DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-78-85
Обзор/Review

Бета-лактамные антибиотики — препараты резерва для лечения лекарственно-резистентного туберкулёза

*Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, *Москва, Российская Федерация*

Beta-Lactam Antibiotics As Reserve Medications For The Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis

*GALINA N. MOZHOKINA, ANASTASIA G. SAMOILOVA, IRINA A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, *Moscow, Russian Federation*

Резюме

В обзорной статье представлен анализ данных литературы о необходимости расширения спектра препаратов с противотуберкулёзной активностью для лечения наиболее тяжёлых форм лекарственно-устойчивого туберкулёза за счёт применения бета-лактамов в схемах химиотерапии. Показан механизм действия бета-лактамов на микобактерии туберкулёза и представлены результаты исследований *in vitro* по оценке их противотуберкулёзной активности. Клинические исследования по применению карбапенемов доказывают перспективность их использования для лечения больных туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

***Ключевые слова:** лекарственно-устойчивый туберкулёз; бета-лактамы; карбапенемы; противотуберкулёзная активность.*

Для цитирования: *Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А.* Бета-лактамные антибиотики — препараты резерва для лечения лекарственно-резистентного туберкулёза. *Антибиотики и химиотерапия.* 2021; 66 (5–6): 78–85. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-78-85.

Abstract

The review article presents an analysis of literature data on the necessity to expand the range of medications possessing anti-tuberculosis activity for the treatment of the most severe forms of drug-resistant tuberculosis through the use of beta-lactam antibiotics in chemotherapy regimens. The mechanism of action of beta- lactam antibiotics on mycobacterium tuberculosis is shown, and the results of *in vitro* studies to assess their anti-tuberculosis activity are presented. Clinical studies on the use of carbapenems prove the feasibility of their use for the treatment of patients with tuberculosis with multiple and extensive drug resistance of the pathogen.

***Keywords:** drug-resistant tuberculosis; beta lactams; carbapenems; anti-tuberculosis activity.*

For citation: *Mozhokina G. N., Samoilova A. G., Vasilyeva I. A.* Beta-lactam antibiotics as reserve medications for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Antibiot i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2021; 66 (5–6): 78–85. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-78-85.

Введение

Стратегия борьбы с туберкулёзом (ТБ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) направлена на снижение ежегодной заболеваемости и достижения к 2030 г. прекращения эпидемии туберкулёза. Как отмечается в ежегодном рапорте, уровень заболеваемости ТБ в мире в целом снижается, но не достаточно быстро, чтобы достичь запланированных контрольных цифр к 2020 г., а Российская Федерация, как страна с высоким бременем туберкулёза, находится на пути к достижению этого рубежа [1]. Однако заболеваемость туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (т. е. к основным препаратам — рифампицину и изониазиду) (ТБ МЛУ) продолжает вызывать озабоченность: в 2019 г. число заболевших в мире выросло за год на 10%.

Лечение ТБ МЛУ является сложной задачей, а показатель успешности лечения МЛУ ТБ в мире в 2019 г. составил 57%, а в России — 35,7% по кри-

© Коллектив авторов, 2021
*Адрес для корреспонденции: E-mail mojokina@mail.ru

© Team of Authors, 2021
*Correspondence to: E-mail mojokina@mail.ru

терию абациллирования [2]. Длительный курс лечения (до 20–24 мес.), плохая переносимость химиотерапии вследствие развития нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты (ПТП) ведут к нарушениям режима, снижению мотивации больных к лечению, нарастанию лекарственной устойчивости микобактерий (МБТ), и как следствие — неоптимальным результатам лечения при высокой затратности [3–5]. Расширение спектра лекарственной устойчивости (дополнительно к фторхинолонам и к одному из аминогликозидов или полипептиду) сформировало особую категорию возбудителя с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ. Факторами риска развития ШЛУ признаны наличие распространённого деструктивного процесса в лёгких, неустановленная первичная МЛУ МБТ при применении эмпирической схемы терапии из комбинации ПТП основного и резервного рядов [6]. По заключению ТБ Альянса [7], возникла острая необходимость в более коротком и безопасном лечении больных туберкулёзом с МЛУ и ШЛУ возбудителя.

Для преодоления сложностей, связанных с лечением ТБ МЛУ, ВОЗ рекомендовала разработать индивидуализированные схемы на основе результатов тестирования лекарственной чувствительности и в соответствии с новыми группировками ПТП [8]. Согласно новым дефинициям, принятым ВОЗ в 2021 г. [9], в схемах лечения пациентов с ШЛУ туберкулёзом не могут быть полноценно использованы эффективные препараты группы А, и назначаются препараты из групп В и С. В группу С внесены традиционные ПТП резерва, а также бета-лактамы — имипенем и меропенем. В настоящее время применение бета-лактамов для лечения ШЛУ ТБ — современный тренд мировой борьбы с туберкулёзом [10–12].

Механизм действия бета-лактамных антибиотиков на микобактерии туберкулёза

Ферменты, участвующие в биосинтезе, деградации, ремоделировании и рециркуляции пептидогликана, снова стали привлекательными мишенями для воздействия на микобактерии туберкулёза [13]. До недавнего времени существовала догма, согласно которой МБТ обладают естественной устойчивостью к бета-лактамам. Две основные гипотезы заключались в том, что бета-лактамы не могут проникать через внешнюю мембрану микобактерий, и что бета-лактамы расщепляются β-лактамазой [14, 15].

Бета-лактамные антибиотики ингибируют пенициллин-связывающие белки (ПСБ), которые необходимы для сшивания зрелой пептидогликановой цепи, препятствуют синтезу клеточной стенки и, соответственно, ведут клетки к гибели. В геноме МБТ определены четыре основных ПСБ, 3 из которых с молекулярной массой 94, 82, 52 кДа, являются критическими мишенями. Исследования проницаемости клеточной стенки микобактерий показали, что, несмотря на медленное проникновение бета-лактамов к целевым ПСБ, основной детерминантой устойчивости МБТ к ним является микобактериальная β-лактамаза, осуществляющая гидролиз β-лактамного кольца антибиотиков [16]. Наиболее значимой β-лактамазой является белок BlaC, обладающий широкой субстрат-специфичностью, включающей также карбопенемы, обычно устойчивые к действию β-лактамаз [17]. В дополнение к BlaC у МБТ выявлены три дополнительные β-лактамазы: BlaS, Rv0406c и Rv3677c, которые обеспечивают ещё более низкий уровень устойчивости к β-лактамным антибиотикам [18]. ПСБ по структуре представляют собой ферменты D, D-транспептидазы (DDT), которые катализируют образование 4→3 транспептидных связей в сети пептидогликана (ПГ). Для ПГ микобактерий характерно наличие L, D-транспептидаз (LDT), которые катализируют образование 3→3 транспептидных связей, которые составляют от 60 до 80% поперечных сшивок у бактерий в стационарной фазе и 30–40% сшивок в реплицирующих клетках [19–21]. Ферменты LDT и DDT структурно не связаны и содержат разные аминокислотные остатки в своих активных центрах (цистеин и серин, соответственно). C. Baranowski и соавт. [22] доказали, что образующиеся 3→3 транспептидные связи в созревающем пептидогликане необходимы для стабилизации клеточной стенки и предотвращения лизиса. Большинство бета-лактамных антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) ингибируют только DDT, поэтому они не могут полностью предотвращать сборку микобактериальных ПГ. Карбапенемы подавляют не только DDT, но также LDT, а также D, D-карбоксипептидазы [22–25].

Геном МБТ кодирует пять LDT (ldtMt1 — ldtMt5), доминантным является LdtMt2. МБТ, лишённые LdtMt2, имеют слабый рост, сниженную вирулентность, имеют деформированные клеточные стенки и проявляют повышенную чувствительность к бета-лактамам [20]. Эти фенотипы дополнительно усугубляются у микобактерий, лишённых как LdtMt2, так и LdtMt1 [21]. Проведённые исследования показали, что мутантные штаммы МБТ, в которых отсутствуют гены ldtMt1 и ldtMt2 имеют модифицированный пептидогликан, изменяющий физиологию и морфологию клеток; они ослаблены по вирулентности и проявляют повышенную чувствительность не только к амоксициллину, но также к гликопептидному антибиотику ванкомицину [21]. Потеря LdtMt5 на-

рушает целостность клеточной стенки, что приводит к повышенной восприимчивости к осмотическому стрессу и селективным карбапенемам (дорипенем, фаропенем) [26]. По данным V. Dubée и соавт. [27], цефалоспорины могут связывать LDT микобактерий, только до 1000 раз медленнее. Описан синергетический эффект карбапенемов с рифампицином, который наблюдался в отношении устойчивых к рифампицину клинических изолятов МБТ [28]. Кроме того, в исследовании S. Ramón-García и соавт. [29] было обнаружено, что активность рифампицина усиливается при совместном введении с несколькими цефалоспоринами *in vitro*, хотя основа этой синергии осталась неизвестной. Значимость LDT для МБТ продемонстрировали C. Baranowski и соавт. [22], сконструировав штамм Msm, у которого отсутствовала способность образовывать 3→3 поперечные сшивки. Было показано, что в созревающем пептидогликане LDT сшивки необходимы для стабилизации клеточной стенки и предотвращения лизиса. Клетки, не способные синтезировать LDT, имеют повышенную зависимость от сшивания DDT, поэтому одновременное ингибирование обоих процессов приводит к быстрой гибели клеток [22].

Влияние ингибиторов β-лактамазы на противотуберкулёзную активность бета-лактамов

Интерес к бета-лактамам для лечения туберкулёза возродился, отчасти благодаря открытию, что клавулановая кислота может действовать как необратимый ингибитор β-лактамазы BlaC микобактерий [30], а комбинация меропенема с клавуланатом стерилизовала реплицирующиеся культуры МБТ ШЛУ в течение 2 нед. после инкубации [31]. Позднее было показано, что меропенем действует как суицидный ингибитор LdtMt2, вызывая конформационные изменения в белке [32]. В исследовании [33] протестировали 28 штаммов МБТ (из них 16 МЛУ и 3 ШЛУ) на чувствительность к действию различных концентраций меропенема и амоксициллина по отдельности и в сочетании с клавуланатом, а также в тройной комбинации — амоксициллин + меропенем+ клавуланат. Все 28 штаммов оказались устойчивы к меропенему при наивысшей испытанной концентрации (5 мг/л). Добавление клавуланата к меропенему снизило МПК меропенема в среднем более чем на 1,8 разведения. Из 24 штаммов, чувствительных к амоксициллину/клавуланату, только у одного МПК составила 0,9/2,5 мг/л. Комбинация амоксициллин + клавуланат + меропенем была наиболее активна против МЛУ / ШЛУ МБТ. По мнению авторов, эта тройная комбинация может быть полезной для терапии для МЛУ / ШЛУ ТБ и, возможно, поможет снизить дальнейшее развитие устойчивости.

Бактерицидную активность в отношении МБТ лабораторного штамма H37Rv определили у фаропенема, имипенема, цефотаксима, цефалоридина и меропенема, а в присутствии клавуланата их МПК снижалась в 2–4–8 раз. Интересно, что и неактивные пенициллиновые антибиотики в сочетании с клавуланатом показали в 200 раз большую активность. Комбинации меропенема–клавуланата и амоксициллина–клавуланата протестировали на моделях острой и хронической аэрозольной инфекции туберкулёза у мышей BALB/c, однако эффективность была незначительной, что может быть связано с неудачным выбором доз для мышей на основе фармакокинетических исследований [34].

L. Davies Forsman и соавт. [35] изучали активность меропенема–клавуланата в отношении штаммов МЛУ и ШЛУ МБТ. 64 из 68 изолятов имели МПК 0,125–2 мг/л, причём МПК лабораторного чувствительного штамма H37Rv составляла 1 мг/л. Чувствительность изолятов к меропенему–клавуланату не коррелировала с уровнем устойчивости к ПТП [35]. В исследованиях [36] определяли $МПК_{50}$ биапенема и меропенема по отдельности в отношении 121 штамма МЛУ МБТ и в сочетании с различными ингибиторами β-лактамазы (сульбактам, тазобактам, клавуланат). Один меропенем уступал биапенему, но после добавления клавуланата или сульбактама меропенем проявлял наиболее сильную активность. Наибольший синергический эффект наблюдался при сочетании меропенема с сульбактамом (в отношении 62,8% штаммов) и наименьший — в 18,2% штаммов — при сочетании с клавуланатом. Однако при изучении мутаций в генах β-лактамазы (BlaC), ферментов DDT (DacB2) и LDT (LdtMt1) удалось установить, что у 3,3% из 121 изолятов с мутацией в BlaC наблюдались лучшие синергические эффекты при сочетании меропенема с клавуланатом и амоксициллина с клавуланатом.

Интересные результаты исследований представили K. A. Cohen и соавт. [37], которые протестировали 89 клинических изолятов из Южной Африки с различными спектрами устойчивости к ПТП и два эталонных штамма *M.tuberculosis*. 45% испытанных изолятов оказались сверхчувствительными к амоксициллину/клавуланату по сравнению с эталонными штаммами, в том числе 58% изолятов имели МЛУ и ШЛУ. На основе полногеномного секвенирования установлено, что свехчувствительность к амоксициллину/клавуланату была характерна для изолятов в пределах генотипа LAM4, который широко распространён среди ШЛУ-ТБ в Южной Африке [37].

Применение бета-лактамов для лечения больных туберкулёзом

Клинических исследований по изучению эффективности использования бета-лактамов для лечения больных туберкулёзом немного и, как правило, они представляли собой небольшие серии наблюдений, без долгосрочной оценки безрецидивного излечения [38–41].

Результаты этих исследований были обобщены в систематическом обзоре 2016 г. [42] Только 7 из 160 исследований удовлетворяли критериям включения: два по эртапенему, одно по имипенему и четыре по меропенему, из них шесть исследований были ретроспективными. В когортах, в которых использовались карбапенемы, успех лечения колебался от 57,3 до 80,3% а коэффициенты конверсии культур варьировались от 60 до почти 95%. К сожалению, провести метаанализ авторам не удалось из-за большой разнородности данных и малой выборки для проведения количественного анализа.

В проспективном рандомизированном исследовании A. H. Diacon и соавт. [43], сравнили эффективность среднесуточного снижения количества колоний МБТ в мокроте больных туберкулёзом, которые получали 2 г меропенема в виде болюсной инфузии и пероральный препарат амоксициллин–клавуланат (500 мг/125 мг) каждые 8 ч, с аналогичными показателями у пациентов, получвших ежедневное лечение изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом. Полученный результат по снижению микобактериальной нагрузки в посевах мокроты в первые 14 дней лечения позволил авторам сделать вывод о заметной бактерицидной активности меропенема с амоксициллином/клавулановой кислотой и перспективах для лечения туберкулёза с лекарственной устойчивостью.

В недавнем исследовании M. C. Payen [44] были проанализированы результаты лечения 18 пациентов с ШЛУ-ТБ. Показатели успешного исхода и летальности составили, соответственно, 83,3 и 11,1%. Через 4 года у вылеченных пациентов рецидивов не наблюдалось. Никаких специфических побочных эффектов при лечении меропенемом/клавуланатом не было. Применяли меропенем в дозе 2 г трижды в сутки во время госпитализации, затем по 2 г дважды ежедневно во время фазы продолжения. Доза амоксициллина–клавуланата была 500 мг/125 мг трижды в день ежедневно. Показатель устойчивых успешных результатов лечения, наблюдаемый авторами, намного превосходил данные, представленные ВОЗ в 2014 г. (26%), что позволило предположить перспективность карбапенемов для лечения трудно поддающихся терапии случаев ШЛУ-ТБ. G. P. Mishra и J. A. Caminero [45] считают, что одной из причин значительно более успешных результатов, достигнутых в этом исследовании, была высокая доза меропенема. Что касается дозы амоксициллина, то рационально использовать комбинации с наименьшей дозировкой (250 мг/125 мг), т. к. амоксициллин не назначается против туберкулёза, а его низкая доза потенциально сведёт к минимуму побочные эффекты лекарственного взаимодействия.

Потенциал использования карбапенемов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза был продемонстрирован в недавнем метаанализе [46] данных отдельных пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ. Авторы попытались присвоить определённый вес каждому лекарству, с которым было положительно связано успешное лечение. Карбапенемы в этом ряду заняли третье место, уступив линезолиду и левофлоксацину.

S. P. van Rijn и соавт. [47] провели систематический обзор и метаанализ лечения карбапенемами МЛУ- и ШЛУ-ТБ, используя результаты 50 исследований, в которых было более 12 000 пациентов. Авторы обнаружили лучшие результаты у пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших карбапенемы, по сравнению с традиционным лечением без каких-либо серьёзных побочных эффектов. Однако авторы обращают внимание, что клавуланат не является коммерчески доступным отдельно, и поэтому в настоящее время на практике невозможно назначать карбапенемы в сочетании с клавуланатом [47].

Хотя показатели успеха обнадеживают, схемы применения меропенема и имипенема требуют ежедневных нескольких внутривенных инъекций и, следовательно, госпитализации для лечения. В клинике Médecins Sans Frontières в Мумбаи, Индия, внедрили амбулаторное и домашнее ведение пациентов, получающих имипенем с помощью установки катетера в верхнюю полую вену, в комплексе с бедаквилином, деламанидом, линезолидом, клофазимином. Из 70 пациентов (72,9% — ШЛУ-ТБ), благоприятные исходы были у 61,4% пациентов, смертность — у 31,4%, пациентов, и 4,3% были признаны неэффективными. Хотя результаты амбулаторных схем, содержащих имипенем, были многообещающими, всё-таки при оказании помощи было несколько проблем, связанных с ограниченной мобильностью из-за катетеризации, недостатка инфекционного контроля и места в доме пациентов для оптимального ухода [48].

V. R. de Jager и соавт. [12] предложили оптимизировать режим применения меропенема на основании результатов оценки ранней бактерицидной активности. Больным ТБ в течение 14 дней назначали меропенем или эртапенем в сочетании с пероральным амоксициллином/клавуланатом (1000 мг/62,5 мг каждые 12 ч). Меропенем

вводили в 2 режимах: однократно внутривенно капельно в течение 6 ч в дозе 6 г или внутривенно в дозе по 2 г через каждые 8 ч. Оба режима введения меропенема демонстрировали равную значительную раннюю бактерицидную активность и отсутствие неожиданных или серьёзных нежелательных явлений. В отличие от меропенема, применение эртапенема при его однократном внутримышечном введении в дозе 1 г не показало бактерицидной активности [12].

Нежелательные явления при применении карбапенемов

В большинстве клинических наблюдений отмечалась хорошая переносимость схем химиотерапии с включением карбапенемов. Чаще всего проявлялись нежелательные реакции, обусловленные внутривенным введением препаратов: гиперсаливация, тошнота, рвота и местные реакции (флебит, тромбофлебит). По данным [41], нежелательные явления при приёме имипенема/клавуланата и меропенема/клавуланата были зарегистрированы только в 5,4% и 6,5% случаев.

Тем не менее, у каждого препарата имеется свой потенциальный токсический профиль. Так, S. R. Norrby [49] отмечал потенциальную нейротоксичность имипенема/циластатина и меропенема, особенно выраженную у имипенема, которая при передозировке может вызывать судороги. Терапевтическая граница при использовании имипенема/циластатина значительно уже, поэтому этот препарат нельзя назначать в дозах, необходимых для лечения бактериального менингита. Меропенем значительно менее склонен к возникновению судорог и хорошо переносится, причём его можно вводить внутривенно с высокой скоростью без повышенного риска тошноты или рвоты. Поскольку нейротоксичность бета-лактамных антибиотиков, по-видимому, вызвана взаимодействием с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), другие препараты с аналогичным механизмом действия, такие как фторхинолоны, следует использовать с осторожностью в сочетании с карбапенемами. По данным исследований, проведённых C. P. Hornik и соавт. [50], побочные эффекты на меропенем были более частыми, но менее серьёзными, по сравнению с имипенемом/циластатином, при использовании которого чаще были случаи судорожного припадка. В другой работе [51] не обнаружили повышения риска судорог у нейрохирургических пациентов, получавших имипенем или меропенем. Не выявили статистически значимой разницы при прямом сравнении имипенема и меропенема авторы исследования [52], хотя имипенем является более эпилептогенным.

Для всех бета-лактамов характерны аллергические реакции. По данным обзора [53], общая зарегистрированная частота аллергии на карбапенемы составляет 0,3–3,7%. Авторы считают, что отсутствие перекрёстной чувствительности между отдельными карбапенемами предполагает возможность с осторожностью использовать альтернативный карбапенем у пациентов с зарегистрированной аллергией на эти препараты.

S. Sharifzadeh и соавт. [54] описывают особую реакцию организма с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), также известную как синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности. Сравнивая распространённость DRESS между различными группами антимикробных препаратов, оказалось, что в этом списке лидируют противотуберкулёзные препараты (42,13%), а на долю карбапенемов приходится 1,18%. Сообщается всего о 3 случаях DRESS, вызванных карбапенемами, в виде эозинофилии и поражения печени [54].

Перспективы использования бета-лактамов для лечения туберкулёза МЛУ/ШЛУ

В статье E. Story-Roller и G. Lamichhane [55] сделан акцент на важный момент для комплексной химиотерапии туберкулёза — отсутствие потенциального антагонизма между существующими противотуберкулёзными препаратами и бета-лактамами. Основные ограничения, связанные с использованием меропенема и имипенема, обусловлены режимом применения препаратов — 3–4-кратное внутривенное введение, поэтому появление пероральных биодоступных бета-лактамов открывает новые возможности для длительной химиотерапии туберкулёза [55].

Пероральный биодоступный карбапенем — тебипенем проявляет наиболее сильную активность в отношении клинических изолятов ТБ, включая штаммы МЛУ и ШЛУ с дальнейшим снижением МПК при добавлении к нему клавуланата [56].

Доказательства противотуберкулёзной активности перорального препарата биапенема в исследованиях *in vitro* и *in vivo,* а также данные фармакокинетики и безопасности у людей, по мнению ряда авторов, делают его ведущим кандидатом среди карбапенемов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза [57, 58].

Недавно появился подкласс карбопенемов — пенемы, структурно отличающийся наличием атома серы, а не атома углерода в его бициклической кольцевой структуре, что приводит к улучшенной химической стабильности по сравнению с более старыми карбапенемами, такими как имипенем. Фаропенем — единственный препарат этого подкласса, который коммерчески доступен, хотя и не был одобрен FDA для использования в

США [55] Лекарственная форма пролекарства фаропенем медоксомил улучшила его пероральную биодоступность [59]. В исследованиях [60] определили более высокую бактерицидную активность фаропенема в отношении метаболически активных и нереплицирующих МБТ по сравнению с меропенемом. Преимущества фаропенема было показано P. Kumar и соавт. [61], согласно которым образование аддукта фаропенема с LDT сшивками (преимущественно LdtMt1 и LdtMt2) было единственным, обнаруженным в конкурентных анализах со смесью карбапенемов. В работе [62] установлено, что фаропенем по сравнению с различными представителями карбапенемов демонстрирует в три–четыре раза более высокую скорость образования такого аддукта. Кроме того, при его метаболизме образуется дополнительное соединение, связанное с каталитическим остатком цистеина в LDT, которое стабилизирует эту связь. D. Deshpande и соавт. [63] провели эксперимент на модели полого волокна (hollow fiber model). Комбинация линезолид + моксифлоксацин по скорости бактерицидного действия уступала стандартной схеме изониазид + рифампин + пиразинамид. Добавление фаропенема к двойной комбинации значительно повысило эффективность и позволило создать пероральный режим фаропенем + линезолид + моксифлоксацин (FLAME), который можно рекомендовать для лечения туберкулёза с МЛУ возбудителя [63]. По данным обзора [55] в настоящее время проводится второе клиническое испытание, сравнивающее раннюю бактерицидную активность фаропенем + амоксициллин / клавуланат с изониазидом и пиразинамидом [NCT02381470].

Заключение

Прогрессивный рост распространения туберкулёза с ШЛУ возбудителя диктует необходимость разработки новых схем химиотерапии с использованием резервных противотуберкулёзных препаратов в сочетании с различными антибиотиками, проявляющими антимикобактериальную активность. Бета-лактамы, в первую очередь, карбапенемы, при введении с ингибиторами β-лактамазы оказывают бактерицидное действие в отношении МЛУ и ШЛУ МБТ *in vitro*. Отсутствие антагонизма с ПТП и хорошая переносимость схем лечения с включением меропенема или имипенема способствуют повышению эффективности лечения больных с ШЛУ туберкулёзом.

Появление пероральных форм карбапенемов и пенемов открывает новые перспективы по применению этих препаратов для длительной химиотерапии. Клинические испытания по сравнению пероральных биапенема и фаропенема с меропенемом будут иметь большое практическое значение для определения препаратов, наиболее пригодных для лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Основные показатели по туберкулёзу (ТБ) по России в 2015-2019 гг. [Electronic resource]. URL: https://mednet.ru/images/materials/CMT/tb_rf_ osnovnye_pokazateli_2019.pdf (accessed: 14.03.2021). [Osnovnye pokazateli po tuberkulezu (TB) po Rossii v 2015-2019 gg. (in Russian)]
3. *Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G. B.* the writing group members of the Global TB Network Clinical Trials Committee Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. Eur Respi Rev 2019; 28: 190035; doi: 10.1183/16000617.0035-2019.
4. *Чумакова Е.С.* Влияние побочных реакций противотуберкулёзных препаратов на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с млу возбудителя. Автореф. дисс. ..к.м.н. М.: 2017. [*Chumakova E.S.* Vliyanie pobochnykh reaktsii protivotuberkuleznykh preparatov na effektivnost' lecheniya vpervye vyyavlennykh bol'nykh tuberkulezom legkikh s mlu vozbuditelya. Avtoref. diss. ..k.m.n. Moscow, 2017 (in Russian)]
5. *Иванова Д.А.* Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование. Автореф. дисс…д.м.н.. М.: 2018. [*Ivanova D.A.* Nezhelatel'nye reaktsii pri lechenii vpervye vyyavlennykh bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya: profilaktika, rannyaya diagnostika i kupirovanie. Avtoref. diss…d.m.n.. Moscow, 2018. (in Russian)]
6. *Самойлова А.Г.* Эффективность комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и причины ее формирования. Автореф. дисс…д.м.н. М.: 2017. [*Samoilova A.G.* Effektivnost' kompleksnogo lecheniya bol'nykh tuberkulezom legkikh s shirokoi lekarstvennoi ustoichivost'yu vozbuditelya i prichiny ee formirovaniya. Avtoref. diss…d.m.n. Moscow, 2017 (in Russian)]
7. *Murray S., Mendel C., Spigelman M.T.B.* Alliance regimen development for multidrug-resistant tuberculosis.Int J Tuberc Lung Dis. 2016 Dec 1; 20 (12): 38–41.
8. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment ISBN 978-92-4-155052-9 © World Health Organization 2019.
9. Working Group on New TB Drugs. WHO Updates Definition of XDR-TB https://www.who .int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis.
10. *Gun M.A., Bozdogan B., Coban A. Y.* Tuberculosis and beta-lactam antibiotics. Fut Microbial. 2020; 15 (10) 7 Aug doi: 10.2217/fmb-2019-0318.
11. *Batchelder H R., Story-Roller E., Lloyd E. P., Kaushik A., Bigelow K M., Maggioncalda E C. et al.* Development of a penem antibiotic against *Mycobacteroides abscessus.* Com Biol. 2020; 3: 741. doi: 10.1038/s42003-020-01475-2.
12. *de Jager V.R., Vanker N. van der Merwe L., van Brakel E., Muliaditan M., Diacon A. H.* Optimizing β-Lactams against Tuberculosis.Am J Respir Crit Care Med. 2020 May 1; 201 (9): 1155–1157. doi: 10.1164/rccm.201911-2149LE).
13. *Maitra A., Munshi T., Healy J., Martin L.T., Vollmer W., Keep N.H., Bhakta S.* Cell wall peptidoglycan in *Mycobacterium tuberculosis:* An Achilles' heel for the TB-causing pathogen. FEMS Microbiol Rev. 2019 Sep 1; 43 (5): 548–575. doi: 10.1093/femsre/fuz016)
14. *Kasik J.E.* The Nature of Mycobacterial Penicillinase. Am Rev Respir Dis. 1965; 91: 117–119. doi: 10.1164/arrd.1965.91.1.117.
15. *Finch R.* Beta-lactam antibiotics and mycobacteria. J Antimicrob Chemother. 1986; 18 (1): 6–8. doi: 10.1093/jac/18.1.6.
16. *Chambers H. F., Moreau D., Yajko D., Miick C., Wagner C., Hackbarth C. et al.* Can penicillins and other beta-lactam antibiotics be used to treat tuberculosis? Antimicrob Agents Chemother. 1995 Dec; 39 (12): 2620–4. doi: 10.1128/aac.39.12.2620.
17. *Wang F., Cassidy C., Sacchettini J.C.* Crystal structure and activity studies of the *Mycobacterium tuberculosis* beta-lactamase reveal its critical role in resistance to beta-lactam antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 2006, 50 (8): 2762–71. doi: 10.1128/AAC.00320-06.
18. *Шура К.В.* Изучение роли гена whib7 и генов его регулона в природной устойчивости к антибиотикам у микобактерий. Автореф. Дисс…к.б.н. М.: 2017. [*Shura K.V.* Izuchenie roli gena whib7 i genov ego regulona v prirodnoi ustoichivosti k antibiotikam u mikobakterii. Avtoref. Diss…k.b.n. Moscow, 2017 (in Russian)]

19. *Lavollay M., Arthur M., Fourgeaud M., Dubost L., Marie A., Veziris N., et al.* The peptidoglycan of stationary-phase *Mycobacterium tuberculosis* predominantly contains cross-links generated by L,D-transpeptidation. J Bacteriol. 2008; 190 (12): 4360–4366. doi: 10.1128/JB.00239-08.
20. *Gupta R., Lavollay M., Mainardi J.L., Arthur M., Bishai W.R., Lamichhane G.* The *Mycobacterium tuberculosis* protein LdtMt2 is a nonclassical transpeptidase required for virulence and resistance to amoxicillin. Nat Med. 2010; 16 (4): 466–469. doi: 10.1038/nm.2120.
21. *Schoonmaker M.K., Bishai W.R., Lamichhane G.* Nonclassical transpeptidases of *Mycobacterium tuberculosis* alter cell size, morphology, the cytosolic matrix, protein localization, virulence, and resistance to beta-lactams. J Bacteriol. 2014; 196 (7): 1394–1402. doi: 10.1128/JB.01396-13
22. *Baranowski C., Welsh M. A., Sham L.T., Eskandarian H. A, Lim H.C., Kieser K.J. et al.* Maturing *Mycobacterium smegmatis* peptidoglycan requires non-canonical crosslinks to maintain shape. eLife 2018; 7: e37516. doi: 10.7554/eLife.37516.
23. *Kumar P., Arora K., Lloyd J.R., Lee I.Y., Nair V., Fischer E. et al.* Meropenem inhibits D,D-carboxypeptidase activity in *Mycobacterium tuberculosis.* Mol Microbiol. 2012; 86 (2): 367–381. doi: 10.1111/j.1365-2958.2012.08199.x.
24. *Cordillot M., Dubée V. , Triboulet S. l Dubost L., Marie A., Hugonnet J-E. et al. In vitro* cross-linking of *Mycobacterium tuberculosis* peptidoglycan by L,D-transpeptidases and inactivation of these enzymes by carbapenems. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Dec; 57 (12): 5940–5. doi: 10.1128/AAC.01663-13.
25. *García-Heredia A., Pohane A. A., Melzer E. S., Carr C.R, Fiolek T.J, Rundell S.R et al.* Peptidoglycan precursor synthesis along the sidewall of pole-growing mycobacteria. eLife 2018; 7: e37243. doi.org/10.7554/eLife.37243.001.
26. *Basta L. A. B., Ghosh A., Pan Y., Jakoncic J, Lloyd E P., Townsend C A. et al.* Loss of a Functionally and Structurally Distinct L, D-Transpeptidase, LdtMt5, Compromises Cell Wall Integrity in *Mycobacterium tuberculosis.* J Biol Chem. 2015; 290 (42): 25670–85. doi: 10.1074/jbc.M115.660753.
27. *Dubée V, Triboulet S, Mainardi JL, Ethève-Quelquejeu M, Gutmann L, Marie A. et al.* Inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* l,d-transpeptidase LdtMt1 by carbapenems and cephalosporins.Antimicrob Agents Chemother. 2012 Aug; 56 (8): 4189-95. doi: 10.1128/AAC.00665-12.
28. *Kaushik A., Makkar N., Pandey P., Parrish N., Singh U., Lamichhane G.* Carbapenems and Rifampin Exhibit Synergy against Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium abscessus.Antimicrob Agents Chemother. 2015 Oct; 59 (10): 6561–7. doi: 10.1128/AAC.01158-15.
29. *Ramón-García S., González Del Río R., Villarejo A.S., Sweet G.D., Cunningham F., Barros D.* Repurposing clinically approved cephalosporins for tuberculosis therapy. Sci Rep. 2016 Sep 28; 6: 34293. doi: 10.1038/srep34293.
30. *Hugonnet J-E., Blanchard J.S.* Irreversible inhibition of the *Mycobacterium tuberculosis* β-lactamase by clavulanate. Biochemistry. 2007; 46: 11998–12004. doi: 10.1021/bi701506h.
31. *Hugonnet J.E., Tremblay L.W., Boshoff H.I., Barry C.E. 3rd, Blanchard J.S.* Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Science. 2009 323: 1215–8. doi: 10.1126/science.1167498.
32. *Kim H.S., Kim J., Im H.N., Yoon J.Y., An D.R., Yoon H.J. et al.* Structural basis for the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* L, D-transpeptidase by meropenem, a drug effective against extensively drug-resistant strains. Acta Crystallogr Sect D. 2013; 69: 420-31 doi: 10.1107/S0907444912048998.
33. *Gonzalo X., Drobniewski F.* Is there a place for β-lactams in the treatment of multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis? Synergy between meropenem and amoxicillin/clavulanate. J Antimicrob Chemother. 2013 Feb; 68 (2): 366-9. doi: 10.1093/jac/dks395.
34. *Solapure S., Dinesh N., Shandil R., Ramachandran V., Sharma S., Bhattacharjee D. et al. In vitro* and *in vivo* efficacy of beta-lactams against replicating and slowly growing/nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis.* Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57 (6): 2506–2510. doi: 10.1128/AAC.00023-13.
35. *Davies Forsman L., Giske C.G., Bruchfeld J., Schön T., Juréen P., Ängeby K.* Meropenem-clavulanate has high in vitro activity against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis.* Int J Mycobacteriol. 2015 Mar; 4 (Suppl 1): 80–1. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.10.018.
36. *Zhang D., Wang Y., Lu J., Pang Y. In Vitro* activity of β-lactams in combination with β-lactamase inhibitors against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Nov 2; 60 (1): 393–9. doi: 10.1128/AAC.01035-15.
37. *Cohen K.A., El-Hay T., Wyres K.L., Weissbrod O., Munsamy V., Yanover C. et al.* Paradoxical hypersusceptibility of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* to β-lactam Antibiotics. EBioMedicine. 2016 Jul; 9: 170–179. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.05.041.
38. *Payen M.C., De Wit S., Martin C., Sergysels R., Muylle I., Van Laethem Y., Clumeck N.* Clinical use of the meropenem-clavulanate combination for extensively drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2012 Apr; 16 (4): 558–60. doi: 10.5588/ijtld.11.0414.
39. *Palmero D., González Montaner P., Cufré M., García A., Vescovo M., et al.* First series of patients with XDR and pre-XDR TB treated with regimens that included meropenen-clavulanate in Argentina. Arch. Bronconeumol. 2015; 51, e49–e52.
40. *De Lorenzo S., Alffenaar J.W., Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Tiberi S. et al.* Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. Eur Respir J. 2013 Jun; 41 (6): 1386–92. doi: 10.1183/09031936.00124312.
41. *Tiberi S., Payen, M. C., Sotgiu, G., D'Ambrosio, L., Alarcon Guizado, V. et al.* Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. Eur Respir J. 2016 Apr; 47 (4): 1235–43. doi: 10.1183/13993003.02146-2015.
42. *Sotgiu G., D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Esposito S. et al.* Carbapenems To Treat Multidrug And Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2016 Mar 12; 17 (3): 373. doi: 10.3390/ijms17030373.
43. *Diacon A.H., van der Merwe L., Barnard M., von Groote-Bidlingmaier F., Lange C., García-Basteiro A.L. et al.* β-Lactams against Tuberculosis — New Trick for an Old Dog? New Eng J Med. 2016; 375: 393-94. doi: 10.1056/NEJMc1513236.
44. *Payen M.C., Muylle I., Vandenberg O., Mathys V., Delforge M., Van den Wijngaert S. et al.* Meropenem-clavulanate for drug-resistant tuberculosis: a follow-up of relapse-free cases. Int J Tuberc Lung Dis. 2018 Jan 1; 22 (1): 34–39. doi: 10.5588/ijtld.17.0352.
45. *Mishra G.P., Caminero J.A.* Low-dose amoxicillin-clavulanate in drug-resistant tuberculosis.Int J Tuberc Lung Dis. 2018 Apr 1; 22 (4): 465. doi: 10.5588/ijtld.18.0055.
46. *Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P. et al.* Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017, Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 2018 Sep 8; 392 (10150): 821–834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
47. *van Rijn S.P., Zuur M.A., Anthony R., Wilffert B., van Altena R., Akkerman O.W. et al.* Evaluation of Carbapenems for Treatment of Multi- and Extensively Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis.* Antimicrob Agents Chemother. 2019 Jan 29; 63 (2): e01489-18. doi: 10.1128/AAC.01489-18.
48. *Chavan V.V., Dalal A., Nagaraja S., Thekkur P., Mansoor H., Meneguim A. et al.* Ambulatory management of pre- and extensively drug resistant tuberculosis patients with imipenem delivered through port-a-cath: A mixed methods study on treatment outcomes and challenges. PLoS ONE. 2020; 15 (6): e0234651. doi: 10.1371/journal.pone.0234651.
49. *Norrby S.R.* Carbapenems in serious infections: a risk-benefit assessment. Drug Saf. 2000 Mar; 22 (3): 191–4. doi: 10.2165/00002018-200022030-00003.
50. *Hornik C.P., Herring A.H., Benjamin D.K. Jr., Capparelli E.V., Kearns G.L., van den Anker J. et al.* Best Pharmaceuticals for Children Act-Pediatric Trials Network. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. Pediatr Infect Dis J. 2013 Jul; 32 (7): 748-53. doi: 10.1097/INF.0b013e31828be70b.
51. *Wu Y., Chen K., Shi Z., Wang Q.* A retrospective study on the incidence of seizures among neurosurgical patients who treated with imipenem/cilastatin or meropenem. Curr Pharm Biotechnol. 2014; 15 (8): 685-90. doi: 10.2174/1389201015666140717090143.
52. *Cannon J.P., Lee T.A., Clark N.M., Setlak P., Grim S.A.* The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2014 Aug; 69 (8): 2043–55. doi: 10.1093/jac/dku111.
53. *Lee Y., Bradley N.* Overview and Insights into Carbapenem Allergy. Pharmacy (Basel). 2019 Aug 8; 7 (3): 110. doi: 10.3390/pharmacy7030110.
54. *Sharifzadeh S., Mohammadpour A.H., Tavanaee A., Elyasi S.* Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. Eur J Clin Pharmacol. 2021 Mar; 77 (3): 275–289. doi: 10.1007/s00228-020-03005-9.
55. *Story-Roller E., Lamichhane G.* Have we realized the full potential of β-lactams for treating drug-resistant TB? Story-Roller E, Lamichhane G.IUBMB Life. 2018 Sep; 70 (9): 881-888. doi: 10.1002/iub.1875.
56. *Horita Y., Maeda S., Kazumi Y., Doi N. In vitro* susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to an oral carbapenem alone or in combination with β-lactamase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58 (11): 7010–7014. doi:10.1128/AAC.03539-14.
57. *Perry C.M., Ibbotson T.* Biapenem. Drugs. 2002; 62 (15): 2221–34; discussion 2235. doi: 10.2165/00003495-200262150-00005.
58. *Kaushik A., Ammerman N.C., Tasneen R., Story-Roller E., Dooley K.E., Dorman S.E., Nuermberger E.L., Lamichhane G. In vitro* and *in vivo* activity of biapenem against drug-susceptible and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis.* J Antimicrob Chemother. 2017 Aug 1; 72 (8): 2320–2325. doi: 10.1093/jac/dkx152.
59. *Srivastava S., Deshpande D., Pasipanodya J., Nuermberger E., Swaminathan S., Gumbo T.* Optimal clinical doses of faropenem, linezolid, and moxifloxacin in children with disseminated tuberculosis: goldilocks. Clin Infect Dis. 2016 Nov 1; 63 (Suppl 3): S102–S109. doi: 10.1093/cid/ciw483.
60. *Dhar N., Dubée V., Ballell L., Cuinet G., Hugonnet J.E., Signorino-Gelo F. et al.* Rapid cytolysis of *Mycobacterium tuberculosis* by faropenem, an orally bioavailable β-lactam antibiotic. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Feb; 59 (2): 1308-19. doi: 10.1128/AAC.03461-14.

61. *Kumar P., Kaushik A., Lloyd E.P., Li S.G., Mattoo R., Ammerman N.C. et al.* Non-classical transpeptidases yield insight into new antibacterials. Nat Chem Biol. 2017 Jan; 13 (1): 54–61. doi: 10.1038/nchembio.2237.
62. *Steiner E. M., Schneider G., Schnell R.* Binding and processing of β-lactam antibiotics by the transpeptidase LdtMt2 from *Mycobacterium tuberculosis.* FEBS J. 2017; 284: 725–741. doi: 10.1111/febs.14010.
63. *Deshpande D., Srivastava S., Nuermberger E., Pasipanodya J.G., Swaminathan S., Gumbo T.* A Faropenem, Linezolid, and Moxifloxacin Regimen for Both Drug-Susceptible and Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: FLAME Path on the Milky Way. Clin Infect Dis. 2016 Nov 1; 63 (Suppl 3): S95–S101. doi: 10.1093/cid/ciw474.

Информация об авторах

Можокина Галина Николаевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и иммунодиагностики туберкулёзной инфекции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва (ФГБУ НМИЦ ФПИ), Москва, Российская Федерация

Самойлова Анастасия Геннадьевна — д. м. н., первый заместитель директора ФГБУ НМИЦ ФПИ МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Васильева Ирина Анатольевна — д. м. н., профессор, директор ФГБУ НМИЦ ФПИ МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

About the authors

Galina N. Mozhokina — D. Sc. in medicine, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

Anastasia G. Samoilova — D. Sc. in medicine, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

Irina A. Vasilyeva — D. Sc. in medicine, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation