



Державний заклад «Луганський державний медичний університет»

кафедра поліклінічної терапії, сімейної, військової медицини та фармакології, клінічної фармакології

Сучасні перспективи медикаментозного лікування мультирезистентного туберкульозу

Доповідач: **Назар КОЩЄЄВ**, 3 курс 1М група

Науковий керівник: асистент кафедри поліклінічної терапії, сімейної, військової медицини та фармакології, клінічної фармакології Інна ЧЕБЕРНІНА

Актуальність теми:

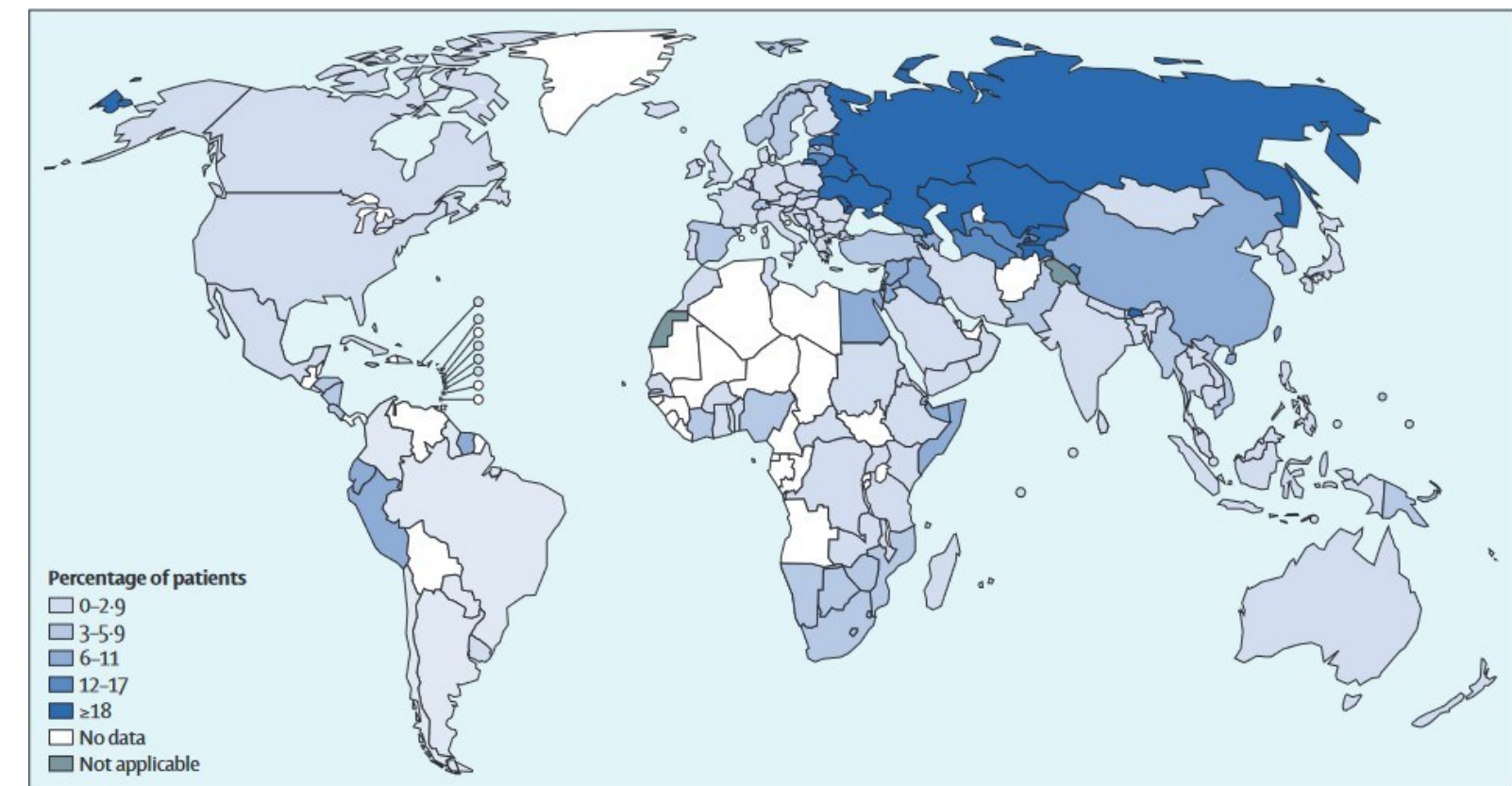
За даними журналу *The Lancet* поширеність резистентних форм туберкульозу у світі складає від 4 до 6% пацієнтів з туберкульозом, тоді як в Казахстані, Киргизстані, Молдові та Україні ця частка **перевищує 25%** [1].

В 2021 р. в Україні було виявлено **3884** випадків МЛС-ТБ, серед яких 25,6% дітей [2]

Показник ефективності лікування МЛС-ТБ в Україні становив 51%, а ШЛС-ТБ – 34,4% [2].

Діаграма складена відповідно даних ВООЗ за 2002-2018 рр.

The Lancet



1. Management of drug-resistant tuberculosis / C. Lange et al. *The Lancet*. 2019. Vol. 394, no. 10202. P. 953–966. URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31882-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31882-3)

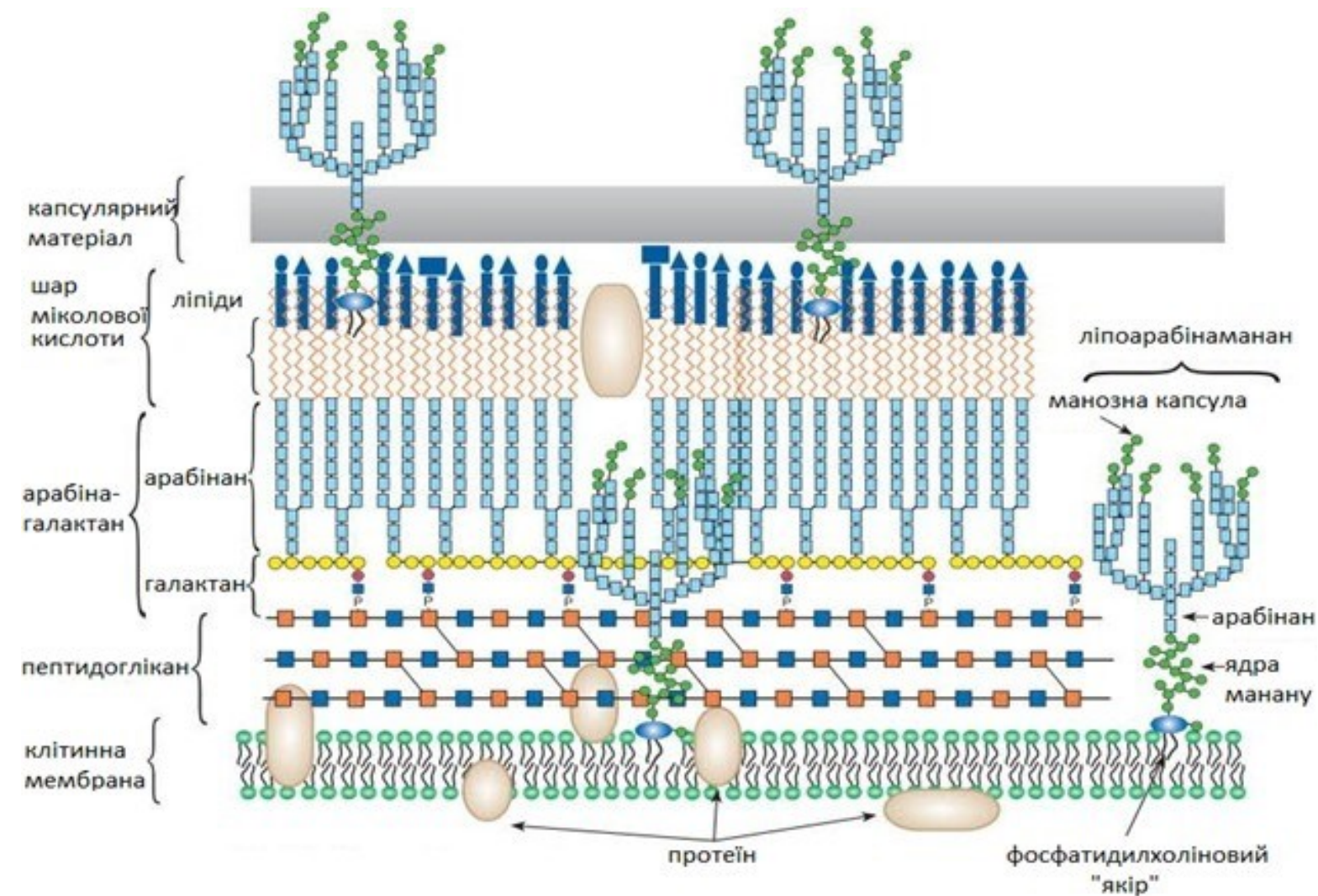
2. Центр громадського здоров'я України | МОЗ. Центр громадського здоров'я України | МОЗ. URL: <https://phc.org.ua/>.

Препарати для лікування МЛС-ТБ:

Наказом МОЗ № 102 від 19 січня 2023 року застверджено Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз» та оновлено Клінічну настанову, засновану на доказах «Туберкульоз», згідно яких препарати для лікування МЛС-ТБ розподілені наступним чином [3]:

- **група А** (левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквілін та лінезолід) – вважаються високоефективними та настійно рекомендуються для включення в усі схеми, якщо вони не протипоказані;
- **група В** (клофазимін та циклосерин/теризидон) – умовно рекомендовані як препарати другого вибору;
- **група С** (етамбутол, деламанід, піразинамід, іміпенем-циластатин/меропенем, амікацин/стрептоміцин, етіонамід/протіонамід та ПАСК) – при неможливості використати групу А та В.

Фактори стійкості МБТ:

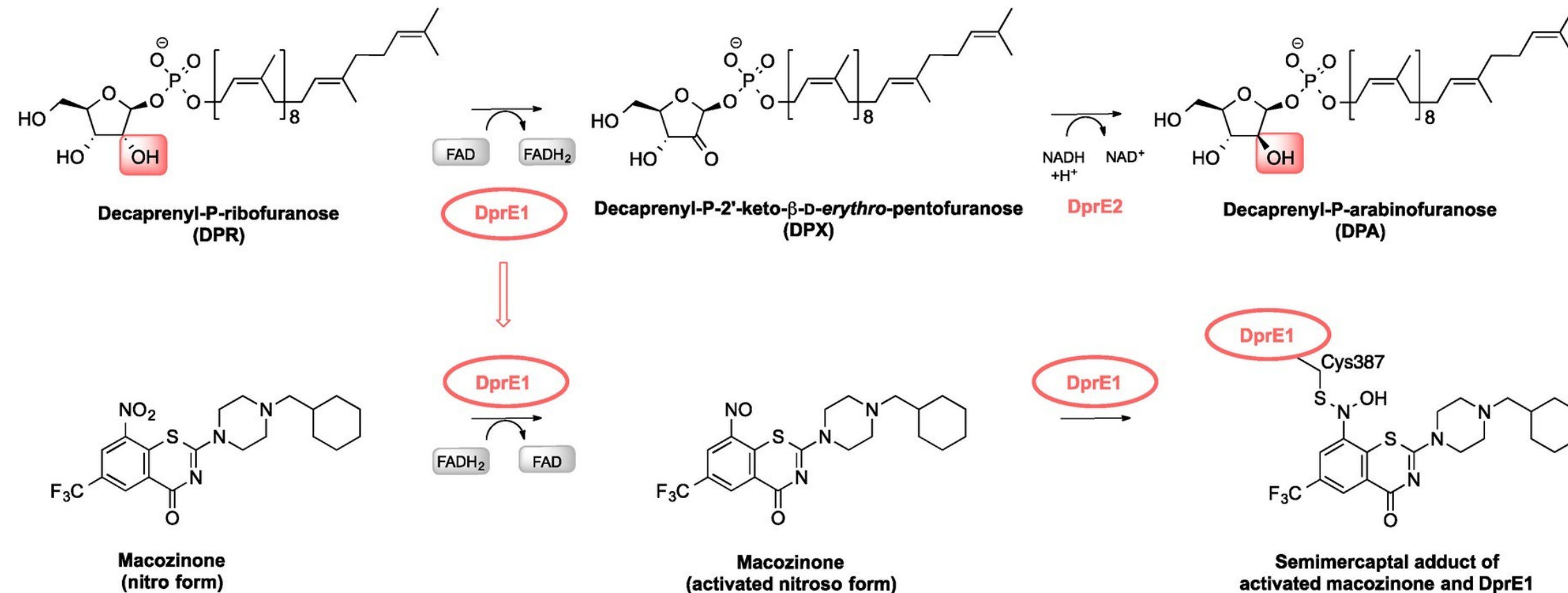


МБТ маю будову з вираженим складовим вмістом ліпідів, особливу увагу привертають;

- **гліколіпіди** - ліпоарабінозогалактан, що синтезується за допомогою фермента «DprE1 - декапренілфосфорил-В-d-рибозо-2'-епімераза»;
- **віск** - трегалозо-6,6-диміколат, є гаптенем;
- **міколева кислота**;
- **корд-фактор**, який руйнує мітохондрії клітин організму, що призводить до зниження клітинного дихання та фосфорилування, знижує міграцію лейкоцитів.

Що є нового?:

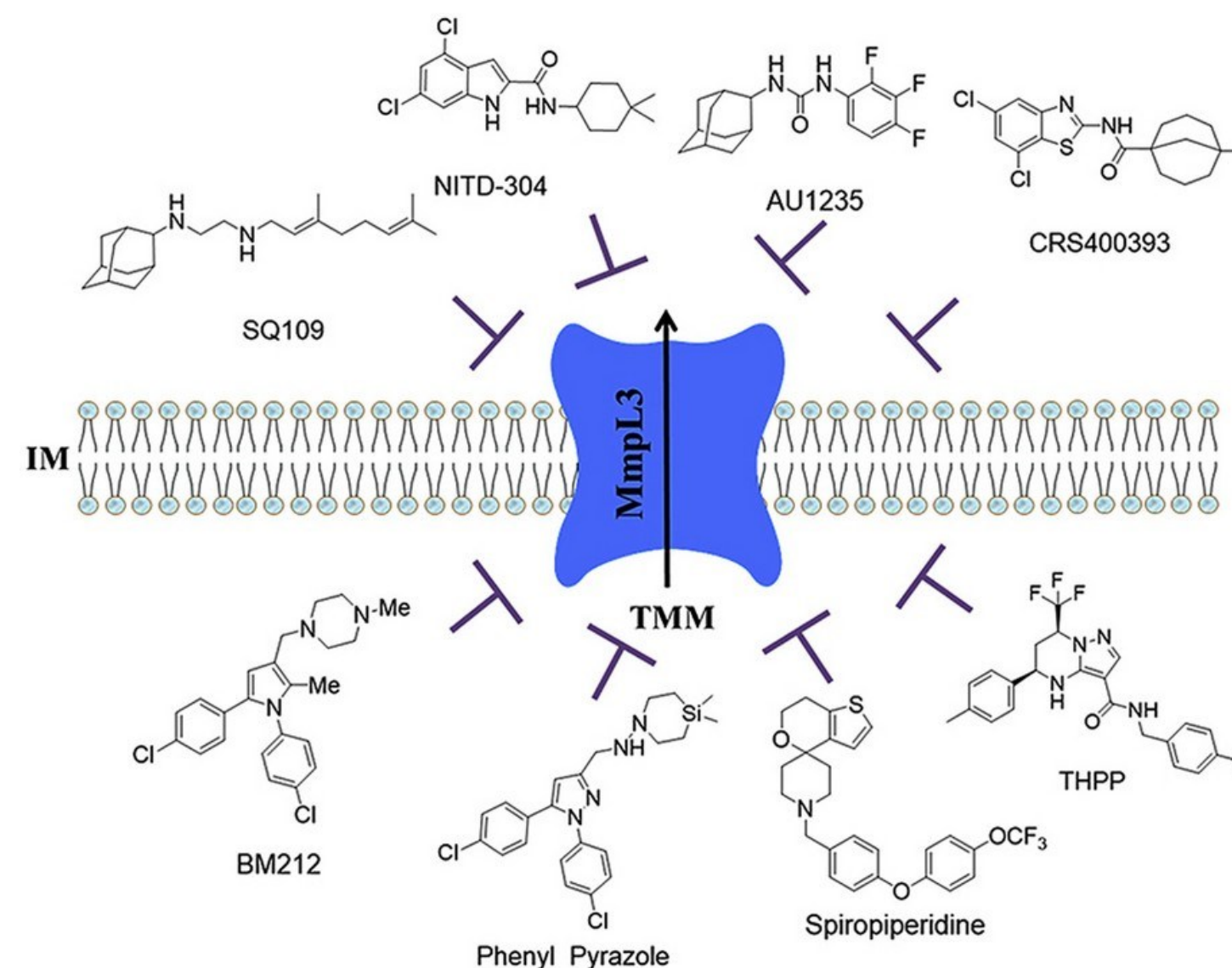
Серед більше 30-ти мішеней дії перспективних проти-ТБ ЛЗ, однією з найперспективніших мішеней вважається **DprE1 (декапренілфосфорил- β -d-рибозо-2'-епімераза)** — фермент синтезу клітинної стінки МБТ, відіграє вирішальну роль в утворенні ліпоарабіноманнану та арабіногалактану [5].



Що є нового?:

Мікобактеріальний мембранний білок Large 3 (**MmpL3**) – це білок внутрішньої мембрани, який транспортує мономіколати трегалози, попередники диміколатів трегалози та міколевих кислот, які складають основні компоненти клітинної стінки мікобактерій.

Інгібування MmpL3 послаблює клітинну стінку мікобактерій і зрештою призводить до загибелі клітин як у моделях інфекції *in vitro*, так і *in vivo* [6].

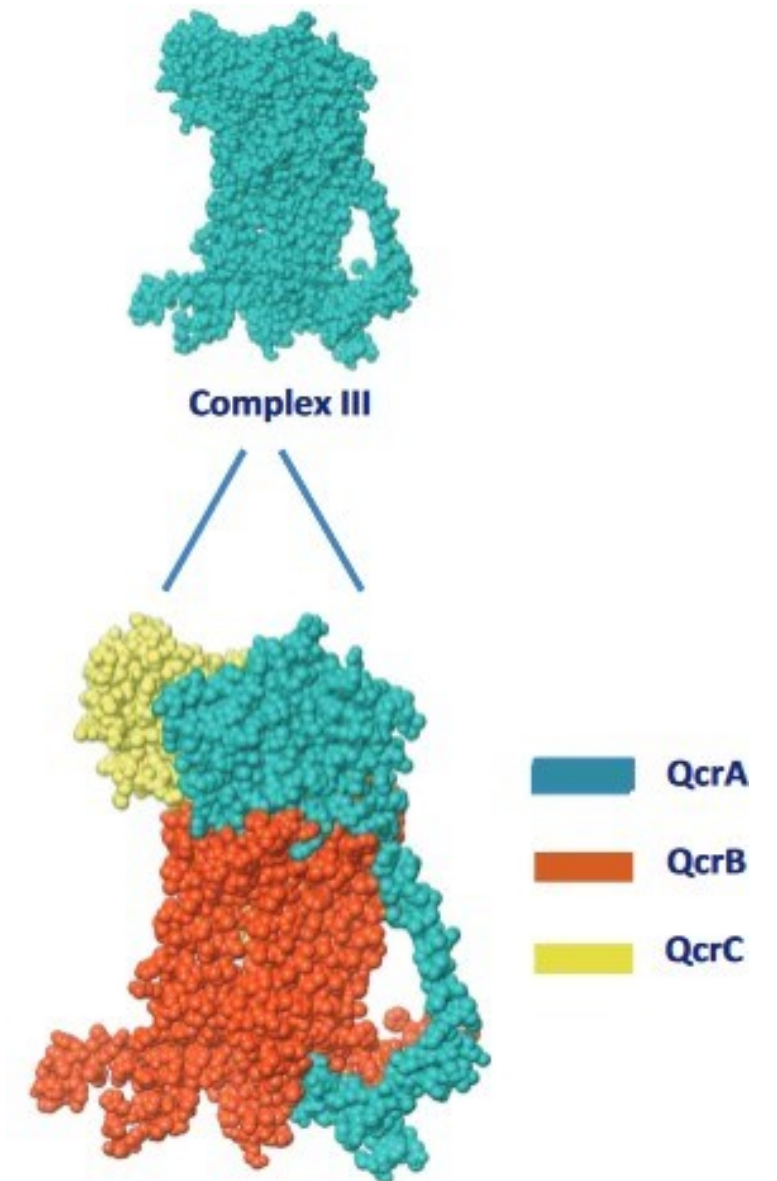


Що є нового?:

МБТ повністю залежить від окисного фосфорилування і не може виробляти АТФ шляхом фосфорилування на рівні субстрату.

Тому комплекс цитохрому b, який дозволяє виживати МБТ в анаеробних умовах, є мішенню дії нових проти-ТБ препаратів.

Блокада субодиниці цитохрому b – **QcrB** – призводить до порушення синтезу АТФ та бактеріостатичному ефекту [7]



Порівняльна характеристика:

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| <p>Макозинон, РВТЗ169</p> <p>Інгібітор <i>DprE1</i> [5]</p> | <p>порушує синтез клітинної стінки МБТ</p> | <p>неактивний проти бактерій, що не реплікуються</p> | <p>низька біодоступність при пероральному прийомі, $t_{1/2}$ 3,2 год;</p> | <p>низька токсичність і надзвичайна ефективність</p> |
| <p>SQ109</p> <p>Інгібітор <i>mMprI3</i> [9]</p> | <p>порушує синтез клітинної стінки МБТ та має додаткові механізми дії</p> | <p>активний щодо латентних форм ТБ</p> | <p>накопичується у легенях та селезінці</p> | <p>безпечний та ефективний, навіть, в умовах тривалої терапії, потенціює дію бедаквіліну та рифампіцину</p> |
| <p>Телацебек, Q203</p> <p>Інгібітор <i>QrcB</i> [10]</p> | <p>блокує окисне фосфорилування шляхом інгібування дихального ланцюга</p> | <p>виснаження синтезу АТФ призводило до загибелі клітин незалежно від статусу реплікації бактерій</p> | <p>висока ліпофільність абсорбція не залежить від їди $t_{1/2}$ 62,50 ± 71,86 години</p> | <p>високий профіль безпеки, синергічна взаємодія з РВТЗ169 щодо МЛС-ТБ</p> |

9. Egbelowo O, Sarathy JP, Gausi K, et al. Pharmacokinetics and Target Attainment of SQ109 in Plasma and Human-Like Tuberculosis Lesions in Rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(9):e0002421. doi:10.1128/AAC.00024-21

10. Kim J, Choi J, Kang H, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Telacebec (Q203), a New Antituberculosis Agent, in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(1):e0143621. doi:10.1128/AAC.01436-21

Висновки:

- Зі стрімкою появою МРТБ та ШР-ТБ існує нагальна потреба в розробці протитуберкульозних препаратів із новими механізмами дії, високою ефективністю, хімічною стабільністю та низькою токсичністю.
- Геномні та протеомні інструменти визначили нові мішені для протитуберкульозних препаратів.
- DprE1, MmpL3, субодиниця цитохрому b – QrcB – є перспективними мішенями для нових ЛЗ, ефективних при МЛР-ТБ та ШЛУ-ТБ.
- Необхідне подальше дослідження комбінацій нових ЛЗ із загальновідомими та новими препаратами, хоча, вже є дані про ефективність комбінації макозинону та телацебеку.