

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Сечко О.Г., Голяк Н.С., Царенков В.М.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Минск, Беларусь

SechkoOG@bsmu.by

В публикации представлены клинические исследования препаратов и новых схем лечения туберкулеза в Российской Федерации, которые осуществлялись в период 2015 – 2021 гг. В ходе исследования установлено, что в ходе клинических испытаний были изучены один оригинальный препарат макозинон (PBTZ169), пять генерических препаратов ПАСК (парааминосалициловая кислота) различных российских производителей и 3 схемы лечения, включающие линезолид в разных дозировках, бедаквилин и претоманид.

Ключевые слова: *клинические исследования; противотуберкулезные препараты; схемы лечения*

CLINICAL TRIALS OF ANTITUBERCULOSIS DRUGS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Sechko O.G., Goliak N.S., Tsarenkov V.M.

Belarusian State Medical University

Minsk, Belarus

The publication presents clinical studies of drugs and new treatment regimens for tuberculosis in the Russian Federation, which were carried out in the period 2015 - 2021. It was found that in clinical trials were studied one original drug makozinone (PBTZ169), five generic drugs PAS (para-aminosalicylic acid) from various Russian manufacturers and 3 treatment regimens including linezolid in different dosages, bedaquiline and pretomanid.

Key words: *clinical trials; anti-tuberculosis drugs; treatment regimens*

Борьба с туберкулезом (ТБ) в Республике Беларусь (РБ) носит общегосударственный характер и остается одним из приоритетных направлений в государственной программе «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021-2025 годы. Всего государственная программа включает 6 подпрограмм, одной из которых является «Противодействие распространению туберкулеза» [1]. Ранее нами было установлено, что в РБ и Российской Федерации (РФ) разный ассортимент противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП). Так в РБ зарегистрированы только монопрепараты для лечения ТБ, а в РФ помимо монопрепаратов, зарегистрированы двухкомпонентные, трехкомпонентные, четырехкомпонентные и пятикомпонентные комбинированные ПТЛП. Причем на долю комбинаций, состоящих только из ПТЛП I ряда, приходится 70 %, на долю комбинаций, состоящих из ПТЛП I и II ряда, – 30 % [2]. Хотя схемы лечения в РБ и в РФ одинаковые, наличие комбинированных лекарственных препаратов повышает комплаентность лечения. На сегодняшний день ТБ остается одним из десяти заболеваний с высоким уровнем смертности, поэтому

фармацевтическая разработка новых соединений, новых лекарственных форм, новых схем лечения и перепрофилирование уже известных лекарственных препаратов – это неотъемлемая часть эффективной борьбы с ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Цель – проанализировать основные направления клинических исследований (КИ) ПТЛП в РФ в 2015 – 2021 гг. и выявить основные тенденции.

В ходе исследования установлено, что в период 2015 – 2021 гг. в ходе КИ в РФ были изучены один оригинальный препарат макозион (PBTZ169), пять генерических препаратов ПАСК (парааминосалициловой кислоты) различных российских производителей и 3 схемы лечения, включающие линезолид в разных дозировках, бедаквилин и претоманид [3].

Макозион (PBTZ169) – это оригинальное соединение, производное пиперазинобензотиазинона, разработанное российской компанией «Ниармедик» и швейцарской компанией École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) совместно с международным фондом Innovative medicines for tuberculosis (Im4TB). PBTZ169 ковалентно ингибирует фермент DprE1, который необходим для биосинтеза ключевых компонентов клеточной стенки возбудителя ТБ. PBTZ169 обладает аддитивным действием со многими ПТЛП, как уже используемыми в химиотерапии ТБ, так и разрабатываемыми, и имеет доказанный в доклинических исследованиях синергетический эффект с бедаквилином и клофазимином. В период 2015 – 2021 гг. было проведено 4 КИ макозиона. Первые КИ изучали безопасность, переносимость и фармакокинетику препарата PBTZ169 у здоровых добровольцев при однократном применении в возрастающих дозах (40 мг, 80 мг, 160 мг, 320 мг, 640 мг) натощак. Вторые КИ исследовали эффективность препарата PBTZ169 при применении у пациентов с впервые выявленным ТБ органов дыхания с бактериовыделением и сохраненной чувствительностью к изониазиду и рифампицину для выбора наиболее перспективных доз для последующего исследования. Третьи КИ изучали безопасность, переносимость, фармакокинетику и влияние пищи препарата PBTZ169 при применении в возрастающих дозах у здоровых добровольцев. Четвертые КИ были посвящены изучению эффективности и безопасности PBTZ169 в сравнении с плацебо, а также изучению фармакокинетики PBTZ169 при добавлении к базовому режиму противотуберкулезной химиотерапии у пациентов с ТБ органов дыхания с бактериовыделением и лекарственной устойчивостью. Итогом проведенных КИ стал запуск участка высокотехнологичного производства полного цикла препарата макозион на индустриальной площадке научно-производственного комплекса ООО «Ниармедик Фарма» в Обнинске (РФ) [4].

ПАСК – это ПТЛП II ряда. В период 2015 – 2021 гг было проведено 5 КИ, посвященные исследованию сравнительной фармакокинетики, проводимые для доказательства эквивалентной биодоступности генерических препаратов ПАСК в форме кишечнорастворимых таблеток, покрытых пленочной оболочкой в различных дозировках пяти российских производителей – ООО «ПСК Фарма» (1000 мг), АО Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (500 мг), ООО «ФармКонцепт» (1000 мг), АО «ВЕРТЕКС» (1000 мг) и ОАО «Фармасинтез» (1500 мг) [3].

В декабре 2017 года начались КИ III фазы ZeNix – это исследование биоэквивалентности, частично слепое рандомизированное исследование линезолида (L) в сочетании с бедаквилином (B) и претоманидом (Pa) (режим лечения BPaL) на 180 пациентах, дата окончания КИ – 31.12.2021. ZeNix это следующий этап исследований Nix-TB (режим лечения BPaL), в котором участники КИ получают сниженные дозировки линезолида (таблетки 100 мг, 200 мг и 600 мг) в сравнении с Nix-TB, где дозировка линезолида была 1200 мг и курс лечения линезолидом сокращен. Дозировка и бедаквилина, и претоманида составляет 200 мг/день на протяжении всего исследования ZeNix. ZeNix проводится с двумя целями – снизить токсичность схемы лечения BPaL за счет снижения дозировки линезолида и сократить курс лечения. В результате исследования будет осуществляться оценка безопасности, эффективности и переносимости разных доз и разной продолжительности лечения линезолидом в сочетании с бедаквилином и претоманидом у пациентов с легочным ТБ (ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) и ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) – при непереносимости лечения или при устойчивости к лечению). Организация, проводящая КИ – корпорация The Global Alliance for TB Drug Development, INC., США [5].

Выводы: в период 2015 – 2021 гг. в ходе КИ ПТЛП в РФ были изучены один оригинальный препарат макозион (PBTZ169), пять генерических препаратов ПАСК (пара-аминосалициловая кислота) различных российских производителей и 3 схемы лечения, включающие линезолид в разных дозировках, бедаквилин и претоманид.

Список литературы

1. О Государственной программе «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021 – 2025 годы [Электронный ресурс]: Постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 19 янв. 2021 г. № 28 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100028&p1=1>. – Дата доступа: 18.05.2021.
2. Сечко, О. Г. Анализ ассортимента противотуберкулезных лекарственных средств, зарегистрированных в Российской Федерации и Республике Беларусь / О. Г. Сечко, В. М. Царенков, Н. С. Голяк // Вестник фармации. – 2019. – № 4 (86). – С. 51-59.
3. Реестр разрешений на проведение клинических исследований [РКИ] [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>. – Дата доступа: 18.05.2020.
4. Основные результаты клинических исследований эффективности, безопасности и фармакокинетики перспективного противотуберкулезного препарата макозион (PBTZ169) / А. О. Марьяндышев [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 3. – С. 61-72.
5. Национальная библиотека медицины США (National Library of Medicine), Клинические испытания (ClinicalTrials.gov) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486>. – Дата доступа: 18.05.2021.