R. P., Derendorf H., Tyagi S., Ginsberg A., Grosset J. H., Nuermberger E. L. PA-824 exhibits time-dependent activity in a murine model of tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – P. 239-245.

14. Berry C., du Cros P., Fielding K., Gajewski S., Kazounis E. e.a. TB-PRACTICAL: study protocol for a randomised, controlled, open-label, phase II–III trial to evaluate the safety and efficacy of regimens containing bedaquiline and pretomanid for the treatment of adult patients with pul-

monary multidrug-resistant tuberculosis // *Trials*. 2022 June 13; Volume 23 (Issue 1); 484; DOI: 10.1186/s13063-022-06331-8.

15. Bigelow K.M., Tasneen R., Chang Y.S., Dooley K.E., Nuernberger E.L. Preserved efficacy and reduced toxicity with intermittent Linezolid dosing in combination with Bedaquiline and Pretomanid in a murine tuberculosis model // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64, № 10. – P. 1178-1120.

16. Clinical Trials.gov. A Phase 3 study assessing the safety and efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects with drug resistant pulmonary tuberculosis. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.

17. Conradie F., Diacon A. H., Everitt D., Mendel C., Van Niekerk C., Howell P., Comins K., Spigelman M. The NIX-TB trial of Pretomanid, Bedaquiline and Linezolid to treat XDR-TB. In Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), 2017. – P. 13-16.

18. Conradie F., Diacon A. H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A. M., Mendel C. M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T. D., Wills G. H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis // *New Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 10. – P. 892-902.

19. Dawson R., Diacon A. H., Everitt D., Christo van Niekerk, Donald P. R., Burger D. A., Schall R., Spigelman M., Conradie A., Eisenach K., Venter A., Ive P., Page-Shipp L., Variava E., Reither K., Ntinginya N. E., Pym A., Groote-Bidlingmaier F., Mendel C. M. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 1738-1747.

20. Dawson R., Harris K., Conradie A., Burger D., Murray S., Mendel C. et al. Efficacy of Bedaquiline, Pretomanid, Moxifloxacin & PZA (BPAMZ) Against DS- & MDR-TB. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, Washington: 2017.

21. De Miranda Silva C., Hajihosseini A., Myrick J., Nole J., Louie A., Schmidt S., Drusano G. L. Effect of Moxifloxacin plus Pretomanid against Mycobacterium tuberculosis in log phase, acid phase, and nonreplicating-persist phase in an IN VITRO assay // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2018. – Vol. 63, №1. – P. 1695-1618.

22. De Miranda Silva C., Hajihosseini A., Myrick J., Nole J., Louie A., Schmidt S., Drusano G. L. Effect of Moxifloxacin plus Pretomanid against Mycobacterium tuberculosis in log phase, acid phase, and nonreplicating-persist phase in an in vitro assay // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2018. – Vol. 63, №1. – P. 1695 - 1618.

23. Diacon A.H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Maritz S. J., Venter A., Donald P. R., van Niekerk C., Whitney K., Rouse D. J., et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smearpositive tuberculosis patients // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – P. 3402-3407.

24. Dooley K. E., Luetkemeyer A. F., Park J., Allen R., Cramer Y., Murray S., Sutherland D., Aweeka F., Koletar S. L., Marzan F., Bao J., Savic J., Haas D. W. Phase I safety,

pharmacokinetics, and pharmacogenetics study of the antituberculosis drug PA-824 with concomitant lopinavir-ritonavir, efavirenz, or rifampin // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2014. – Vol. 58, № 9. – P. 5245-5252.

25. Dooley K.E., Rosenkranz S.L., Conradie F., Moran L, Hafner R., von Groote-Bidlingmaier F., Lama J.R., Shenje J., De Los Rios J., Comins K., Morganroth J., Diacon AH, Cramer YS, Donahue K, Maartens G; AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5343 DELIBERATE Study Team. QT effects of bedaquiline, delamanid, or both in patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a phase 2, open-label, randomized, controlled trial// *Lancet Infect Dis*. 2021 Jul; 21 (7):975-983. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30770-2. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33587897.

26. FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs | FDA [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-resistant-forms-tuberculosis-affects-lungs> (accessed: 03.11.2020).

27. Franke M.F., Khan P., Hewison C., Khan U., Hueriga H., Seung K.J., Rich M., Zarli K., Samieva N., Oyewusi L., Nair P., Mudassar M., Melikyan N., Lenggogeni P., Lecca L., Kumsa A., Khan M., Islam S., Hussein K., Docteur W., Chumburidze N., Berikova E., Atshemyan H., Atwood S., Alam M., Ahmed S., Bastard M., Mitnick C.D. Culture Conversion in Patients Treated with Bedaquiline and/or Delamanid. A Prospective Multicountry Study//*Am J. Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1; 203(1):111-119. doi: 10.1164/rccm.202001-0135OC. PMID:32706644.

28. Ginsberg A.M., Laurenzi M.W., Rouse D.J., Whitney K.D., Spigelman M.K. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects (англ.) // *Antimicrob. Agents Chemother.* (англ.) рус.:journal. — 2009. — September (vol. 53, no. 9). — P. 3720 — 3725. — doi:10.1128/AAC.00106-09. — PMID 19528280.

29. Khan U., Huerga H., Khan A.J., Mitnick C.D., Hewison K., Varaine F., Bastard M., Franke M.F., Atwood S., Khan P.Y., Seung K.J. The endTB observational study protocol: treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens// *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 20; 19 (1):733. doi: 10.1186/s12879-019-4378-4.

30. Lenaerts A.J. et al. Preclinical Testing of the Nitroimidazopyran PA-824 for Activity against Mycobacterium tuberculosis in a Series of In Vitro and In Vivo Models // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — T. 49, № 6. — C. 2294 — 2301. — doi:10.1128/AAC.49.6.2294-2301.2005.

31. Lyons M. A. Modeling and simulation of Pretomanid pharmacodynamics in pulmonary tuberculosis patients // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 12. – P. 732-719.

32. Manjunatha U., Boshoff IM Helena, Barry C.E. The mechanism of action of PA-824 (неопр.) // *Commun Integr Biol.* — 2009. — May-Jun (т. 2, № 3). — C. 215 — 218.

33. Millard J., Pertinez H., Bonnett L. Linezolid pharmacokinetics in MDR-TB: a systematic review, meta-analysis and Monte Carlo simulation // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018. Vol. 73, № 7. P. 1755 – 1762.

34. Nuernberger E., Rosenthal I., Tyagi S., Williams K. N., Almeida D., Peloquin C. A., Bishai W. R., Grosset J. H. Combination chemotherapy with the nitroimidazopyran PA-824 and

first-line drugs in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 8. – P. 2621-2625.

35. Nagarajan K., Shankar R.G., Rajappa S., Shenoy S.J., Costa-Pereira R. Nitroimidazoles. XXI. 2, 3 - Dihydro-6-nitroimidazo [2, 1-b] oxazoles with antitubercular activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 24. – P. 631-633.

36. Nyang'wa BTBerry CKazounis EMotta IParpieva Net al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin - resistant tuberculosis // *N Engl J. Med.* 2022 December 22; Volume 387; 2331 - 2343.; DOI: 10.1056/NEJMoa2117166.

37. Policy implementation package for new TB drug introduction. – WHO, Geneva, 2014.

38. PRETOMANID – инструкция к применению. <https://pillintrip.com/medicine/pretomanid>.

39. Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis - WHO, Geneva, May, 2022 <https://www.tbonline.info/posts/2022/5/2/key-changes-treatment-drug-resistant-tb/>.

40. Safety and efficacy of various doses and treatment durations of linezolid plus bedaquiline and pretomanid in participants with pulmonary TB, XDR-TB, Pre- XDR-TB or Non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNix) – Full Text View – ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC_T03086486?term=ZeNix&draw=2&rank=1 (accessed: 03.11.2020).

41. Seung K.J., Khan P., Franke M.F., Ahmed S., Aiychiev S., Alan M., Putri F.A., Bastard M., Docteur W., Gottlieb G., Hevison K., Islam S., Khachatryan N., Kotrikadze T., Khan U., Kusmsa A., Lessa L., Tassew Y.M., Melikyan N., Naining Y.Y., Oyewusi L., Rich M., Wanjala S., Yedilbayev A., Huerga H., Mitnick C.D. Culture Conversion at 6 Months in Patients Receiving Delamanid - containing Regimens for the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis// *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 11;71(2):415-418. doi: 10.1093/cid/ciz1084.

42. Showalter H.D. Recent Progress in the Discovery and Development of 2 - Nitroimidazooxazines and 6 - Nitroimidazooxazoles to Treat Tuberculosis and Neglected Tropical Diseases // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, № 18. – P. 4137.

43. Singh R., Manjunatha U., Boshoff H. I. PA - 824 kills nonreplicating Mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release // *Science.* – 2008. – Vol. 322. – P. 1392 - 1395.

44. Silva D.R., Dalcolmo M., Tiberi S. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis // *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2018. Vol. 44, № 2. P. 153 – 160.

45. Stover C.K., Warrener P., VanDevanter D.R., et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis (АНГЛ.) // *Nature: journal.* — 2000. — Vol. 405, no. 6789. — P. 962 — 966. — doi:10.1038/35016103. — PMID 10879539.

46. Sweeney S., Berry C., Kazounis E., Motta I., Vassall A. et al. Cost - effectiveness of short, oral treatment regimens for rifampicin resistant tuberculosis// *PLOS Glob Public Health.* 2022 December 7; Volume 2 (Issue 12); e0001337.; DOI:10.1371/journal.pgph.0001337.

47. Tasneen R., Tyagi S., Williams K., Grosset J., Nuernberger E. Enhanced bactericidal activity of rifampin and/or pyrazinamide when combined with PA-824 in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 10. – P. 3664-3668.

48. Tasneen R., Williams K., Amoabeng O., Minkowski A., Mdluli K. E., Upton A. M., Nuernberger E. L. Contribution of the nitroimidazoles PA-824 and TBA-354 to the activity of novel regimens in murine models of tuberculosis// *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2015. – Vol. 59. – P. 129-135.

49. TB Alliance. Pretomanid. Sponsor briefing document antimicrobial drugs advisory committee. 2019.

50. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis.- WHO, Geneva, 2013.

51. The use of delamanid the treatment of multidrug-resistant tuberculosis.-WHO, Geneva, 2014.

52. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance - WHO, Geneva, 2016.

53. Tiberi S., Munoz-Torrico M., Duarte R. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens // *Pulmonology.* 2018. Vol. 24, № 2. P. 86 – 98.

54. Thompson A. M., Bonnet M., Lee H. H., Franzblau S. G., Wan B., Wong G. S., Cooper C. B., Denny W. A. Antitubercular Nitroimidazoles Revisited: Synthesis and Activity of the Authentic 3-Nitro Isomer of Pretomanid. *ACS Med Chem Lett*, 2017. – Vol. 8, № 12. – P. 1275-1280.

55. Tyagi S., Nuernberger E., Yoshimatsu T., Williams K., Rosenthal I., Lounis N., Bishai W., Grosset J. Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 6. – P. 2289-2293.

56. Tweed G., Wills H., Crook A. M., Amukoye E., Balanag V., Ban A. Y.L., Bateson A. L.C., Betteridge M. C., Brumskine W., Caoili J., Chaisson R. E., Cevik M., Conradie F., Dawson R., del Parigi A., Diacon A., Everitt D. E., Fabiane S.M., Hunt R., Ismail A. I., Lalloo U., Lombard L., Louw C., Malahleha M., McHugh T. D., Mendel C. M., Mhimbira F., Moodliar R. N., Nduba V., Nunn A. J., Sabi I., Sebe M. A., Selepe R. A. P., Staples S., Swindells S., van Niekerk C. H., Variava E., Spigelman M., Gillespie S. H. A partially randomised trial of pretomanid, moxifloxacin and pyrazinamide for pulmonary TB C. D. // *INT J. TUBERC LUNG DIS* 25 (4): 305–314 Q 2021 The Union <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.20.0513>.

57. Wallis R.S., Maeurer M., Mwaba P. Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers // *The Lancet. Infectious Diseases.* 2016. Vol. 16, № 4.

58. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis: 2016 update -WHO, Geneva, 2016.

59. WHO treatment guidelines for multidrug - and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. - WHO, Geneva, 2018.

60. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.

61. Xu J., Li S. Y., Almeida D. V., Tasneen R., Barnes-Boyle K., Converse P. J., Upton A. M., Mdluli K., Fotouhi N., Nuernberger E. L. Contribution of pretomanid to novel regimens containing Bedaquiline with either Linezolid or Moxifloxacin and Pyrazinamide in murine models of tuberculosis // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 5. – P. 19-21.



ДӘРІГЕ ТӨЗІМДІ ТУБЕРКУЛЕЗДІ ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН ЖАҢА
ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ПРЕТОМАНИД (ШОЛУ)

* Г.А. Смаилова

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBBM, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Шолуда туберкулезге қарсы жаңа PA-824-претоманид препараты бойынша 61 әдебиет көзі пайдаланылды, ол дәріге төзімді *Mycobacterium tuberculosis* штамдарына қарсы микробқа қарсы белсенділікті көрсетеді. Зерттелген мәліметтерге сәйкес претоманидтің басқа химиотерапиялық препараттармен комбинациялары дәріге төзімді туберкулезбен ауыратын науқастарды емдеуде жоғары тиімді және перспективалы болып табылады.

Кілт сөздер: туберкулез, дәріге төзімді туберкулез, претоманид, туберкулезге қарсы препараттар, химиотерапия.

A NEW ANTI-TUBERCULOSIS DRUG PRETOMANID FOR THE TREATMENT
OF DRUG-RESISTANT TB (REVIEW)

* Gulnara Smailova

NEI «Kazakhstan-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

Summary

The review used 61 literature sources on the new anti-tuberculosis drug PA-824-pretomanid, which exhibits antimicrobial activity against strains of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. According to the studied data, combinations of pretomanid with other chemotherapy drugs are highly effective and promising in the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis.

Key words: tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, pretomanid, anti-tuberculosis drugs, chemotherapy.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Смаилова Гульнара Аскарровна, доктор медицинских наук, профессор, НУО «Казхстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы. E-mail: gsmailova@yandex.kz; <https://orcid.org/0000-0001-5312-1111>.

Вклад авторов. Автор внесла равноценный вклад в разработке концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи. Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 20.02.2023.

Принята к публикации: 01.03.2023.

.....
Conflict of interest. Author declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Smailova Gulnara, MD, Professor, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty. E-mail: gsmailova@yandex.kz; <https://orcid.org/0000-0001-5312-1111>.

Contribution of the authors. Author has made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. Declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 20.02.2023.

Accepted for publication: 01.03.2023.