

DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-6-11-19
© Коллектив авторов, 2020

Л. А. Каюкова^{1,*}, Э. А. Берикова²

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ. ПРЕПАРАТЫ I РЯДА

¹ АО "Институт химических наук имени А. Б. Бектурова", Казахстан, Алматы.

² РГП на ПХВ "Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК" МЗ РК, Казахстан, Алматы.

* e-mail: lkayulova@mail.ru

Историческая классификация противотуберкулезных средств включает препараты I – III ряда (1993 г.), которые были распределены в 5 групп (2006 г.). Продолжительность лечения лекарственночувствительного (ЛЧ) туберкулеза препаратами I ряда составляет 6 – 12 мес; лечение многолекарственноустойчивого туберкулеза (МЛУ ТБ) и широкоустойчивого туберкулеза (ШЛУ ТБ) препаратами II ряда имеет длительность 18 мес и выше. Терапия DOTS и DOTS-Plus являются мерами всемирного туберкулезного контроля. Исходя из потребности более эффективного лечения МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ, в связи с разработкой новых противотуберкулезных препаратов в классификации 2016 г. образовано 6 групп А – (D1 – D3). В обзоре представлены препараты I ряда и их новые производные с активностью в отношении ЛЧ и лекарственноустойчивых (ЛУ) штаммов *M. tuberculosis*.

Ключевые слова: туберкулез ЛЧ, ЛУ, МЛУ, ШЛУ; новая классификация противотуберкулезных средств; препараты I ряда и их новые производные.

Противотуберкулезные препараты традиционно подразделяются на ряды в зависимости от переносимости и клинической эффективности.

Основные препараты — *препараты I ряда*: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин для лечения лекарственночувствительного (ЛЧ) туберкулеза (ТБ); они оказывают максимальный эффект при минимальной токсичности.

Резервные препараты — *препараты II ряда*: амикацин, капреомицин, цiproфлоксацин, циклосерин, этионамид, канамицин, офлоксацин, *n*-аминосалициловая кислота, протионамид для лечения ЛЧ и многолекарственноустойчивого (МЛУ) ТБ. Эти препараты имеют более слабое воздействие на возбудителя ТБ, чем препараты I ряда, являясь более токсичными для организма человека; они применяются в случае, когда у больных определяется устойчивость микобактерий ТБ к препаратам I ряда [1].

Препараты III ряда включают препараты, которые могут быть полезны, но имеют сомнительную или недоказанную эффективность: амоксициллин/клавулат, кларитромицин, клофазимин, имипенем и линезолид [2].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) публикует руководящие принципы лечения лекарственноустойчивого (ЛУ) ТБ, начиная с 1993 г. [1], и в последний раз обновила их в 2016 г. [3].

Продолжительность лечения ЛЧ ТБ препаратами I ряда в рамках стратегии DOTS (Directly Observed Treatment Short course) составляет 6 – 12 мес [4 – 6]; лечение МЛУ ТБ и широколекарственноустойчивого

(ШЛУ) ТБ с применением препаратов II и III ряда в рамках усовершенствованных стратегий DOTS Plus имеет значительно большую длительность, составляющую по крайней мере 18 мес или выше, начиная с момента определения отрицательной пробы на культуру *M. tuberculosis* [7].

В рекомендациях ВОЗ от 2016 г. постулирован краткосрочный режим лечения МЛУ ТБ продолжительностью 9 – 12 мес тогда, когда имеются первичные случаи устойчивости к рифампицину (Rif^R) ТБ или МЛУ ТБ, ранее не леченные препаратами II ряда с отсутствием устойчивости к фторхинолонам и инъекционным препаратам [3].

В 2006 г. была принята групповая классификация, распределяющая традиционные I – III ряды противотуберкулезных препаратов по 5 основным группам с учетом имеющихся данных по безопасности и/или эффективности различных препаратов (табл. 1) [8]. В первой группе находятся наиболее эффективные препараты I ряда; последующие группы имеют снижающуюся эффективность. Групповая классификация является полезной для разработки схем лечения ТБ.

По мере внедрения в практику лечения туберкулеза новых препаратов, появления сведений о побочных эффектах или об изменении статуса по эффективности групповая классификация видоизменялась в последующих редакциях руководств ВОЗ [9 – 12].

Ревизия классификации 2016 г. выявила сохраняющуюся нехватку высококачественных фактических данных и необходимость проведения клинических испытаний и исследований для улучшения результатов

Групповая классификация противотуберкулезных препаратов

Группа	Препараты (сокращения)
1. Противотуберкулезные препараты I ряда, используемые перорально	Изониазид (H), рифампицин (R), этамбутол (E), пиразинамид (Z)
2. Инъекционные противотуберкулезные препараты	Стрептомицин (S), канамицин (Km), амикацин (Am), капреомицин (Cm), виомицин (Vi)
3. Фторхинолоны	Ципрофлоксацин (Cfx), офлоксацин (Ofx), левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mfx) ^a , гатифлоксацин (Gfx) ^a
4. Пероральные бактериостатические противотуберкулезные препараты II ряда	Этионамид (Eto), протионамид (Pto), циклосерин (Cs), теризидон (Trd), <i>para</i> -аминосалициловая кислота (PAS), тиацетазон (Th) ^b
5. Препараты с невыясненным механизмом действия (не рекомендованы ВОЗ для обычного использования при лечении МЛУ ТБ)	Клофазимин (Cfz), амоксициллин/клавуланат (Amx/Clv), кларитромицин (Ctr), линезолид (Lzd)

^a Безопасность и эффективность в течение длительного периода подтверждены неполностью, поэтому использование для лечения МЛУ ТБ не рекомендовано.

^b Тиацетазон должен использоваться только у пациентов с отрицательным, документально подтвержденным диагнозом на СПИД; он, как правило, не выбирается из препаратов группы 4.

лечения пациентов с МЛУ ТБ. ВОЗ принимает решение о том, что только лекарственные средства, показанные в табл. 2, играют роль в лечении МЛУ ТБ; что необходим подбор оптимальных комбинаций при разработке схем лечения ТБ с лекарственной устойчивостью к изониазиду (H^R ТБ), рифампицину (R^R ТБ), МЛУ ТБ и *M. bovis*; при выборе схем лечения необходимо руководствоваться снижением продолжительности лечения МЛУ ТБ до 9 – 12 мес [3, 13, 14].

Препараты I ряда, наряду с использованием в лечении ЛЧ ТБ, были рекомендованы для сокращения сроков и усиления режимов лечения МЛУ ТБ. Исходя из клинических доказательств эффективности, противотуберкулезные препараты перепрофилированы и сгруппированы в 6 групп (A – D1 – D3) (табл. 2) [3].

Таким образом, противотуберкулезная терапия, направленная на эффективное лечение всех разновидно-

стей ТБ, должна иметь в своем арсенале безопасные противотуберкулезные средства, сокращающие длительность и стоимость лечения. При разработке новых противотуберкулезных препаратов один из экономичных и простых путей — модификация существующих противотуберкулезных лекарственных средств (ЛС).

Изониазид и его производные. Изониазид (INH) — гидразид изоникотиновой кислоты, является ключевым, наиболее эффективным препаратом I ряда в течение более чем 60 лет. Его бактерицидная концентрация составляет 0,02 – 0,2 мкг/мл на ЛЧ штаммах *M. tuberculosis* (МТБ) и *M. bovis*. INH представляет собой пролекарство, которое активируется каталазой-пероксидазой. INH обладает узким спектром действия, воздействует на несколько генов МБТ, из которых *inhA* является наиболее важным [15].

Таблица 2

Лекарственные средства, рекомендуемые для лечения R^R ТБ и МЛУ ТБ

Группа	Препараты	Сокращения	
A. Фторхинолоны	Левифлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин	Lfx Mfx Gfx	
B. Инъекционные препараты	Амикацин Капреомицин Канамицин (Стрептомицин)	Am Cm Km (S)	
C. Другие основные препараты II ряда	Этионамид/протионамид Циклосерин/теризидон Линезолид Клофазимин	Eto/Pto Cs/Trd Lzd Cfz	
D. Дополнительные противотуберкулезные препараты	D1	Пиразинамид Этамбутол Высокие дозы изониазида	Z E H ^b
	D2	Бедаквилин Деламанид	Bdq Dlm
	D3	<i>para</i> -Аминосалициловая кислота Имипенем/циластатин Меропенем Амоксициллин-клавуланат (тиацетазон)	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)

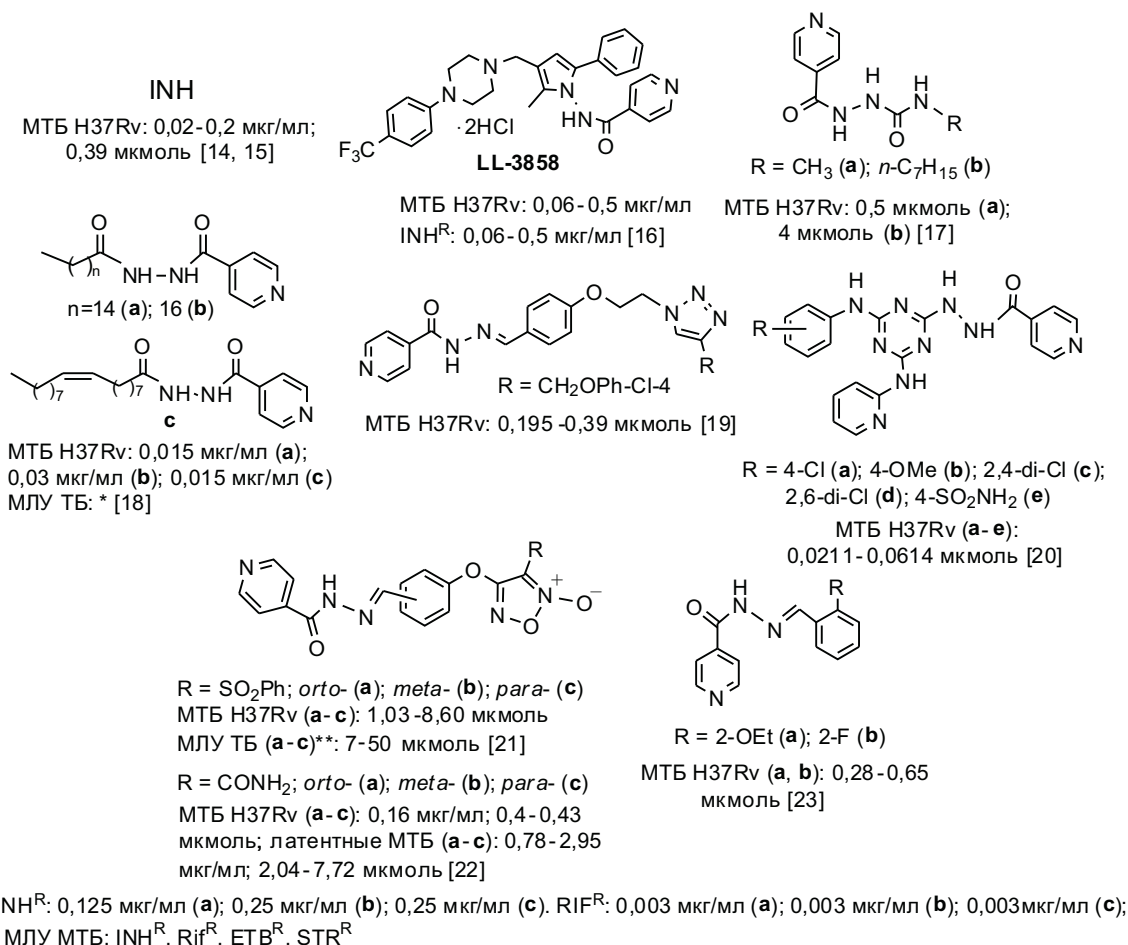


Рис. 1. Изониазид и его производные.

INH обладает мощной бактерицидной активностью в отношении быстро растущих микобактерий, ингибирует синтез миколиевых кислот в клеточной стенке. Однако вследствие приобретенной за годы неправильного использования устойчивости к нему у МТБ INH потерян более чем для 10 % пациентов во всем мире.

На рис. 1 приведены значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) производных INH на ЛЧ и ЛУ штаммах МТБ.

Главная предпосылка при разработке новых производных — включение в структуру INH липофильных фрагментов, которые должны увеличить проницаемость ЛС в бактериальную клетку. Наиболее известное производное INH и ядра пиррола — N-[2-метил-5-фенил-3-[[4-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперазинил]метил]-1Н-пиррол-1-ил]-4-пиридинкарбоксамид (Sudoterb, LL-3858) с МИК для ЛЧ и МЛУ штаммов МТБ 0,06 – 0,5 мкг/мл [16]. LL-3858 разработан Lupin Limited и находится на клинических испытаниях [17].

Самое активное в серии N-алкил-2-изоникотиноилгидразин-1-карбоксамидов N-метилзамещенное производное сравнимо по активности с INH, но имеет меньшую токсичность. Его изученный механизм действия аналогичен действию INH, который атакует InhA и ингибирует синтез миколиевых кислот внутри клеток МТБ [18].

Продукты конденсации INH и жирных кислот, в том числе ненасыщенных, с повышенной липофильностью продемонстрировали значительно улучшенные по сравнению с INH и RIF антимикубактериальные свойства против ЛЧ и ЛУ (INH^R и RIF^R) штаммов МТБ. Сделан вывод о том, что увеличение липофильности INH играет важную роль в величине антимикубактериальной активности. Механизм действия 2-изоникотиноилгидразин-1-карбоксамидов заключается в ингибировании epo₁-АТФ редуктазы (InhA) путем, аналогичным INH, при котором блокируется биосинтез миколиевых кислот [19].

Часть производных INH с фрагментами 1,2,3-триазола имеет *in vitro* антимикубактериальную активность в отношении штамма МТБ H37Rv 0,195 – 1,56 мкмоль. Одно из них — (E)-N'-(4-(2-(4-((4-хлорофенокси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этокси)бензиден)изоникотиногидразид проявляет наиболее выраженную активность [20].

Продукты “сшивки” производных INH и 1,3,5-триазина с 2-аминопиридинами, замещенными в положениях 4 и 6, протестированы в отношении МТБ H37Rv на системе Bactec 460. Соединения с заместителями 4-Cl, 4-OMe, 2,4-Cl, 2,6-Cl, 4-SO₂NH₂ ингибировали рост МБТ более чем на 90 % в концентрационной области 0,0211 – 0,0614 мкмоль [21].

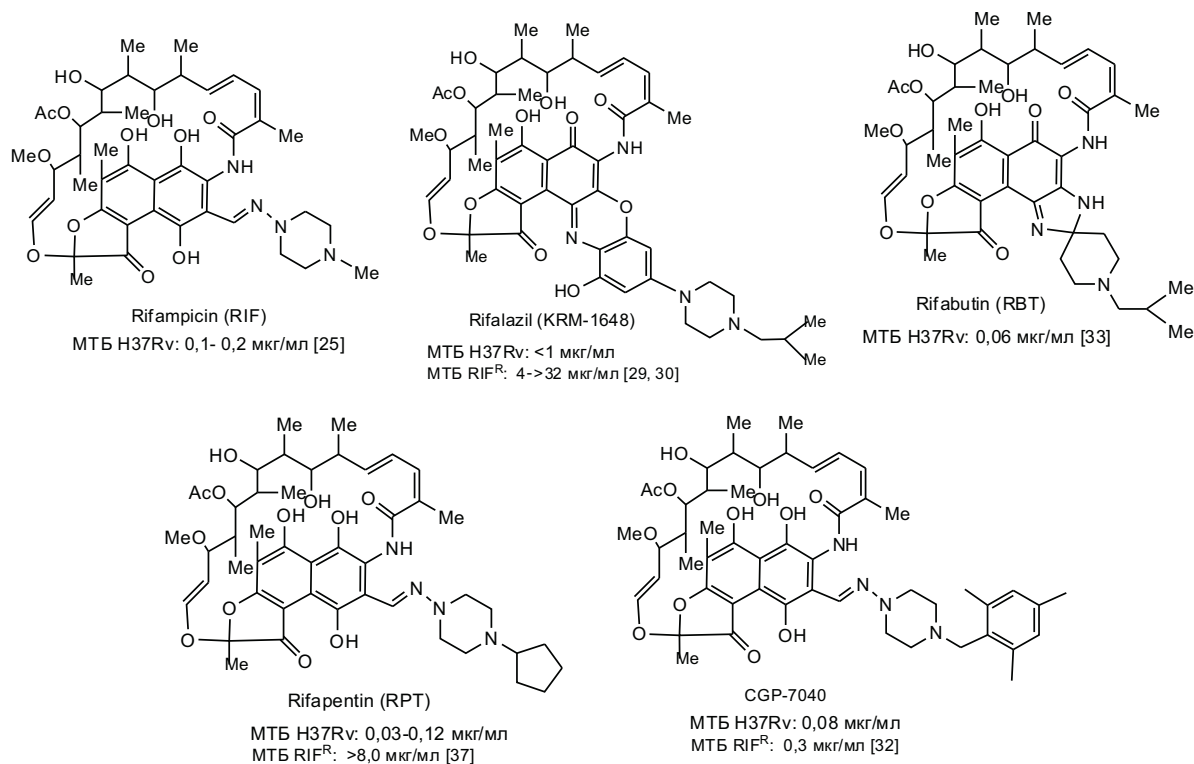


Рис. 2. Рифампицин и его производные.

Фуросаны в ходе биотрансформации генерируют оксида азота. Показано, что оксид азота способен расщеплять бактериальную DNA и/или индуцировать апоптос макрофага. Фенилсульфонильная серия производных INH и фуросанов с фрагментом INH, расположенным в *орто*- (а), *мета*- (b), *пара*- (с) положениях фенильного кольца, показывают многообещающую активность в отношении МТБ H37Rv в пределах 1,03 – 8,60 мкмоль и против МЛУ МТБ (INH^R, Rif^R, ETB^R, STR^R) в пределах 7,0 – 50,0 мкмоль [22]. Замена фенилсульфонильного радикала в положении 3 фуросанового цикла на карбонильный приводит к значительному повышению *in vitro* активности на ЛЧ и латентных МТБ [23].

Для подавления преобладающего метаболизма INH по пути ферментативного ацетилирования INH под воздействием NATs (N-терминальные ацетилтрансферазы), а следовательно, и сохранения антимикобактериальной активности, гидразиновая единица INH модифицирована функциональной группой, блокирующей ацетилирование. Среди гидразид-гидразонных производных INH найдены образцы с превосходной антимикобактериальной активностью 0,21 → 18,29 мкмоль [24].

Рифампицин и его производные. Рифампицин — ключевой препарат I ряда для лечения ТБ. Благодаря мощному бактерицидному действию RIF, наряду с INH, образует основу противотуберкулезной терапии при лечении ЛЧ ТБ. Для улучшения активности и prolongation периода метаболизма синтезированы производные рифамицина, такие как рифалазил (RLZ, KRM1648), рифабутин и рифапентин [25].

Рифампицин (RIF) является полусинтетическим производным и высокоэффективен в отношении МТБ с МИК 0,1 – 0,2 мкг/мл [26]; RIF относится к ансамицинам — липофильным макроциклическим антибиотикам, которые легко диффундируют через мембраны; он способен проникать в головной мозг в достаточной концентрации, чтобы уничтожить МТБ [27].

Установлено, что лечение пациентов, имеющих сопутствующее заболевание ВИЧ, должно быть основано на полном курсе лечения туберкулеза, включающем рифамицины [28]. Кроме RIF, в группу ансамицинов входят рифабутин, рифапентин, рифалазил (KRM-1648), CGP-7040 [29, 30].

Рифалазил (KRM-1648) более активен, чем RIF и RBT, в отношении МТБ как *in vitro*, так и *in vivo* [30]. KRM-1648 дошел до II фазы клинических исследований; он проявляет длительную активность в отношении МТБ при пероральном введении животным и людям [31]. Однако из-за побочных эффектов во время испытаний использование KRM-1648 было прекращено [32].

Рифабутин (RBT) — пероральный противотуберкулезный препарат, представляет собой полусинтетическое спиропиперидиновое производное RIF, которое более активно, чем RIF, в отношении медленно растущих микобактерий, включая МТБ и микобактерии *Mycobacterium avium-intracellulare complex* как *in vitro*, так и *in vivo* [33]. RBT полезен в качестве дополнительного ЛС при лечении МЛУ ТБ у пациентов с МТБ ЛЧ к RBT [34]; также он предназначен для пациентов с ЛЧ ТБ, которые принимают антиретровирусные пре-

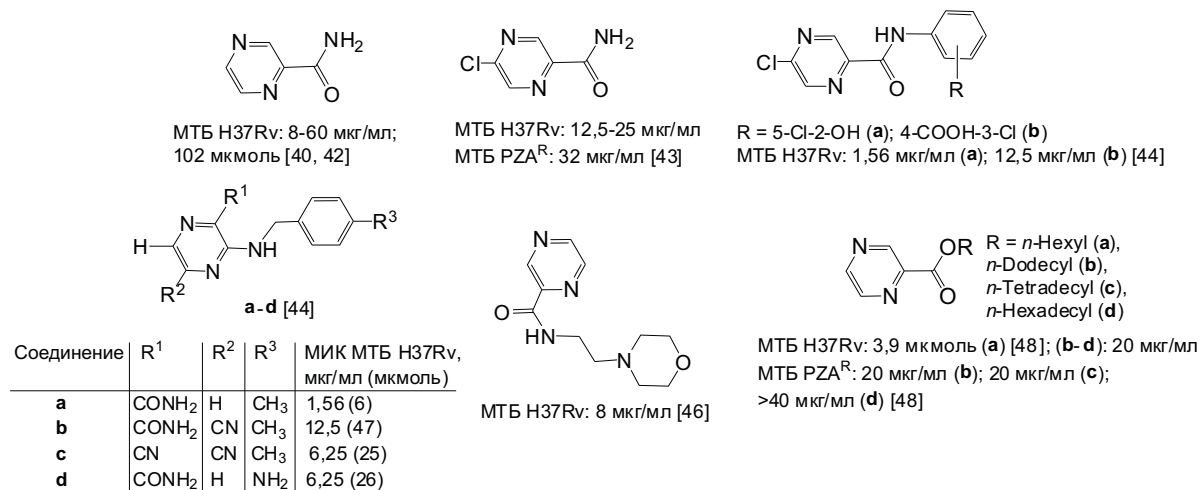


Рис. 3. Пиразиnamид и его производные.

параты, несовместимые с RIF [35]. RBT является частью успешной схемы лечения ШЛУ ТБ [36].

Рифапентин (RPT) — циклопентильное производное RIF; в 1998 г. одобрен FDA (U. S. Food and Drug Administration) для периодического использования при лечении туберкулеза. Интерес к RPT обусловлен сокращением длительности стандартного 6-месячного курса при лечении ЛЧ ТБ до 4 мес [37]. Однако ввиду продолжительной реабилитации в этом случае ВОЗ рекомендует использование стандартного 6-месячного курса, в котором может быть использован RPT [38]. RPT можно использовать для профилактики латентного туберкулеза у лиц, инфицированных ВИЧ; его прием в сочетании с INH в течение 1 мес эквивалентен 6-месячному курсу профилактики INH [39].

CGP-7040 — производное RIF, имеющее высокую активность на ЛЧ штаммах МТБ. CGP-7040 *in vitro* сравнивали с RIF в отношении ЛЧ к RIF штаммов МТБ и ЛУ к RIF штаммов МТБ и *M. avium/intracellulare/scrofulaceum* комплекса. Установлено, что CGP-7040 является активным в отношении ЛЧ штаммов МТБ с МИК в 4 – 8 раз ниже, чем у RIF. CGP-7040 также был более активным, чем RBT и RIF, в отношении *M. avium*. Кроме того, было обнаружено, что это соединение является значительно более стабильным, чем RIF [32].

На рис. 2 приведены значения МИК производных RIF на ЛЧ и ЛУ к RIF штаммах МТБ.

Пиразиnamид. Использование *пиразиnamида* (PZA) в качестве противотуберкулезного препарата началось в 1980 г. Это важный стерилизующий препарат, играющий уникальную роль в сокращении противотуберкулезной терапии с периода 9 – 12 до 6 мес, так как убивает микобактерии латентного ТБ, находящиеся в кислой среде, что не свойственно для действия других противотуберкулезных препаратов [40].

Он является пролекарством, под воздействием бактериального фермента пиразиnamидазы превращается в пиразиновую кислоту (POA), которая ингибирует синтез жирных кислот в микобактериях [41]. PZA входит

в схемы лечения ТБ с использованием новых ЛС, находящихся на разных стадиях клинических исследований [42].

5-Хлорпиразиnamид. Было показано, что синтетический аналог PZA, 5-хлорпиразиnamид (5-ClPZA) обладает активностью с МИК в 12,5 – 25 мкг/мл в отношении МТБ, но в дозах вплоть до 150 мкг/мл он не активен на модели ТБ у мышей [43].

Анилиды 5-хлорпиразиnamинкарбоновой кислоты. Продемонстрировано, что 30 анилидов 5-хлор-N-фенилпиразиnamин-2-карбоксамидов на штаммах (*M. tuberculosis* H37Rv, *M. kansasii* и 2 штаммах *M. avium*) обладают значительной активностью (МИК 1,56 – 6,25 мкг/мл). 5-Хлор-N-(5-хлор-2-гидроксифенил)пиразиnamин-2-карбоксамид (a) обладал самым широким спектром антимикобактериального действия с ингибированием тестируемых штаммов; 4-(5-хлорпиразиnamин-2-карбоксамидо)-2-гидроксибензойная кислота (b) имела МИК 3,13 мкг/мл [44].

Производные пиразиnamида на основе 3-хлорпиразиnamин-2-карбоксамид. Ряд производных на основе 3-хлорпиразиnamин-2-карбоксамид (a – c) обладает *in vitro* активностью в отношении МТБ H37Rv, которая, по меньшей мере, эквивалентна таковой пиразиnamида. Значения МИК составляли от 1,56 до 12,5 мкг/мл или от 6 до 47 мкмоль. Лучшее значение МИК — 1,56 мкг/мл показал 3-[(4-метилбензил)амино]пиразиnamин-2-карбоксамид (a) [45].

N-Алкильные производные пиразиnamида. Производные пиразиnamида, модифицированные алкильными цепями и 6-членными циклами, имели МИК на МТБ H37Rv от 8,0 до 27,3 мкг/мл. Наилучшую активность в 8,0-мкг/мл при бактериостатическом эффекте в 99,2 % проявил N-(2-морфолиноэтил)пиразиnamин-2-карбоксамид [46].

Эфиры пиразиnamовой кислоты (POA) в качестве пролекарств пиразиnamида с использованием предпосылки, что липофильный эфирный остаток должен способствовать проникновению тестируемых соединений через гидрофобную стенку МТБ, были испытаны на

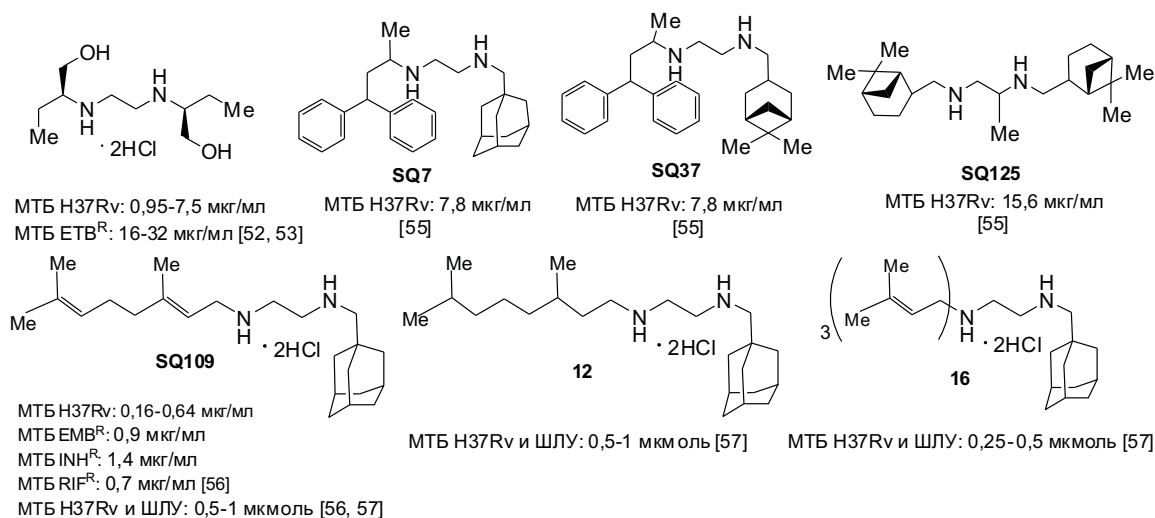


Рис. 4. Этамбутол и его производные.

реплицирующих и нереплицирующих МТБ. Найдено, что на среде GAS (среда 7H9 без добавки альбумина) при pH 6 *n*-гексилпиразиноат является наиболее активным с МИК (3,9 мкмоль), намного более низкой, чем PZA (> 100 мкмоль). Этот показатель существенен при *in vivo* тестировании; поскольку внутри гранулем имеется кислая среда, благоприятная для латентных МТБ, в которой данное соединение активно [47]. Для улучшения стабильности эфиров POA синтезирован ряд длинноцепочных эфиров, которые устойчивы к гидролизу в плазме. Продемонстрировано, что они в 10 – 100 раз более активны, чем PZA в отношении резистентных к PZA изолятов МТБ, а также естественных PZA-резистентных видов микобактерий *M. bovis* и *M. avium*. Этот эффект достигается при значениях pH среды, равной 5,9. Наибольший эффект бактериальной гибели достигался у эфира с 12-углеродной цепью через 5 дней [48].

На рис. 3 приведены значения МИК производных PZA на ЛЧ и ЛУ к PZA штаммах МТБ.

Этамбутол и его производные. Этамбутол (ЕМВ) [(*S,S*)-этамбутолдигидрохлорид] является одним из основных препаратов, используемых в схемах лечения ТБ; он был синтезирован в 1961 г. [50]. Активность ЕМВ связана с его стереоспецифичностью: декстриомер проявляет максимальную противотуберкулезную активность (*S,S*-форма в 600 раз более активна, чем *R,R*).

Эффективный асимметричный синтез (*S,S*)-ЕМВ с общим выходом 53 % и энантиомерной чистотой 98 % проведен на основе хирального бутандиола [50]. МИК смеси стереоизомеров ЕМВ на ЛЧ штаммах МБТ составляет 0,5 мкг/мл [51]. Изучение МИК ЕМВ на ЛУ штаммах МТБ, устойчивость которых была приобретена мутацией гена *embV*codon 306, приводила к увеличенным значениям в 16 – 32 мкг/мл [52]. ЕМВ представляет собой бактериостатический агент в отношении активно растущих МТБ и обладает низкой активностью в отношении нереплицирующих орга-

низмов. ЕМВ ингибирует арабинозилтрансферазы, особенно те, которые находятся в клеточной стенке МТБ и препятствует биосинтезу арабиногалактанов; это приводит к улучшенной проницаемости клеточной стенки [53].

С целью разработки ЕМВ второго поколения с повышенной эффективностью в отношении МТБ выполнена программа модификации структуры ЕМВ комбинаторными химическими методами, позволившая синтезировать и провести скрининг большого количества соединений. На основе этилендиамина и других коммерчески доступных аминов (примерно 300) получена библиотека из 63238 соединений [54]. Обнаружено несколько сотен перспективных соединений (в основном липофильных несимметричных диаминов с объемными гидрофобными фрагментами), которые были оценены на цитотоксичность, активность в отношении внутриклеточных МТБ, проницаемость; 26 из них продемонстрировали активность *in vitro*, равную или большую (до 14 раз), чем этамбутол. В этой группе хитов идентифицированы диамины SQ7, SQ37, SQ125 с МИК 7,8 – 15,6 мкг/мл [55].

N-Геранил-*N'*-(2-адамантил)этан-1,2-диамин (SQ109) оказался наиболее активным и показал 14 – 35-кратное увеличение активности *in vitro* в отношении ЛЧ и ЛУ МБТ по сравнению с ЕТВ. Его МИК составляет 0,9 мкг/мл на ETV^R штаммах; 1,4 мкг/мл на INH^R штаммах и 0,7 мкг/мл на RIF^R штаммах. SQ-109 обладает бактерицидной активностью, проникает в стенку бактериальной клетки, препятствуя синтезу миколиевых кислот, усиливает действие INH и RIF, сокращая время лечения на модели ТБ на мышах, при этом проявляет синергизм с INH, RIF и TMC207 [56]. SQ109 и его производные протестированы в *in vitro* скрининге в отношении штаммов МТБ H37Rv и ШЛУ 173. Соединение **12** и SQ109 имели МИК в диапазоне 0,5 – 1 мкмоль; наиболее активным было соединение **16** с увеличенной алкеновой цепью (МИК 0,25 – 0,5 мкмоль) [57]. SQ109 является ведущим продуктом

Sequella, который находится на клинических исследованиях в отношении МЛУ ТБ в России [58], в Южной Африке и Танзании [59].

На рис. 4 приведены производные ЕМВ с МИК на ЛЧ и ЛУ штаммах МТБ.

Мишени действия противотуберкулезных средств и перспективы преодоления резистентности

Мишенью действия рифамицинов является фермент — ДНК-зависимая РНК-полимераза (ген *rpoB*). Устойчивость к рифамицинам (RIF, RBT и др.) в подавляющем большинстве случаев (более 95 % штаммов) связана с мутациями в сравнительно небольшом фрагменте β -субъединицы этого фермента. Размер указанного фрагмента составляет 81 пару оснований (27 кодонов). Мутации в отдельных кодонах различаются по своему значению. Так, при мутациях в кодонах 526 и 531, обнаруживают высокий уровень резистентности к RIF (МПК > 32,0 мкг/мл) и другим рифамицинам. Мутации в кодонах 511, 516, 518 и 522 сопровождаются низким уровнем устойчивости к RIF и RPT, при сохранении чувствительности к RBT. В незначительной части случаев резистентность к рифамицинам связана с мутациями в других участках гена *rpoB* [60].

Активация INH происходит внутри микробной клетки под действием фермента каталазы-пероксидазы (ген *katG*). Мутации в этом гене (обычно в положении 315) приводят к снижению активности фермента на 50 %, и обнаруживаются у приблизительно половины INH^R штаммов МТБ. Второй механизм устойчивости МТБ к INH — гиперпродукция мишеней действия активных форм препарата. К указанным мишеням относятся белки, участвующие в транспорте предшественников миколиевой кислоты и ее биосинтезе: ацилированный белок-носитель (ген *acpM*), синтетаза (ген *kasA*) и редуктаза (ген *inhA*) белка-носителя. Миколиевая кислота представляет собой основной компонент клеточной стенки микобактерий. Мутации обычно выявляются в промоторных областях перечисленных генов. Уровень устойчивости, связанной с гиперпродукцией мишеней, как правило, ниже, чем при мутациях в генах каталазы-пероксидазы [61].

После пассивной диффузии внутрь микробной клетки PZA превращается в пиазиновую кислоту под действием фермента пиазинамидазы (ген *pncA*). Пиазиновая кислота, в свою очередь, ингибирует ферменты биосинтеза жирных кислот. У 70 – 90 % PZA^R штаммов МТБ в структурных или промоторных областях пиазинамидазы обнаруживают мутации. Необходимо отметить, что *M. bovis* обладает природной устойчивостью к PZA, благодаря специфической точечной мутации в 169 кодоне [62].

Мишенью действия ЕТВ является белок embB (арабинозилотрансфераза), участвующий в биосинтезе компонента клеточной стенки микобактерий — арабиногалактана. Устойчивость к этамбутолу в подавляющем большинстве случаев связана с точечной мутацией в 306 кодоне [63].

Инфицированные МТБ пациенты могут иметь 3 разных подгруппы МТБ: (i) активно растущие внеклеточные бактерии, присутствующие в аэрированных полостях; (ii) вторая подгруппа состоит из периодически растущих бацилл; (iii) третья подгруппа соответствует спящим (латентным) бациллам, которые находятся в инфицированных органах, характеризующихся кислой средой и анаэробными условиями [64].

В отличие от быстро растущих организмов МТБ, которые восприимчивы к бактерицидному действию antimикобактериальных препаратов, на персистирующие МТБ могут воздействовать только ЛС, которые обладают стерилизующей активностью. Изониазид и аминогликозиды являются препаратами с выраженной бактерицидной активностью; тогда как у рифамицинов и фторхинолонов (которые также обладают некоторой бактерицидной активностью) имеется преобладающее стерилизующее действие; пиазинамид обладает стерилизующим действием. Успех лечения ТБ зависит от правильного сочетания ЛС (как правило, четырех) бактерицидных и стерилизующих. Первые за короткое время убьют многие быстрорастущие МТБ, последние — МТБ в латентной или персистирующей форме, что должно позволить сократить продолжительность лечения. Развитие резистентности к ЛС в виде моно ЛУ ТБ или МЛУ/ШЛУ/ПЛУ ТБ снижает эффективность существующих схем приема ЛС [65, 66].

При сложившейся всемирной чрезвычайной ситуации по развитию ЛУ форм ТБ возросла потребность в новых стратегиях лечения. В развивающихся странах, где имеется недостаток в обеспечении современными ЛС, для сокращения существующих режимов лечения ЛЧ и ЛУ форм ТБ выдвинут высокодозовый подход на основе существующих препаратов, развитый во многих клинических исследованиях; он повышает способность ЛС достигать полостные легочные и внелегочные ткани и повышает их терапевтическую эффективность. Введение более высоких доз способствует улучшению проникновения через физиологические барьеры МТБ, воздействуя на механизмы устойчивости “efflux pump” [67, 68]* и генетических мутаций. Увеличение доз INH, RIF, ЕТВ, PZA рекомендовано от 1,4 до 3 раз [69, 70]. Необходимые концентрации ЛС в высокодозовой терапии ТБ записаны в руководящих принципах ВОЗ [71].

* Механизм устойчивости по “активному оттоку” (“efflux pump”) является ответственным за перемещение соединений, таких как нейротрансмиттеры, токсические вещества и антибиотиков, из клеток. Этот механизм важен, поскольку способствует устойчивости МТБ к бактериальным антибиотикам. Системы оттока efflux функционируют для выкачивания нежелательных токсичных веществ через специальные выводящие насосы. Некоторые системы оттока, создающие барьер для проникновения ЛС в бактериальную клетку, являются специфичными для ЛС, тогда как другие могут способствовать проникновению различных ЛС внутрь бактериальной клетки, создавая лишь небольшую многолекарственную устойчивость.

Огромная область повышения возможностей преодоления лекарственной устойчивости МТБ — разработка современных ЛС с новыми механизмами действия.

В течение 2 последних десятилетий произошел значительный рост активности. Это связано с открытием генома *M. tuberculosis* [72]. Когда было обнаружено высокое количество мишеней МТБ, возникло ощущение, что искоренение туберкулеза лишь вопрос времени. Однако выявленные на основе высокопроизводительного скрининга и компьютерного дизайна новые соединения-лидеры не всегда проявляли ожидаемую активность при тестировании против МТБ в условиях *in vivo* [73].

ЛИТЕРАТУРА

1. Treatment of TB: Guidelines for National Programmes. World Health Organization, WHO / TB / 97.220. 1997.
2. World Health Organization. The treatment of tuberculosis guidelines. Document WHO / HTM / TB / 2009.420 WHO, Geneva (2010).
3. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, World Health Organization, Geneva (2019); License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
4. Fact Sheets Elimination Tuberculosis: General Information. October 2011; <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/general/tb.htm>.
5. R. Bayer, D. Wilkinson, *Lancet*, **345**(8964), 1545 – 1548 (1995).
6. J. M. Grange, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **1**(4), 293 – 296 (1997).
7. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/Date last accessed: December 12, 2012. Date last updated: 2011.
8. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361., World Health Organization, Geneva (2006).
9. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11., World Health Organization, Geneva (2014).
10. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO / HTM / TB / 2008.402., World Health Organization, Geneva (2008).
11. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis Interim policy guidance. World Health Organization (2013).
12. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis Interim policy guidance (2014).
13. A. Rendon, S. Tiberi, A. Scardigli, et al., *J. Thorac. Dis.*, **8**(10), 2666 – 2671 (2016).
14. E. Jaramillo, SESSION 5 1 June 2017. New and repurposed anti-TB drug introduction. WHO policies related with management of drug-resistant tuberculosis. Global TB Programme, WHO / HQ / LDR unit — Geneva (2017).
15. Purkan, Ihsanawati, D. Natalia, et al., *Ukr. Biochem. J.*, **88**(5), 71 – 81 (2016).
16. Hu, S. Zhang, F. Zhao, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **133**, 255 – 267 (2017).
17. R. Tandon, M. Nath, *Mini Rev. Med. Chem.*, **17**(6), 549 – 570 (2017).
18. Z. Rychtarčíková, M. Krátký, M. Gazdova, et al., *Molecules*, **19**, 3851 – 3868 (2014).
19. M. O. Rodrigues, J. B. Cantos, C. R. M. D'Oca, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **21**(22), 6910 – 6914 (2013).
20. D. K. Beena, G. Khare, S. Kidwai, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **81**, 301 – 313 (2014).
21. J. P. Raval, N. H. Patel, H. V. Patel, et al., *Chem. Res.*, **20**, 274 – 279 (2011).
22. G. F. dos S. Fernandes, P. S. de Souza, L. B. Marino, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **123**, 523 – 531 (2016).
23. G. F. dos S. Fernandes, P. C. de Souza, E. Moreno-Viguri, et al., *J. Med. Chem.*, **60**(20), 8647 – 8660 (2017).
24. H. S. N. Kumar, T. Paramasivam, F. Jumaat, et al., *Med. Chem. Res.*, **23**, 269 – 279 (2014).
25. P. Kumar, P. Rawat, P. Singh, et al., *Int. J. Pharma Sci. Res.*, **4**(6), 2080 – 2093 (2013).
26. Namrata Anand, Kapil Upadhyaya, Rama Pati Tripathi, *Chem. Biol. Interface*, **5**(2), 84 – 127 (2015).
27. B. Prideaux, L. E. Via, M. D. Zimmerman, et al., *Nature Med.*, **21**, 1223 – 1227 (2015).
28. W. Manosuthi, S. Wiboonchutikul, S. Sungkanuparph, *AIDS Res. Ther.*, **13**, 22 (2016).
29. M. Asif, *World J. Org. Chem.*, **1**, 14 – 19 (2013).
30. A. Nusrath Unissa, L. E. Hanna, S. Swaminathan, *Chem. Biol. Drug Des.*, **87**, 537 – 550 (2016).
31. T. Rawal, S. Butani, *Indian J. Pharm. Sci.*, **78**(1), 8 – 16 (2016).
32. “AdisInsight: Rifalazil (ABI 1648; KRM 1648; PA 1648)”, Adis Insight, Springer International Publishing AG (2016).
33. K. E. Dooley, C. D. Mitnick, M. A. DeGroot, et al., *Clin. Infect. Dis.*, **55**(4), 572 – 581 (2012).
34. K. W. Jo, W. Ji, Y. Hong, et al., *Respirat. Med.*, **107**, 292 – 297 (2013).
35. K. E. Dooley, P. Sayre, J. Borland, et al., *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **62**(1), 21 – 27 (2013).
36. T. R. Sterling, N. A. Scott, J. M. Miro, et al., *AIDS* (London, England), **30**(10), 1607 – 1615 (2016).
37. A. Jindani, T. S. Harrison, A. J. Nunn, et al., *New Engl. J. Med.*, **371**(17), 1599 – 608 (2014).
38. TREATMENT OF TUBERCULOSIS, *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care*, 2017 UPDATE, World Health Organization (2017).
39. 1 Month of TB prophylaxis as effective as 9 months, *Infectious Disease. Respiratory Infect. Dis. News*, Healio (2018).
40. M. Njire, Y. Tan, J. Mugweru, et al., *Adv. Med. Sci.*, **61**(1), 63 – 71 (2016).
41. S. Sarkar, A. Ganguly, H. H. Sunwoo, *Mycobact. Dis.*, **6**, 209 (2016).
42. Y. S. Kwon, *Chonnam Med. J.*, **53**(2), 103 – 109 (2017).
43. Z. Ahmad, S. Tyagi, A. Minkowski, et al., *Indian J. Med. Res.*, **136**(5), 808 – 814 (2012).
44. J. Zitko, B. Servusová, P. Paterová, et al., *Molecules*, **18**(12), 14807 – 14825 (2013).
45. O. Jandourek, M. Tauchman, P. Paterova, et al., *Molecules*, **22**, 223 – 243 (2017).
46. S. Zhou, S. Yang, G. Huang, *J. Enzyme Inhibit. Med. Chem.*, **32**(1), 1183 – 1186 (2017).
47. N. D. Segretti, C. K. Simoes, M. F. Correa, et al., *Tuberculosis*, **99**, 11e16 (2016).
48. M. F. Corrêa, J. P. S. Fernandes, *Cur. Protein Peptide Sci.*, **17**(3), 213 – 219 (2016).
49. G. B. Migliori, A. Zumla, in: *Infectious Diseases*, 4th ed., J. Cohen, W. G. Powderly and S. M. Opal (eds.), Elsevier, Amsterdam (2017), pp. 1264 – 1276.e2.
50. K. Kumar, A. V. Narsaiah, *Org. Commun.*, **7**(1), 28 – 33 (2014).
51. M. Asif, *Elixir. Pharmacy*, **53**, 11774 – 11778 (2012).
52. H. Safi, S. Lingaraju, A. Amin, et al., *Nature Genetics*, **45**, 1190 – 1197 (2013).
53. K. Schubert, B. Sieger, F. Meyer, et al., *mBio*, **8**(1), e02213 – 16 (2017).
54. R. E. Lee, M. Protopopova, E. Crooks, et al., *J. Comb. Chem.*, **5**(2), 172 – 187 (2003).
55. M. N. Protopopova, in: *Advances in Tuberculosis Medicinal Chemistry*, M. Kuroso and W. Denny (eds.), Future Science Ltd. — Unitech House, London (2016), Chapter 7, pp. 104 – 118.

56. D. Machado, M. Girardini, M. Viveiros, M. Pieroni, *Front Microbiol.*, **9**, 1367 (2018).
57. O. K. Onajole, P. Govender, P. D. van Helden, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 2075 – 2079 (2010).
58. S. E. Borisov, E. M. Bogorodskaya, G. V. Volchenkov, et al., *Tubercul. Lung Dis.*, **96**(3), 6 – 18 (2018).
59. M. J. Boeree, N. Heinrich, R. Aarnoutse, et al., *Lancet. Infectious Diseases.*, **17**(1), 39 – 49 (2017).
60. B. P. Goldstein, *J. Antibiot.*, **67**(9), 625 – 630 (2014).
61. C. Vilchère, Jr. W. Jacobs, *ASMscience.org / MicrobiolSpectrum*, **2**(4), MGM2 – 0014 – 2013 (2014).
62. Y. Zhang, W. Shi, W. Zhang, and D. Mitchison, *Microbiol. Spectrum*, **2**(4), 1 – 12 (2013).
63. N. Dookie, S. Rambaran, N. Padayatchi, et al., *J. Antimicrob. Chemother.*, **73**, 1138 – 1151 (2018).
64. J. Bacon, L. J. Alderwick, J. A. Allnut, et al., *PloS One*, **9**(2), e87329 (2014).
65. J. A. Caminero (ed.), *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis*, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France (2013).
66. D. Falzon, F. Mirzayev, F. Wares, et al., *Eur. Respir. J.*, **45**, 150 – 160 (2015).
67. D. C. Bay, R. J. Turner, *Small Multidrug Resistance Efflux Pumps*, Springer International Publishing, Switzerland (2016), pp. 45 – 71.
68. J. Sun, Z. Deng, A. Yan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **453**(2), 254 – 267 (2014).
69. Y. Xu, J. Wu, S. Liao, et al., *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, **16**(1), 1 – 13 (2017).
70. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization. WHO / HTM / TB / 2014.11. Geneva (2014).
71. D. Falzon, H. J. Schünemann, E. Harausz, et al., World health organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update, *Eur. Respir. J.*, **49**(3), 1602308 (2017).
72. T. H. Keller, A. Pichota, and Z. Yin, *Cur. Opin. Chem. Biol.*, **10**, 357 – 361 (2006).
73. G. Piccaro, G. Poce, M. Biava, et al., *J. Antibiot.*, **68**, 711 – 714 (2015).

Поступила 13.04.18

MODERN ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS AND THEIR CLASSIFICATION. PART I: FIRST-LINE DRUGS

L. A. Kayukova¹ and E. A. Berikova²

¹ A. B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, Almaty, Kazakhstan

² National Scientific Center of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

The historical classification (1993) of anti-tuberculosis drugs included drugs of three (I – III) lines, which were subdivided into 5 groups (2006). Tuberculosis (TB) still poses a global threat to public health. Duration of the treatment of DS TB with line-I drugs is 6 – 12 months; treatment of MDR TB and XDR TB with line-II drugs lasts for 18 months and longer. DOTS and DOTS-Plus therapies are measures of world tuberculosis control. Based on the need for more effective treatment of MDR and XDR TB, in connection with the development of new anti-TB drugs, the classification of 2016 introduced six groups (A – C and D1 – D3). This review presents line-I preparations and their new derivatives possessing activity against DS and DR TB strains.

Keywords: DS, DR, MDR, XDR tuberculosis; new classification of anti-TB drugs; first-line drugs; new derivatives.