

ОБЗОРЫ

УДК 615.281.9:615.038

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.6 EDN: BKUPMV

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

© Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Анализ результатов клинических исследований перспективных фармакологических соединений с противотуберкулезной активностью и возможных мишеней для их воздействия на возбудителя туберкулеза.

Методика. Сбор и оценка материалов научных исследований фармакологических соединений, обладающих противотуберкулезной активностью, находящихся по состоянию на апрель 2023 г. на стадии рандомизированных клинических исследований I и II фаз. В качестве источников информации использованы медицинские базы PubMed, Mendeley, а также сайт (newtbdugs.org) рабочей группы по созданию противотуберкулезных препаратов (ПТП) и реестр клинических исследований clinicaltrials.gov. Проведен анализ научных публикаций за последние пять лет (2018-2022 гг).

Результаты. Среди новых потенциальных лекарственных веществ с противотуберкулезной активностью выделено несколько перспективных соединений разного химического строения с высокой клинической эффективностью. Изучение их фармакодинамики показало, что наряду с известными механизмами подавления жизнедеятельности микобактерий (угнетение синтеза миколовых кислот, белка на рибосомах) некоторые соединения воздействуют на другие мишени. Так, производные диарилхинолина (ТВАJ-876, ТВАJ-587, ТВАJ-587) и производное имидазопиридина (Q203) блокируют энергетические процессы в микобактериальной клетке, производные имидазооксазола (деламанид и претоманид) подавляют синтез белков и липидов клеточной стенки, производное этилендиамина (SQ109) угнетает транспортный белок mMrp3. Выделены соединения с иными перспективными механизмами противотуберкулезной активности: связывание с ДНК (Pyrifazimine), ингибирование катаболизма холестерина (GSK-286), ингибирование регулятора транскрипции EthR (BVL-GSK098). Такие соединения вызывают особый интерес, поскольку за счет оригинальности механизма к ним еще нет устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), что делает их весьма перспективными для разработки новых ПТП. Внедрение в клиническую практику новых ПТП с иными в отличие от применяемых сегодня препаратов механизмами действия на возбудителя инфекции, будет способствовать повышению эффективности фармакотерапии туберкулеза, прежде всего, вызванного штаммами МБТ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Заключение. На разных стадиях клинических исследований находится ряд перспективных противотуберкулезных агентов, нацеленных на новые мишени в микобактериальной клетке. Новые механизмы действия разрабатываемых ПТП позволят преодолеть резистентность МБТ и повысить эффективность лечения туберкулезной инфекции, прежде всего, с лекарственной устойчивостью возбудителя. Одним из перспективных направлений разработки ПТП является создание препаратов, угнетающих процессы клеточного дыхания возбудителя. Среди кандидатов на роль ПТП имеются отечественные разработки – соединения SQ109 и Q203.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, химиотерапия туберкулеза, производные диарилхинолина, бедаквилин, деламанид

MODERN PHARMACOLOGICAL DEVELOPMENTS OF PROMISING ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

Usacheva N.E., Novikov V.E., Myakisheva T.V.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. Analysis of the results of clinical studies of promising pharmacological compounds with antitubercular activity and possible targets for their effect on the causative agent of tuberculosis.

Results. Collection and evaluation of materials of scientific studies of pharmacological compounds with antituberculosis activity, which, as of April 2023, are at the stage of randomized clinical trials of phases I and II. The medical databases PubMed, Mendeley, as well as the website (newtbdrugs.org) of the working group on the creation of anti-tuberculosis drugs (ATD) and the register of clinical trials – clinicaltrials.gov were used as sources of information. The analysis of scientific publications for the last five years (2018-2022) was carried out.

Conclusion. Among the new potential drugs with antitubercular activity, several promising compounds of different chemical structures with high clinical efficacy were identified. The study of their pharmacodynamics showed that along with the known mechanisms of suppression of the vital activity of mycobacteria (inhibition of the synthesis of mycolic acids, protein on ribosomes), some compounds affect other targets. Thus, diarylquinoline derivatives (TBAJ-876, TBAJ-587, TBAJ-587) and imidazopyridine derivative (Q203) block energy processes in the mycobacterial cell, imidazooxazole derivatives (delamanide and pretomanide) inhibit the synthesis of proteins and lipids of the cell wall, ethylenediamine derivative (SQ109) inhibits the transport protein mMpl3. Compounds with other promising mechanisms of anti-tuberculosis activity were identified: DNA binding (Pyrifazimine), inhibition of cholesterol catabolism (GSK-286), inhibition of the transcription regulator EthR (BVL-GSK098). Such compounds are of particular interest, because due to the originality of the mechanism, there are no resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) to them yet, which makes them very promising for the development of new ATD. The introduction into clinical practice of new ATD with different mechanisms of action on the causative agent of infection, unlike the drugs used today, will contribute to improving the effectiveness of pharmacotherapy of tuberculosis, primarily caused by MBT strains with multiple and broad drug resistance.

Keywords: anti-tuberculosis drugs, tuberculosis chemotherapy, diarylquinoline derivatives, bedaquiline, delamanide

Введение

В середине XX в. в медицинскую практику были внедрены эффективные против микобактерий туберкулеза (МБТ) лекарственные препараты – антибиотик стрептомицин, производные гидразиды изоникотиновой кислоты. Эффективность лечения туберкулезной инфекции существенно повысилась. Поиск и создание новых противотуберкулезных препаратов (ППП) успешно продолжался. Вскоре были открыты или «перепрофилированы» новые антибиотики и синтетические препараты, направленные на возбудителя инфекции. К концу XX века появилась надежда, что от туберкулеза (ТБ) возможно избавиться навсегда. Однако со временем МБТ выработала резистентность к имеющимся ППП, что привело к снижению эффективности химиотерапии ТБ вследствие развития множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ и ШЛУ, соответственно) возбудителя [6].

В ходе проведенных фармакоэпидемиологических исследований было установлено, что в последние годы основной причиной высоких показателей заболеваемости и смертности больных туберкулезом является МЛУ и ШЛУ микобактерий, в результате чего применяемая химиотерапия не дает желаемого эффекта и весьма затратна с точки зрения фармакоэкономики [4, 5, 7]. Эта ситуация требует разработки новых противотуберкулезных препаратов и поиска актуальных схем лечения ТБ [3, 20]. Рост показателей распространенности туберкулезной инфекции с МЛУ и ШЛУ МБТ свидетельствует о необходимости создания ППП с новыми оригинальными механизмами действия, чтобы формирование лекарственной устойчивости стало трудной либо невыполнимой задачей для возбудителя.

Цель исследования – анализ результатов клинических исследований перспективных фармакологических соединений с противотуберкулезной активностью и возможных мишеней для их воздействия на возбудителя туберкулеза.

Методика

Проведены сбор и оценка материалов научных исследований, касающихся поиска, разработки и создания новых ППП. В качестве основных источников информации использовали медицинские базы PubMed, Mendeley, а также сайт рабочей группы по созданию ППП (newtbdrugs.org) и реестр клинических исследований clinicaltrials.gov [12, 29]. При проведении работы предпочтение отдавали научным публикациям за последние пять лет (2018-2022 гг), представленным на

английском языке. В настоящую обзорную статью включены результаты анализа материалов изучения фармакологических соединений, обладающих противотуберкулезной активностью и находящихся по состоянию на апрель 2023 г. на стадии рандомизированных клинических исследований (РКИ) I и II фаз.

В ходе проведенного анализа научных публикаций, содержащих результаты клинических исследований потенциальных лекарственных веществ с противотуберкулезной активностью, было выявлено несколько новых перспективных соединений разного химического строения с высокой клинической эффективностью. Изучение их фармакодинамики показало, что наряду с известными механизмами подавления жизнедеятельности МБТ (угнетение синтеза миколовых кислот, белка на рибосомах) некоторые из исследованных соединений воздействуют на другие мишени. Такие соединения вызывают особый интерес ученых и специалистов фтизиатрической службы, поскольку за счет оригинальности механизма действия к ним еще нет устойчивых штаммов МБТ, что делает их весьма перспективными для разработки новых ПТП. Согласно выявленным механизмам противотуберкулезной активности исследуемые соединения разного химического строения можно объединить в следующие группы: ингибиторы энергетических процессов в клетке, ингибиторы синтеза клеточной стенки, ингибиторы синтеза белка, соединения с иными механизмами действия на МБТ. Рассмотрим основные свойства и результаты клинических исследований перспективных соединений с противотуберкулезной активностью.

Ингибиторы энергетических процессов в клетке

Производные диарилхинолина. Многие научные работы и клинические исследования посвящены изучению различных производных диарилхинолина. Столь пристальное внимание к соединениям данной химической группы не случайно. Оно объясняется успешным внедрением десять лет назад в клиническую практику нового ПТП под международным названием бедаквилин, который в 2012 году получил одобрение американского регулятора FDA (U.S. Food and Drug Administration). Это производное диарилхинолинов стало первым оригинальным противотуберкулезным препаратом, созданным за последние 40 лет. Препарат разработан и выпущен на фармацевтический рынок бельгийской фармацевтической компанией Janssen Research & Development, LLC и зарегистрирован под торговым наименованием Sirturo (Сиртуро). В России данное лекарственное средство зарегистрировано в 2013 г. [6].

Бедаквилин обладает новым механизмом действия, ранее не встречавшемся в группе ПТП. Препарат ингибирует аденозин-5'-трифосфат-синтазу (АТФ-синтазу), выполняющую ключевую роль в процессе клеточного дыхания. Вследствие угнетения работы фермента нарушается выработка энергии и микобактериальная клетка погибает. Бедаквилин сегодня рекомендован в составе режимов химиотерапии ТБ с МЛУ возбудителя. В одном из систематических обзоров продемонстрирована терапевтическая эффективность препарата у пациентов, инфицированных устойчивыми штаммами МБТ [28]. При его назначении отмечена высокая скорость конверсии мазка мокроты и низкие показатели смертности от ТБ. Однако выявлены и проблемные вопросы, связанные с применением бедаквилина. В связи с высокой липофильностью препарат имеет длительный период полувыведения и способен довольно долго оставаться в организме пациента. Кроме этого, фармакодинамическим недостатком бедаквилина является выраженная кардиотоксичность, проявляющаяся удлинением интервала QT за счет блокирования натриевых каналов и угнетением систолы желудочков сердца [28]. Подобная нежелательная реакция характерна для многих противомикробных препаратов (макролиды, фторхинолоны и др.) [1]. Клинические исследования терапевтической эффективности и безопасности бедаквилина продолжаются. Стало очевидным, что дальнейший поиск потенциальных кандидатов для разработки лекарственных средств с противотуберкулезной активностью, в первую очередь, стоит продолжить среди соединений производных диарилхинолинов и их аналогов. Проведенные исследования позволили выявить активное соединение под шифром TBAJ-876, являющееся производным бедаквилина – 3,5-диалкоксипиридин. TBAJ-876 демонстрирует низкую липофильность, не кумулирует и меньше угнетает систолу желудочков. В 2022 году завершена I фаза РКИ соединения TBAJ-876, в котором изучены его безопасность, переносимость и фармакокинетические параметры на 107 волонтерах (19-50 лет). Лекарственное вещество назначали перорально в виде таблеток и суспензии (дозы: 10, 25, 50, 100, 200, 400 мг). Отмечена его безопасность и хорошая переносимость. Предполагается дальнейшее исследование перспективного соединения TBAJ-876 на добровольцах с целью изучения возможных лекарственных взаимодействий [9, 26].

Другим перспективным представителем класса диарилхинолинов является соединение под шифром TBAJ-587. На этапе доклинических исследований оно показало высокую активность в отношении МБТ, в сравнении с бедаквилином. В конце 2020 г. приступили к I фазе РКИ TBAJ-587 с участием 106 добровольцев (18-64 года), которые принимают вещество перорально в форме

суспензии. В настоящее время исследование находится в активной фазе. По его завершении анализ полученных результатов позволит оценить безопасность данного вещества и целесообразность дальнейшего клинического изучения TBAJ-587 [26].

Еще один потенциальный кандидат на роль эффективного ПТП это структурный аналог бедаквилина, производное диарилпиридина под шифром WX-081 (sudaquidine). Данное соединение успешно прошло клиническое исследование антибактериальной активности, безопасности и переносимости. Нежелательные реакции, характерные для бедаквилина, у WX-081 сведены к минимуму [29]. В 2022 году была завершена II фаза РКИ соединения WX-081, проведенного с участием 99 пациентов (18-65 лет). Однако результаты этого РКИ еще не опубликованы.

Производные имидазопиридина. Способность нарушать клеточное дыхание МБТ и оказывать бактерицидное действие выявлена у некоторых производных имидазопиридина, например, у соединения под шифром Q203. Эффект соединения обусловлен воздействием на субъединицу цитохрома b (QcrB) комплекса цитохрома bc 1 (комплекс III) дыхательной цепи МБТ. Соединение Q203 (Telasebec) было разработано отечественной фармацевтической компанией «Инфектекс» и сегодня является первым среди производных имидазопиридина, завершившим II фазу РКИ (60 пациентов 18-65 лет). По результатам клинического исследования была установлена высокая терапевтическая эффективность и профиль безопасности соединения Q203 при приеме внутрь в дозах 100, 200, 300 мг [29]. Данное вещество можно рассматривать в качестве потенциального кандидата на создание современного отечественного ПТП.

Ингибиторы синтеза клеточной стенки

Производные имидазооксазола. Научные исследования различных производных этой химической группы проводятся с конца XX века. В 2000 г появились публикации о серии соединений с противотуберкулезной активностью, содержащих ядро нитроимидазопирана. Так, сообщалось, что данный класс соединений после активации в организме подавляет синтез белков и липидов клеточной стенки МБТ, зависящих от коэнзима F420 [19]. В результате интенсивных доклинических исследований было выделено два перспективных новых соединения OPC-67683 и PA-824. Они успешно прошли РКИ и к настоящему времени в ряде стран одобрено их клиническое применение под названиями деламанид и претоманид соответственно [24].

Первым в 2014 г появился деламанид. Этот оригинальный ПТП был разработан и зарегистрирован японской компанией Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Новый противотуберкулезный препарат является производным нитро-дигидро-имидазооксазола, с 2015 г он включен ВОЗ в перечень основных лекарственных средств для лечения ТБ. В мае 2020 г деламанид получил регистрационное удостоверение в России в качестве противотуберкулезного препарата для лечения у взрослых ТБ легких, вызванного МБТ с МЛУ [2]. Доказано бактерицидное действие деламанида на МБТ путем ингибирования синтеза компонентов бактериальной стенки – кетомиколовой и метоксимиколовой кислот [10]. При назначении деламанида больным с лекарственно-чувствительным ТБ бактериовыделение прекращалось в течение 14 дней, что сопоставимо с эталонным противотуберкулезным препаратом рифампицином. Деламанид оказывает бактерицидный эффект не только в отношении активных, но и «дремлющих» внутриклеточно локализованных МБТ, которые могут быть причиной рецидива ТБ легких [11, 16]. При лечении пациентов деламанидом отмечена высокая конверсия мазка мокроты и хорошая переносимость. Среди нежелательных эффектов регистрируются диспепсические расстройства и удлинение интервала QT. Возможность применения препарата в педиатрии требует более детального изучения, однако предварительные результаты демонстрируют хорошую переносимость. Тем не менее, официально, в числе противопоказаний для применения препарата отмечен детский возраст (до 18 лет) [23]. На отечественном фармацевтическом рынке препарат зарегистрирован в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой под торговым наименованием Дельтиба (Delytba).

Следующим соединением из этой группы, способным блокировать синтез клеточной стенки МБТ и последним из одобренных к применению в качестве ПТП, является претоманид (PA-824). Препарат относится к производным нитроимидазооксазина, разработан некоммерческой организацией «TB Alliance» и рекомендован для лечения ТБ у взрослых в режимах химиотерапии совместно с бедаквилином и линезолидом. Претоманид одобрен FDA в 2019 г. В Российской Федерации ПТП пока не зарегистрирован. По состоянию на март 2023 года для претоманида имеются данные 31 РКИ. Была отмечена высокая гепатотоксичность претоманида при его назначении с линезолидом. Режим химиотерапии с претоманидом, моксифлоксацином и

пиразинамидом показал высокую эффективность у пациентов с ТБ без лекарственной устойчивости возбудителя [21].

Претоманид по химической структуре является бициклическим нитроимидазолом с многокомпонентным механизмом действия. Препарат воздействует на несколько мишеней в бактериальной клетке. Он угнетает биосинтез миколовой кислоты за счет блокады окисления гидроксимиколата до кетомиколата, а также ингибирует дыхательную цепь МБТ, что связано с высвобождением оксида азота (NO). Претоманид, в отличие от существующих ПТП, проявляет бактерицидную активность в отношении как реплицирующихся (делящихся), так и статических (гипоксических) МБТ [27]. Микроматричный анализ фармакодинамики претоманида показал его воздействие на гены МБТ, ответственные за ингибирование миколовой кислоты клеточной стенки (подобно изониазиду) и за респираторное отравление (подобно цианидам) [25]. Ингибирование дыхательной цепи (респираторный комплекс) через высвобождение NO объясняет анаэробную активность претоманида в условиях гипоксии МБТ без репликации [30]. В ходе проведенных исследований установлена активность претоманида против широкой группы изолятов, в том числе против штаммов МБТ с моно- и множественной лекарственной устойчивостью, что, несомненно, обусловлено особенностями механизма действия данного соединения [3].

Производные этилендиамина. Производные этой группы угнетают синтез клеточной стенки МБТ. Механизм действия антибактериальных препаратов, связанный с ингибированием синтеза клеточной стенки, не является новым. Однако, вновь разрабатываемые потенциальные ПТП могут угнетать синтез клеточной стенки и жизнедеятельность МБТ, воздействуя на другие мишени [8]. Так, производное 1,2-этилендиамина под шифром SQ109 угнетает транспортный белок mPrp3, участвующий в переносе мономиколата. Это уникальный механизм действия, который отличает кандидата от других ПТП. Завершилась II фаза РКИ соединения SQ109. Вещество было назначено 90 пациентам (18-64 года) в дозе 150 мг перорально. Результаты исследования позволяют сделать вывод, что SQ109 обладает выраженной ингибирующей активностью в отношении МБТ и может быть использовано в качестве эффективного компонента режимов химиотерапии больных ТБ с МЛУ возбудителя [15]. Также стоит отметить, что представленный кандидат отечественного производства.

Следующие 4 потенциальных ПТП относятся к разным химическим производным (*карбостерила, бензотиазинона, азаиндола*), но обладают похожим механизмом действия, приводящим к нарушению синтеза клеточной стенки МБТ. Все они угнетают синтез D-арабинофуранозы клеточной стенки микобактерии путем ингибирования фермента декарпенилфосфорил-β-D-рибоза 2'-оксидазы (DprE1) [8]. Соединение под шифром OPC-167832 является производным 3,4-дигидрокарбостерила, способно воздействовать как на чувствительные, так и на устойчивые к ПТП штаммы МБТ. В настоящее время кандидат находится во II фазе РКИ, где оценивается его безопасность, переносимость и уточняются фармакокинетические параметры на 120 пациентах, которые принимают OPC-167832 перорально в дозах 10, 30, 90 мг. Рассматривается возможность включения вещества в схемы химиотерапии ТБ совместно с даламанидом и бедаквилином, что может сократить продолжительность лечения [22].

Представитель *производных бензотиазинонов* – соединение VTZ-043 показало превосходство по сравнению с изониазидом в схемах химиотерапии ТБ с сохраненной чувствительностью возбудителя. Прекращение бактериовыделения достоверно чаще прекращалось у пациентов, находящихся на режиме химиотерапии с VTZ-043. Клиническое исследование (II фаза) было проведено с участием 77 пациентов (18-64 года). VTZ-043 назначали перорально, разовая доза 250 мг [29]. Другим соединением этой химической группы является производное пиперазинобензотиазинона под шифром RVTZ-169 (Macozinone, MCZ). На доклинических исследованиях был отмечен синергизм RVTZ-169 с бедаквилином и клофазимином. При назначении здоровым добровольцам (18-48 лет) в дозах 150, 300, 600 мг перорально показана безопасность и хорошая переносимость этого соединения [22].

Из производных *азаиндола* изучено соединение под шифром TBA-7371, подтверждена его эффективность и безопасность на 93 пациентах (18-60 лет) в рамках II фазы РКИ. Вещество назначали в дозах 100, 200, 400 мг в форме суспензии для приема внутрь. Схемы фармакотерапии с TBA-7371 сравнивали со стандартным режимом химиотерапии ТБ (изониазид, пиразинамид, рифампицин, этамбутол) [22]. Предполагается использование TBA-7371 в химиотерапии туберкулеза без лекарственной устойчивости возбудителя.

Ингибиторы синтеза белка

Новые фармакологические вещества, угнетающие синтез белка в клетке МБТ, представлены 4 кандидатами: Sutezolid (PNU-100480 или PF-02341272), TBI-223, Delpazolid (LCB01-0371), GSK 3036656.

Производные оксазолидинона. Первый представитель оксазолидинонов (препарат линезолид) более 2-х десятков лет применяется в медицинской практике при бактериальных инфекциях, а в последнее время его стали использовать в лечении ТБ с лекарственной устойчивостью МБТ. Однако при применении линезолида могут развиваться нежелательные эффекты, проявляющиеся митохондриальной токсичностью и серотониновым синдромом. Поэтому дальнейший поиск эффективных соединений среди этой группы производных был продолжен, в результате чего выявлены 3 потенциальных ПТП, ингибирующих синтез белка на уровне рибосом (связывание с субъединицей 23S). Так, соединение PNU-100480 проходит II фазу РКИ, где применяется в схемах лечения ТБ вместе с бедаквилином, деламаидом и моксифлоксацином. В исследовании участвуют 75 пациентов (18-65 лет), которые принимают вещество перорально в дозах 600, 800, 1200 мг 2 раза в сутки [29]. Заменить линезолид в схемах химиотерапии ТБ может другое соединение оксазолидинона под шифром TBI-223. Результаты доклинических исследований показали его эффективность против штаммов МБТ без лекарственной устойчивости, а также с МЛУ. К настоящему моменту завершена I фаза РКИ для TBI-223 (28 здоровых добровольцев 19-50 лет). При пероральном способе введения (1800, 2400, 3000 мг) вещество показало высокую биодоступность. Еще одно соединение этой химической группы под шифром LCB01-0371 (Delpazolid) находится во II фазе РКИ с участием 76 пациентов (18-65 лет). Его используют в составе режима химиотерапии ТБ с бедаквилином, деламаидом и моксифлоксацином в дозах 400, 800, 1200 мг перорально. Показано, что Delpazolid проявляет меньшую токсичность по сравнению с линезолидом [13, 18].

Производные окскарбола. Нарушить синтез белка возможно путем ингибирования синтетазы лейцил-тРНК – фермента, катализирующего связывание аминокислоты с тРНК перед встраиванием последней в синтезируемый белок [8]. Указанный механизм действия характерен для производного окскарбола под шифром GSK 3036656. Представитель окскарболов в исследованиях проявил большую активность против штаммов МБТ с сохраненной чувствительностью по сравнению со стандартной терапией. В рамках II фазы РКИ GSK 3036656 назначали пациентам (76 человек 18-65 лет) в капсулах 1, 5, 25 мг [29].

Другие механизмы действия потенциальных ПТП

Среди исследуемых сегодня новых молекул потенциальных ПТП можно выделить соединения с иными перспективными механизмами противотуберкулезной активности. Например, связывание с ДНК (соединение TBI-166 или Pyrifazimine), ингибирование катаболизма холестерина (соединение GSK-286), ингибирование регулятора транскрипции EthR (соединение BVL-GSK098).

Производные риминофеназина. Соединение из группы риминофеназиновых производных под шифром TBI-166 (Pyrifazimine) является аналогом препарата клофазимин, используемого для лечения пациентов с лепрой. Сегодня клофазимин «перепрофилирован» в ПТП и используется в лечении ТБ с МЛУ возбудителя. Структурный аналог клофазимина TBI-166 (Pyrifazimine) предложен к лечению пациентов с ТБ органов дыхания. Точные механизмы действия производных риминофеназина неизвестны. Предполагается их связывание с ДНК микобактерий. Для клофазимина установлено взаимодействие с мембранными фосфолипидами, что приводит к дисфункции мембран. Возможно вмешательство в клеточный энергетический метаболизм и нарушение выработки АТФ. Соединение TBI-166 находится на II фазе РКИ, где изучают его применение как в режиме монотерапии, так и совместно с пиразинамидом и бедаквилином на 56 пациентах (18-65 лет) [14, 29].

Производные пиперидинилпиримидина. Соединение под шифром GSK 286 обладает совершенно новым для ПТП механизмом действия, связанным с угнетением катаболизма микобактериального холестерина. Предполагается, что поглощение и утилизация холестерина необходимы для выживания возбудителя инфекции в организме человека. GSK-286 селективно поражает внутриклеточных *Mycobacterium Tuberculosis* [17]. Первое клиническое исследование данного соединения с участием здоровых людей (120 человек 18-60 лет) началось еще в 2020 г и продолжается до настоящего времени. Рассматривается возможность включения GSK 286 в схемы лечения ТБ с МЛУ и ШЛУ возбудителя для уменьшения продолжительности лечения [29].

Производные амидопиперидина. К этому классу производных относится соединение BVL-GSK098. Оно выступает в роли фармакологического бустера и позволяет преодолеть развитие резистентности к этионамиду. Достигается это благодаря ингибированию регулятора

транскрипции (EthR), участвующего в инактивации этионамида. BVL-GSK098 назначается в форме капсул. В настоящее время идет набор пациентов во II фазу РКИ этого соединения [8, 29]. Предполагается разработка BVL-GSK098 в комбинации с этионамидом/протионамидом в качестве перорального средства для лечения туберкулеза легких. Такая комбинация может использоваться как лекарственное средство первого ряда против МБТ. Блокада регулятора транскрипции (EthR) в бактериальной клетке - это новое направление в фармацевтической разработке современных ПТП.

Заключение

В настоящее время на разных стадиях клинических исследований находится ряд перспективных противотуберкулезных агентов, нацеленных на новые мишени в микобактериальной клетке. Новые механизмы действия разрабатываемых ПТП позволяют преодолеть резистентность МБТ и повысить эффективность лечения туберкулезной инфекции, прежде всего, с лекарственной устойчивостью возбудителя. В ряду исследуемых перспективных соединений имеются вещества разного химического строения (производные диарилхинолина, имидазопиридина, имидазооксазола, этилендиамина, риминофеназина, амидопиперидина и др.). Одним из перспективных направлений разработки эффективных ПТП является создание препаратов, угнетающих процессы клеточного дыхания возбудителя. Среди потенциальных кандидатов на роль ПТП имеются и отечественные разработки – соединения SQ109 и Q203. Таким образом, в обозримом будущем в клиническую практику может быть внедрено достаточное количество новых ПТП. Новые соединения вызывают особый интерес ученых и специалистов фтизиатрической службы своей научно-практической значимостью, поскольку за счет оригинальности механизмов антибактериального действия к ним еще нет устойчивых штаммов МБТ. Внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств с иными в отличие от применяемых сегодня ПТП механизмами действия на возбудителя инфекции, будет способствовать повышению эффективности фармакотерапии туберкулеза, в том числе, вызванного штаммами МБТ с МЛУ и ШЛУ.

Литература (references)

1. Данилов А.И., Новиков В.Е., Козлов С.Н. и др. Кардиотоксичность противомикробных лекарственных средств: состояние проблемы и пути решения // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т.85, №12. – С. 42-48. [Danilov A.I., Novikov V.E., Kozlov S.N. i dr. *Jeksperimental'naja i kliničeskaja farmakologija*. Experimental and clinical pharmacology. – 2022. – V.85, N12. – P. 42-48. (in Russian)]
2. Зими́на В.Н., Викторова И.Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т.99, №2. – С. 58-66. [Zimina V.N., Viktorova I.B. *Tuberkulez i bolezni legkix*. Tuberculosis and lung diseases. – 2021. – V.99, N2. – P. 58-66.]
3. Кукури́ка А.В. Претоманид: клинические испытания и перспективы применения в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т.99, №6. – С. 54-60. [Kukurika A.V. *Tuberkulez i bolezni legkix*. Tuberculosis and lung diseases. – 2021. – V.99, N6. – P. 54-60.]
4. Новиков В.Е., Усачева Н.Э., Мякишева Т.В., Трун Е.В. Фармакоэпидемиологический анализ превентивной химиотерапии детей из очагов туберкулезной инфекции // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т.84, №4. – С. 19-23. [Novikov V.E., Usacheva N.E., Myakisheva T.V., Trun E.V. *Jeksperimental'naja i kliničeskaja farmakologija*. Experimental and clinical pharmacology. – 2021. – V.84, N4. – P. 19-23. (in Russian)]
5. Новиков В.Е., Усачева Н.Э., Понамарева Н.С., Мякишева Т.В. Фармакоэкономические аспекты химиотерапии детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т.19, №2. – С. 229-235. [Novikov V.E., Usacheva N.E., Ponomareva N.S., Myakisheva T.V. *Obzory po kliničeskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2021. – V.19, N2. – P. 229-235. (in Russian)]
6. Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В. и др. Структурные изменения российского фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т.18, №3. – С. 245-254. [Usacheva N.E., Novikov V.E., Myakisheva T.V. i dr. *Obzory po kliničeskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2020. – V.18, N3. – P. 245-254. (in Russian)]
7. Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В., Понамарева Н.С. Эпидемиологические особенности туберкулезной инфекции среди детского населения // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №1. – С. 94-100. [Usacheva N.E., Novikov V.E., Myakisheva T.V.,

- Ponamareva N.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2021. – V.20, N1. – P. 94-100. (in Russian)]
8. Abushaheen M.A., Muzaheed Fatani A.J., Alosaimi M., et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance // *Disease-a-month: DM*. – 2020. – V.66, N6. – P. 100971.
 9. Almeida D., Converse P.J., Li S.Y. et al. Comparative Efficacy of the Novel Diarylquinoline TBAJ-876 and Bedaquiline against a Resistant Rv0678 Mutant in a Mouse Model of Tuberculosis // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2021. – V.65, N12. – P. e0141221.
 10. Barry P.J., O'Connor T.M. Novel agents in the management of Mycobacterium tuberculosis disease // *Current Medicinal Chemistry*. – 2007. – V.14, N18. – P. 2000-2008. doi:10.2174/092986707781368496
 11. Blair H.A., Scott L.J. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Drugs*. – 2015. – V.75, N1. – P. 91-100.
 12. *ClinicalTrials*. – <https://beta.clinicaltrials.gov>.
 13. Jiang J., Liu Y., Liu X. et al. Simultaneous determination of a novel oxazolidinone anti-tuberculosis OTB-658 and its metabolites in monkey blood by LC-MS/MS // *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. – 2021. – V.1167. – P. 122552.
 14. Kim S., Louie A., Drusano G.L. et al. Evaluating the effect of clofazimine against Mycobacterium tuberculosis given alone or in combination with pretomanid, bedaquiline or linezolid // *International journal of antimicrobial agents*. – 2022. – V.59, N2. – P. 106509.
 15. Li W., Sanchez-Hidalgo A., Jones V. et al. Synergistic Interactions of MmpL3 Inhibitors with Antitubercular Compounds In Vitro // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2017. – V.61, N4. – P. e02399-16.
 16. Li Y., Sun F., Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging // *Drug Development Research*. – 2019. – V.80, N1. – P. 98-105.
 17. Li X., Hernandez V., Fernando L., Rock F.L. et al. Discovery of a Potent and Specific M. tuberculosis Leucyl-tRNA Synthetase Inhibitor: (S)-3-(Aminomethyl)-4-chloro-7-(2-hydroxyethoxy) benzo [c] [1, 2] oxaborol-1 (3 H)-ol (GSK656) // *Journal of medicinal chemistry*. – 2017. – V.60, N19. – C. 8011-8026.
 18. Liu H., Zhu H., Fu L. et al. Efficacy of Replacing Linezolid with OTB-658 in Anti-Tuberculosis Regimens in Murine Models // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2023. – V.67, N2. – P. e0139922.
 19. Mashalidis E.H. Molecular insights into the binding of coenzyme F420 to the conserved protein Rv1155 from Mycobacterium tuberculosis // *Protein Science*. – 2015. – V.24, N5. – P. 729-740.
 20. Novikov V.E., Usacheva N.E., Myakisheva T.V. Modern approaches to pharmacotherapy of tuberculosis infection in children // *Research Results in Pharmacology*. – 2021. – V.7, N4. – P. 47-53.
 21. Provisional CDC Guidance for the Use of Pretomanid as part of a Regimen [Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid (BPaL)] to Treat Drug-Resistant Tuberculosis Disease. – <https://www.cdc.gov/tb/topic/drtb/bpal/default.htm#print>
 22. Robertson G.T., Ramey M.E., Massoudi L.M. et al. Comparative analysis of pharmacodynamics in the C3HeB/FeJ mouse tuberculosis model for DprE1 inhibitors TBA-7371, PBTZ169, and OPC-167832 // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2021. – V.65. – P. e00583-21.
 23. Ryan N. J., Lo J. H. Delamanid: First Global Approval // *Drugs*. – 2014. – V.74, N9. – P. 1041-1045.
 24. 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 – V.25, N18. – P. 4137.
 25. Singh R., Manjunatha U., Boshoff H.I. PA-824 kills nonreplicating Mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release // *Science*. – 2008 – V.322 – P. 1392-1395.
 26. Sutherland H.S., Tong A.S.T., Choi P.J. et al. 3,5-Dialkoxyppyridine analogues of bedaquiline are potent antituberculosis agents with minimal inhibition of the hERG channel // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2019. – V.27, N7. – P. 1292-1307.
 27. Thompson A.M. Antitubercular Nitroimidazoles Revisited: Synthesis and Activity of the Authentic 3-Nitro Isomer of Pretomanid // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2017 – V.8, N12 – P. 1275-1280.
 28. Wang M.G., Wu S.Q., He J.Q. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *BMC infectious diseases*. – 2021. – V.21, N1. – P. 970.
 29. Working group on new TB drugs. – <https://www.newtbdrugs.org>.
 30. Zhang F., Li S., Wen S. et al. Comparison of in vitro Susceptibility of Mycobacteria Against PA-824 to Identify Key Residues of Ddn, the Deazoflavin-Dependent Nitroreductase from Mycobacterium tuberculosis // *Infection and Drug Resistance*. – 2020 – V.13 – P. 815-822.

Информация об авторах

Усачева Наталья Эдуардовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nusacheva951@gmail.com

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgmu.ru

Мякишева Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pulmonol@smolgmu.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.05.2023

Принята к печати 15.06.2023