

**СТРАТЕГИЯ БОРЬБЫ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ:  
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ  
(обзор литературы)**

А.Г. НАУМОВ, А.В. ПАВЛУНИН

*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
пл. Минина и Пожарского, д.10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Россия, e-mail: naumovag@pimunn.ru*

**Аннотация.** В представленном научном обзоре рассмотрены современные терапевтические подходы в борьбе с микобактерией туберкулёза, обладающей множественной и широкой лекарственной устойчивостью, описаны клинические испытания, изучающие особенности использования новых комбинаций противотуберкулёзных препаратов в разрабатываемых, перспективных режимах химиотерапии. Благодаря систематизации актуальных научных, междисциплинарных данных, включающих в себя протоколы лечения туберкулёза, клинические рекомендации, оригинальные публикации, были сделаны выводы о том, что продолжающиеся разработки в области фтизиопульмонологии, направленные на переосмысление существующих противотуберкулёзных лекарственных препаратов, интеграции в перспективные режимы химиотерапии новых фармакологических средств, позволяют сохранять уверенность в возможности достижения более низких эпидемиологических индикаторов по снижению заболеваемости и смертности от туберкулёза среди взрослого и детского населения, как в Российской Федерации, так и в мире. Лишь только разработав оптимальные (таргетные) терапевтические схемы дезинтеграции *M.tuberculosis* удастся добиться увеличения толерантности пациентов к противотуберкулёзным препаратам, уменьшив токсичность последних, возрастанию, соответственно, контролируемости и, в целом, результативности проводимых консервативных мер, что избавит, насколько это будет возможно, ряд больных от последующего, порой инвалидизирующего, оперативного медицинского вмешательства.

**Ключевые слова:** туберкулёз, лекарственная устойчивость, режимы лечения, противотуберкулёзные препараты, химиотерапия.

**STRATEGY AGAINST DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS: PERSPECTIVE  
CHEMOTHERAPY REGIMES (literature review)**

A.G. NAUMOV, A.V. PAVLUNIN

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volga Research Medical University"  
of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Minin and Pozharsky Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia, e-mail: naumovag@pimunn.ru*

**Abstract.** The presented scientific review discusses modern therapeutic approaches in the fight against *Mycobacterium tuberculosis*, which has multiple and wide drug resistance, describes clinical trials that study the features of using new combinations of anti-TB drugs in the developed, promising chemotherapy regimens. Due to the systematization of relevant scientific, interdisciplinary data, including tuberculosis treatment protocols, clinical recommendations, original publications, the authors concluded that ongoing developments in the field of phthisiopulmonology are aimed at rethinking existing anti-tuberculosis drugs and integrating new pharmacological agents into promising chemotherapy regimens. They help maintain confidence in the possibility of achieving lower epidemiological indicators to reduce the incidence and mortality from tuberculosis among adults and children, both in the Russian Federation and in the world. The development of optimal (targeted) therapeutic regimens for the disintegration of *M. tuberculosis* will increase patient tolerance to anti-TB drugs, reducing their toxicity, increasing, respectively, the controllability and effectiveness of conservative measures. This will save, as far as possible, a number of patients from subsequent, sometimes disabling, surgical medical intervention.

**Keywords:** tuberculosis, drug resistance, treatment regimens, anti-tuberculosis drugs, chemotherapy.

Борьба с туберкулёзом (ТБ) остаётся одной из самых приоритетных государственных задач многих стран. Используемые фармакологические подходы, лежащие в основе лечения таких больных, требуют категорического переосмысления из-за нарастающей лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным лекарственным препаратам (ПТП). Появление на мировой арене новых медикаментов, таких как бедаквилин, деламанид, реперофилирование ряда применяемых антибиотиков, создаёт надежду на дальнейшее совершенствование и развитие принципов борьбы с этой инфекцией. Реорганизация

существующих режимов химиотерапии позволит увеличить приверженность пациентов к лечению, уменьшить количество побочных эффектов, стабилизировать экономическую составляющую проводимых мер и ограничить продуцирование *множественной* (МЛУ) и *широкой лекарственной устойчивости* (ШЛУ), эффективность лечения которых оставляет желать лучшего.

Туберкулёз наравне с ВИЧ-инфекцией остаётся самым смертоносным инфекционным заболеванием в мире. Только в 2017 году туберкулёз унёс жизни более миллиона человек [15]. До сих пор нет твёрдой уверенности в реальности снижения смертности и заболеваемости по ТБ в ближайшей перспективе из-за нестабильных эпидемиологических показателей [1, 15].

Общемировая практика в борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулёзом преследует несколько важных целей: 1) создание более коротких режимов лечения; 2) уменьшение побочных реакций на противотуберкулёзные препараты; 3) увеличение приверженности больных к терапии; 4) предотвращение развития отдалённых рецидивов заболевания. То есть весь комплекс проводимых мер, его эффективность напрямую зависит от грамотно подобранной комбинации лекарственных средств, входящих в организованную структуру химиотерапии [15, 22, 38, 49].

Для того, чтобы их достичь ВОЗ предлагает использование [44] короткого режима лечения больных с МЛУ-ТБ, при сохранённой чувствительности к инъекционным препаратам и фторхинолонам, длительностью 9-12 месяцев под медицинским контролем. В интенсивную фазу терапии подбирается комбинация из канамицина, гатифлоксацина\моксифлоксацина, протионамида, изониазида в высокой дозировке, клофазимина, пипразинамида и этамбутола. Длительность интенсивной фазы может составлять от 4 до 6 месяцев. В фазу продолжения назначают гатифлоксацина\моксифлоксацина, пипразинамид, этамбутол и клофазимин на 5 месяцев [4, 42, 43].

Данный режим получил название «Бангладеш». Он доказал свою высокую эффективность в лечении больных с МЛУ-ТБ в 88% случаев и смог свести к минимуму риск возникновения последующего рецидива заболевания [22]. Аналогичные положительные результаты применения похожей схемы терапии были освещены в исследованиях, проведённом на территориях Нигерии и Камеруна [21, 33].

В то же время, ряд специалистов [27] рекомендуют с осторожностью подходить к назначению коротких режимов химиотерапии больным МЛУ-ТБ, так они могут быть неэффективны из-за наличия дополнительной лекарственной устойчивости у *M.tuberculosis* (МБТ).

В исследовании *STREAM* рассматривается возможность включения бедаквилина в режим «Бангладеш» для оптимизации лечения больных с МЛУ-ТБ, чтобы достигнуть максимальной степени эффективности [28, 31].

Недавно появились научные данные о существовании противотуберкулёзной активности у медикаментов, которые широко используются в других отраслях медицины и в дальнейшей перспективе могут быть включены в разрабатываемые алгоритмы лечения больных ТБ лёгочной и внелёгочной локализации процесса [53]. К этому списку можно отнести *метформин*, *иматиниб*, *доксциклин* и разрабатываемый препарат *СС-11050*.

*Метформин*, представитель класса бигуанидов, используется с целью снижения уровня глюкозы крови у больных с сахарным диабетом II типа. В эксперименте на животных моделях метформин показал хорошие результаты по ингибированию роста МБТ. При совместном назначении метформина и противотуберкулёзных препаратов у испытуемых пациентов отмечали меньший риск развития летального исхода в течение последующих 12 месяцев наблюдения [39, 53], что может способствовать дальнейшему внедрению этого препарата, как наиболее перспективного средства для лечения больных туберкулёзом [24, 37]. Считается, что метформин нарушает процессы окислительного фосфорилирования у МБТ [25].

*Иматиниб* относится к цитостатическим лекарственным средствам, так называемым таргетным препаратам, направленных на терапию лейкозов. Иматиниб обеспечивает блокирование деятельности тирозиновой протеинкиназы, нарушая пролиферацию и стимулируя гибель опухолевых клеток. При исследовании на лабораторных животных иматиниб вызывал угнетение развития популяции МБТ [30, 53]. Предполагается, что переносимость иматиниба в комбинации с противотуберкулёзными средствами у больного туберкулёзом будет удовлетворительной [16]. Иматиниб, наравне с рифампицином, является мощным индуктором *СУР3А4*, что может приводить к уменьшению его концентрации в плазме крови, поэтому их совместное использование будет исследоваться более подробно [53].

*Доксциклин* – антибиотик тетрациклинового ряда, обладающий широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий. Доксциклин способен ингибировать матриксные *металлопротеиназы* (ММП), которые активируются при развитии инфекционного воспаления, вызванного *M.tuberculosis*, и приводят к прогрессированию повреждения лёгочной ткани [32]. Поэтому при совместном назначении доксициклина и противотуберкулёзных средств можно будет препятствовать развитию деструктивных форм туберкулёза.

*СС-11050* является новым препаратом, ингибирующим процессы, поддерживающие постоянство хронического воспаления, вызванного инфекционными агентами, в частности микобактериальной инфекцией. В ряде научных исследований на животных моделях (мыши, кролики) [45, 53] доказано, что

СС-11050 блокирует продукцию цитокинов при комплексном назначении с изониазидом, что способствует уменьшению выраженности воспалительного компонента и снижению риска прогрессирования заболевания.

Длительное время на фторхинолоны, особенно на гатифлоксацин и моксифлоксацин, возлагались надежды в плане возможности их реализации в коротких схемах терапии при сохранённой чувствительности возбудителя к противотуберкулёзным препаратам, но как показала практика (многоцентровые исследования *RIFAQUIN*, *REMOx*, *OFLOTUB*) они не способны осуществить задуманное в связи с развитием рецидивов заболевания среди испытуемых [20, 23]. Поэтому данные рекомендации были отклонены до получения более надёжных результатов [17].

*Левифлоксацин*, используемый в схемах терапии лекарственно-устойчивого туберкулёза, в настоящий момент времени назначается в строго фиксированных дозировках, что зачастую приводит к нестабильной концентрации данного препарата в крови у пациентов, возникновению непереносимости и снижению его активности [6]. Для проведения оптимизации подходящей дозы левифлоксацина, учитывая соблюдение принципов фармакологической безопасности, с целью его внедрения в перспективные режимы химиотерапии МЛУ-ТБ, было организовано исследование *Opti-Q* [6, 38]. Получение результатов ожидается в 2019 году.

В клиническом испытании *PanACEA* [53] в стандартную схему лечения туберкулёза, при отсутствии подтверждённых биомаркеров устойчивости, включали высокие дозы рифампицина, которые позволили добиться благоприятных результатов в своевременном абацилировании больных в сравнении с группой контроля. Но к сожалению, среди пациентов, получающих курс противотуберкулёзной терапии с рифампицином в высокой дозировке, отмечалась большая склонность к рецидивированию специфического процесса [54].

Назначение *клофазимина* (противолепрозное средство) в комбинации с другими противотуберкулёзными препаратами для лечения МЛУ-ТБ продемонстрировало достаточный уровень его эффективности [7, 10, 43, 48]. В случае идентификации у МБТ мутаций в *Rv2535c*, *Rv0678* развивалась устойчивость не только к клофазимину, но и бедаквилину [2, 3, 19, 55], что препятствовало их совместному использованию в схемах лечения туберкулёза. Разрабатываемая модифицированная молекулярная структура *клофазимина (TBI-166)* [38] – позволит преодолеть негативные реакции, которые присуще этому препарату (например, пигментация кожных покровов) и, возможно, избежать перекрёстной устойчивости с бедаквилином.

*Линезолид* – синтетический противомикробный препарат, ингибирующий синтез белка у МБТ, позволяет добиться более быстрой конверсии мокроты в лечении больных туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [41, 49].

В исследовании *NeXT* проводится испытание комбинации следующих противотуберкулёзных препаратов: пипразинамида, этионамида, левифлоксацина, бедаквилина и линезолида для лечения МЛУ-ТБ длительностью 6-9 месяцев [15, 38, 53]. В настоящий момент окончательные результаты клинического испытания не опубликованы.

*Линезолид* также нашёл своё применение в ещё одном клиническом испытании (*Nix-TB*), направленного на изучение *BPaL*-схемы, включающей в себя претоманид, линезолид и бедаквлин [15, 38, 49, 53]. Данная лечебная комбинация позволяет провести клиническую и микробиологическую стабилизацию пациентов с ШЛУ возбудителя за 6 месяцев [49].

Следующим этапом развития исследования *Nix-TB* стало клиническое испытание *ZeNix*, которое оценивает эффективность и безопасность более низких доз *линезолида* в комбинации с *бедаквилином* и *претоманидом* для осуществления подбора оптимальной по продолжительности схемы лечения [15, 26, 38].

Комбинирование фоновой противотуберкулёзной терапии с *карбапенемами* (имипенем, меропенем, эртапенемом) может способствовать увеличению эффективности в лечении больных с грифом МЛУ\ШЛУ-ТБ [9, 11, 12, 47, 50, 52], особенно при комбинации карбапенемов вместе с клавуланатом [11, 50, 51].

В исследовании *TB-PRACTECAL* оценивается эффективность лечения туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью за счёт использования 6-месячного курса противотуберкулёзных антибиотиков, в который включены бедаквлин и претоманид [38, 53]. Научные результаты будут известны к 2021 году.

Клиническое испытание *MDR-END* нацелено на изучение эффективности комбинации пероральных лекарственных средств (линезолид, деламаид, пипразинамид, левифлоксацин), продолжительностью 9-12 месяцев у лиц с МЛУ-ТБ при сохранении чувствительности к фторхинолонам [22, 38].

В схемах лечения исследования *STAND* для 5 отобранных групп испытуемых, из которых в 4 группах наблюдаются пациенты с лекарственно-чувствительным туберкулёзом, а в последней группе – с лекарственно-резистентными формами (МЛУ) [8], использована комбинация, состоящая из моксифлоксацина, пипразинамида и претоманида (*PaMZ*) с различными дозировками претоманида в зависимости от группы. Результаты данных клинических апробаций пока ещё не опубликованы.

Режим химиотерапии, имеющий формулу *ВРамЗ* (бедаквилин, претоманид, моксифлоксацин, пиперазид) в клиническом исследовании под кодовым названием *NC-005*, обеспечил хорошую переносимость среди больных и высокую бактерицидную активность против микобактерии туберкулёза с сохранённой лекарственной чувствительностью и при МЛУ [38].

Результаты эффективности схемы терапии МЛУ-ТБ в виде совместного назначения бедаквилина и деламаида, в клиническом исследовании *endTB*, пока ещё до конца неизвестны [49]. Стоит отметить, что использование деламаида в отдельности от бедаквилина, с подобранной фоновой противотуберкулёзной терапией, позволило абацилировать 80% пациентов за 6 месяцев лечения [18]. Бедаквилин показал хорошие результаты в переносимости и безопасности его применения [5], а также в высоком процентном соотношении излеченных больных [38], хотя и при его использовании, наравне с деламаидом [13, 14, 29, 46], существуют риски развития неблагоприятных реакций [34-36, 40, 47], которыми нельзя пренебрегать при проведении противотуберкулёзной терапии.

**Заключение.** Туберкулёз является одной из самых старейших инфекций, которая сопровождает человечество на протяжении всего времени его существования. С тех пор, когда появились первые противотуберкулёзные антибиотики, прошло очень много времени. Микобактерия туберкулёза, которую хотели победить стрептомицином, смогла преобразиться до неузнаваемости, сменив титул заболевания, которое было свойственно «бедным и бездомным», на патологию, способную привести к многочисленным проблемам в здравоохранении целых государств, что и наблюдается в настоящее время.

Низкий уровень информированности о фтизиатрической настороженности, клиническая универсальность туберкулёза, вседозволенность в приобретении любого лекарственного средства в аптечных сетях, нестабильность социально-экономической составляющей населения вызвало бурный рост и распространения лекарственно-резистентных штаммов возбудителя на терапию которых требуются затраты огромных ресурсов.

Языковой барьер, политические интриги, эгоцентрические взгляды на принципы оказания медицинской помощи, основанные на устаревших научных знаниях и подходах, стимулируют подъём уровня недопонимания в возможностях созидания и разработке единых, общепринятых, международных протоколов лечения туберкулёза.

К сожалению, колоссальная разница в уровнях жизни многочисленных стран не позволит специалистам внедрить современные разработки по борьбе с этой инфекцией в каждый регион проживания больного нуждающегося в лечении.

Проводимые мультицентровые исследовательские работы по апробации таргетированных противотуберкулёзных препаратов, их различной комбинации в конструируемых перспективных режимах химиотерапии как раз направлены на ликвидацию этих барьеров, что позволит не допустить развитие прогрессирования микобактериальной инфекции.

Только дальнейшее совершенствование методов молекулярной диагностики биомаркеров лекарственной устойчивости МБТ, эскалирование ситуации по ТБ с грифом МЛУШМШЛУ 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 туберкулёза.

### Литература

1. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в России // Туберкулёз и болезни лёгких. 2018. Т. 96, № 8. С. 15–24.
2. Almeida D., Ioerger T., Tyagi S. Mutations in *pepQ* Confer Low-Level Resistance to Bedaquiline and Clofazimine in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016. Vol. 60, № 8. P. 4590–4599.
3. Andries K., Vilellas C., Coeck N. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline // *PLOS ONE*. 2014. Vol. 9, № 7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25010492> (date of access: 12.11.2018).
4. Aung K.J., Van Deun A., Declercq E. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014. Vol. 18, № 10. P. 1180–1187.
5. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // *The European Respiratory Journal*. 2017. Vol. 49, №5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28529205> (date of access: 16.11.2018).
6. Bouton T.C., Phillips P.P.J., Mitnick C.D. An optimized background regimen design to evaluate the contribution of levofloxacin to multidrug-resistant tuberculosis treatment regimens: study protocol for a random-

ized controlled trial // *Trials*. 2017. Vol. 18, № 1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5702225> (date of access: 03.12.2018).

7. Dalcolmo M., Gayoso R., Sotgiu G. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil // *The European Respiratory Journal*. 2017. Vol. 49, № 3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331044> (date of access: 05.12.2018).

8. Dawson R., Diacon A.H., Everitt D. 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 // *The Lancet*. 2015. Vol. 385, № 9979. P. 1738–1747.

9. De Lorenzo S., Alffenaar J.W., Sotgiu G. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB // *The European Respiratory Journal*. 2013. Vol. 41, № 6. P. 1386–1392.

10. Dey T., Brigden G., Cox H. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013. Vol. 68, № 2. P. 284–293.

11. Diacon A.H., van der Merwe L., Barnard M.  $\beta$ -Lactams against Tuberculosis — New Trick for an Old Dog? // *The New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 375. P. 393–394.

12. Esposito S., D'Ambrosio L., Tadolini M. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use // *The European Respiratory Journal*. 2014. Vol. 44, № 3. P. 811–815.

13. European Medicines Agency. Public Assessment Report: Delytba. London: EMA, 2013. 140 p.

14. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. Delytba. Otsuka Novel Products GmbH.: EMA, 2014. P. 2–29.

15. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization, 2018. 265 p.

16. Gotta V., Bouchet S., Widmer N. Large-scale imatinib dose-concentration-effect study in CML patients under routine care conditions // *Leukemia Research*. 2014. Vol. 38, № 7. P. 764–772.

17. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 update. Geneva: World Health Organization, 2017. 56 p.

18. Hafkin J., Hittel N., Martin A., Gupta R. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use // *The European Respiratory Journal*. 2017. Vol. 50, № 1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751415> (date of access: 15.11.2018).

19. Hartkoorn R.C., Uplekar S., Cole S.T. Cross-Resistance between Clofazimine and Bedaquiline through Upregulation of MmpL5 in Mycobacterium tuberculosis // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014. Vol. 58, № 5. P. 2979–2981.

20. Horsburgh C.R., Barry 3<sup>rd</sup> C.E., Lange C. Treatment of Tuberculosis // *The New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373, № 22. P. 2149–2160.

21. Kuaban C., Noeske J., Rieder H.L. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015. Vol. 19, № 5. P. 517–524.

22. Kwon Y.S. Clinical Implications of New Drugs and Regimens for the Treatment of Drug-resistant Tuberculosis // *Chonnam Medical Journal*. 2017. Vol. 53, № 2. P. 103–109.

23. Lee H.W., Lee J.K., Kim E. The Effectiveness and Safety of Fluoroquinolone-Containing Regimen as a First-Line Treatment for Drug-Sensitive Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11, № 7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27455053> (date of access: 02.12.2018).

24. Lin S.Y., Tu H.P., Lu P.L. Metformin is associated with a lower risk of active tuberculosis in patients with type 2 diabetes // *Respirology*. 2018. Vol. 23, № 11. P. 1063–1073.

25. Maniar K. A story of metformin-butyrate synergism to control various pathological conditions as a consequence of gut microbiome modification: Genesis of a wonder drug? // *Pharmacological Research*. 2017. Vol. 117. P. 103–128.

26. 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.

27. Mok J.H., Kang B.H., Lee T. Additional Drug Resistance Patterns among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Korea: Implications for Regimen Design // *Journal of Korean Medical Science*. 2017. Vol. 32, № 4. P. 636–641.

28. Moodley R., Godec T.R. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials // *European Respiratory Review*. 2016. Vol. 25, № 139. P. 29–35.

29. Mullerpattan J.B., Udawadia Z.F. Bedaquiline and Delamanid: Sharing the Indian Experience // *Astrocyte*. 2017. Vol. 4, № 2. P. 108–110.

30. Napier R.J., Norris B.A., Swimm A. Low doses of imatinib induce myelopoiesis and enhance host anti-microbial immunity // *PLOS Pathogens*. 2015. Vol. 11, № 3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25822986> (date of access: 24.11.2018).
31. Nunn A.J., Rusen I.D., Van Deun A. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. 2014. Vol. 15, № 353. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199531> (date of access: 26.04.2019).
32. Ong C.W.M., Elkington P.T., Brilha S. Neutrophil-Derived MMP-8 Drives AMPK-Dependent Matrix Destruction in Human Pulmonary Tuberculosis // *PLOS Pathogens*. 2015. Vol. 11, № 5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25996154> (date of access: 24.11.2018).
33. Piubello A., Harouna S.H., Souleymane M.B. High cure rate with standardised short-course multi-drug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014. Vol. 18, № 10. P. 1188–1194.
34. Pontali E., Sotgiu G., D'Ambrosio L. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence // *The European Respiratory Journal*. 2016. Vol. 47, № 2. P. 394–402.
35. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence // *The European Respiratory Journal*. 2017. Vol. 50, № 5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29146605> (date of access: 17.11.2018).
36. Pym A.S., Diacon A.H., Tang S.J. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis // *The European Respiratory Journal*. 2016. Vol. 47, № 2. P. 564–574.
37. Sellamuthu S., Singh M., Kumar A., Singh S.K. Type-II NADH Dehydrogenase (NDH-2): a promising therapeutic target for antitubercular and antibacterial drug discovery // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2017. Vol. 21, № 6. P. 559–570.
38. 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.
39. Singhal A., Jie L., Kumar P. Metformin as adjunct antituberculosis therapy // *Science Translational Medicine*. 2014. Vol. 6, № 263. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411472> (date of access: 27.12.2018).
40. Sotgiu G., Pontali E., Centis R. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis // *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2015. Vol. 13, № 3. P. 305–315.
41. Sotgiu G., Pontali E., Migliori G.B. Linezolid to treat MDR-/XDR-tuberculosis: available evidence and future scenarios // *The European Respiratory Journal*. 2015. Vol. 45, № 1. P. 25–29.
42. Sotgiu G., Tiberi S., Centis R. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings // *International Journal of Infectious Diseases*. 2017. Vol. 56. P. 190–193.
43. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L. Faster for less: the new "shorter" regimen for multidrug-resistant tuberculosis // *The European Respiratory Journal*. 2016. Vol. 48, № 5. P. 1503–1507.
44. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *The Lancet*. 2016. Vol. 387, № 10037. P. 2486–2487.
45. Subbian S., Tsenova L., Holloway J. Adjunctive Phosphodiesterase-4 Inhibitor Therapy Improves Antibiotic Response to Pulmonary Tuberculosis in a Rabbit Model // *EBioMedicine*. 2016. Vol. 4. P. 104–114.
46. Szumowski J.D., Lynch J.B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Drug Design, Development and Therapy*. 2015. Vol. 9. P. 677–682.
47. Tadolini M., Garcia-Prats A.J., D'Ambrosio L. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges // *The European Respiratory Journal*. 2016. Vol. 48, № 3. P. 938–943.
48. Tang S., Yao L., Hao X. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China // *Clinical Infectious Diseases*. 2015. Vol. 60, № 9. P. 1361–1367.
49. Tiberi S., Munoz-Torrico M., Duarte R. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens // *Pulmonology*. 2018. Vol. 24, № 2. P. 86–98.
50. Tiberi S., Paven M.C., Sotgiu G. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB // *The European Respiratory Journal*. 2016. Vol. 47, № 4. P. 1235–1243.
51. Tiberi S., Sotgiu G., D'Ambrosio L. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate-versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB // *The European Respiratory Journal*. 2016. Vol. 47, № 6. P. 1758–1766.
52. Tiberi S., Sotgiu G., D'Ambrosio L. Effectiveness and Safety of Imipenem-Clavulanate Added to an Optimized Background Regimen (OBR) Versus OBR Control Regimens in the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis // *Clinical Infectious Diseases*. 2016. Vol. 62, № 9. P. 1188–1190.

53. 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. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27036358> (date of access: 20.04.2019).

54. Wallis R.S., Peppard T., Hermann D. Month 2 culture status and treatment duration as predictors of recurrence in pulmonary tuberculosis: model validation and update // *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10, № 4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923700> (date of access: 04.12.2018).

55. Zhang S., Chen J., Cui P. Identification of novel mutations associated with clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015. Vol. 70, № 9. P. 2507–2510.

## References

1. Nechaeva OB. Jepidemiologicheskaja situacija po tuberkuljozu v Rossii [The epidemiological situation of tuberculosis in Russia]. *Tuberkuljoz i bolezni ljogkih*. 2018;96(8):15-24. Russian.

2. Almeida D, Ioerger T, Tyagi S. Mutations in pepQ Confer Low-Level Resistance to Bedaquiline and Clofazimine in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60(8):4590-9.

3. Andries K, Villellas C, Coeck N. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. *PLOS ONE*. 2014;9(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25010492>.

4. Aung K, Van Deun A, Declercq E. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18(10):1180-7.

5. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *The European Respiratory Journal*. 2017;49(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28529205>.

6. Bouton TC, Phillips PPJ, Mitnick CD. An optimized background regimen design to evaluate the contribution of levofloxacin to multidrug-resistant tuberculosis treatment regimens: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5702225>.

7. Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *The European Respiratory Journal*. 2017;49(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331044>.

8. Dawson R, Diacon AH, Everitt D. 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. *The Lancet*. 2015;385(9979):1738-47.

9. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *The European Respiratory Journal*. 2013;41(6):1386-92.

10. Dey T, Brigden G, Cox H. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(2):284-93.

11. Diacon AH, van der Merwe L, Barnard M.  $\beta$ -Lactams against Tuberculosis — New Trick for an Old Dog? *The New England Journal of Medicine*. 2016;375:393-94.

12. Esposito S, D'Ambrosio L, Tadolini M. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. *The European Respiratory Journal*. 2014;44(3):811–5.

13. European Medicines Agency. Public Assessment Report: Delyba. London: EMA; 2013.

14. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. Delyba. Otsuka Novel Products GmbH.: EMA; 2014.

15. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.

16. Gotta V, Bouchet S, Widmer N. Large-scale imatinib dose-concentration-effect study in CML patients under routine care conditions. *Leukemia Research*. 2014;38(7):764-72.

17. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017.

18. Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. *The European Respiratory Journal*. 2017;50(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751415>.

19. Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole ST. Cross-Resistance between Clofazimine and Bedaquiline through Upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(5):2979-81.

20. Horsburgh CR, Barry 3<sup>rd</sup> CE, Lange C. Treatment of Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2149-60.

21. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(5):517-24.
22. Kwon YS. Clinical Implications of New Drugs and Regimens for the Treatment of Drug-resistant Tuberculosis. *Chonnam Medical Journal*. 2017;53(2):103-9.
23. Lee HW, Lee JK, Kim E. The Effectiveness and Safety of Fluoroquinolone-Containing Regimen as a First-Line Treatment for Drug-Sensitive Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27455053>.
24. Lin SY, Tu HP, Lu PL. Metformin is associated with a lower risk of active tuberculosis in patients with type 2 diabetes. *Respirology*. 2018;23(11):1063-73.
25. Maniar K. A story of metformin-butyrates synergism to control various pathological conditions as a consequence of gut microbiome modification: Genesis of a wonder drug? *Pharmacological Research*. 2017;117:103-28.
26. 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;73(7):1755-62.
27. Mok JH, Kang BH, Lee T. Additional Drug Resistance Patterns among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Korea: Implications for Regimen Design. *Journal of Korean Medical Science*. 2017;32(4):636-41.
28. Moodley R, Godec TR. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *European Respiratory Review*. 2016;25(139):29-35.
29. Mullerpattan JB, Udawadia ZF. Bedaquiline and Delamanid: Sharing the Indian Experience. *Astrocyte*. 2017;4(2):108-10.
30. Napier RJ, Norris BA, Swimm A. Low doses of imatinib induce myelopoiesis and enhance host anti-microbial immunity. *PLOS Pathogens*. 2015;11(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25822986>.
31. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15(353). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199531>.
32. Ong CWM, Elkington PT, Brilha S. Neutrophil-Derived MMP-8 Drives AMPK-Dependent Matrix Destruction in Human Pulmonary Tuberculosis. *PLOS Pathogens*. 2015;11(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25996154>.
33. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18(10):1188-94.
34. Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence. *The European Respiratory Journal*. 2016;47(2):394-402.
35. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *The European Respiratory Journal*. 2017;50(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29146605>.
36. Pym AS, Diacon AH, Tang SJ. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *The European Respiratory Journal*. 2016;47(2):564-74.
37. Sellamuthu S, Singh M, Kumar A, Singh SK. Type-II NADH Dehydrogenase (NDH-2): a promising therapeutic target for antitubercular and antibacterial drug discovery. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2017;21(6):559-70.
38. Silva DR, Dalcolmo M, Tiberi S. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018;44(2):153-60.
39. Singhal A, Jie L, Kumar P. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. *Science Translational Medicine*. 2014;6(263). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411472>.
40. Sotgiu G, Pontali E, Centis R. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2015;13(3):305-15.
41. Sotgiu G, Pontali E, Migliori GB. Linezolid to treat MDR-/XDR-tuberculosis: available evidence and future scenarios. *The European Respiratory Journal*. 2015;45(1):25-9.
42. Sotgiu G, Tiberi S, Centis R. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;56:190-3.
43. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L. Faster for less: the new "shorter" regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *The European Respiratory Journal*. 2016;48(5):1503-7.
44. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *The Lancet*. 2016;387(10037):2486-7.
45. Subbian S, Tsenova L, Holloway J. Adjunctive Phosphodiesterase-4 Inhibitor Therapy Improves Antibiotic Response to Pulmonary Tuberculosis in a Rabbit Model. *EBioMedicine*. 2016;4:104-14.
46. Szumowski JD, Lynch JB. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:677-82.



47. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *The European Respiratory Journal*. 2016;48(3):938-43.

48. Tang S, Yao L, Hao X. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(9):1361-7.

49. Tiberi S, Munoz-Torrico M, Duarte R. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. *Pulmonology*. 2018;24(2):86-98.

50. Tiberi S, Paven MC, Sotgiu G. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *The European Respiratory Journal*. 2016;47(4):1235-43.

51. Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate-versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *The European Respiratory Journal*. 2016;47(6):1758-66.

52. Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L. Effectiveness and Safety of Imipenem-Clavulanate Added to an Optimized Background Regimen (OBR) Versus OBR Control Regimens in the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(9):1188-90.

53. Wallis RS, Maeurer M, Mwaba P. Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27036358>.

54. Wallis RS, Peppard T, Hermann D. Month 2 culture status and treatment duration as predictors of recurrence in pulmonary tuberculosis: model validation and update. *PLOS ONE*. 2015;10(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923700>.

55. Zhang S, Chen J, Cui P. Identification of novel mutations associated with clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(9):2507-10.

---

**Библиографическая ссылка:**

Наумов А.Г., Павлунин А.В. Стратегия борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулёзом: перспективные режимы химиотерапии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №5. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/1-9.pdf> (дата обращения: 14.10.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16492. \*

**Bibliographic reference:**

Naumov AG, Pavlunin AV. Strategija bor'by s lekarstvenno-ustojchivym tuberkuljozom: perspektivnye rezhimy himioterapii (obzor literatury) [Strategy against drug-resistant tuberculosis: perspective chemotherapy regimes (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 Oct 14];5 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/1-9.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16492.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/e2019-5.pdf>