



**ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО**  
**Кафедра фтизиатрии и пульмонологии**

---

# **ПРЕТОМАНИД- НОВЫЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРЕПАРАТ**

**Подготовил:**  
**ординатор кафедры**  
**фтизиатрии и пульмонологии**  
**Логвиненко Ирина Владимировна**

**Научный руководитель:**  
**к. мед. н., доцент**  
**Лепшина Светлана Михайловна**

# Актуальность

Ситуация в мире по туберкулезу остается не решенной, а эффективность лечения низкая. Арсенал ПТП не значительный, поэтому ведутся разработки новых специфических антимикробных препаратов, для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ, одним из которых стал РА-824.

В 2014 г. РА-824 официально получил название претоманид (префикс "preto" - в честь Претории в Южной Африке, где проходила большая часть исследований препарата, суффикс «манид» - идентификатор соединений с похожей химической структурой)

# Цель

- ▶ Изучение источников научной литературы по разработке нового противотуберкулезного препарата- претоманида.

# Задачи

- ▶ Изучить историю открытия препарата
- ▶ Результаты клинических исследований
- ▶ Механизм действия
- ▶ Показание к применению у разных групп населения
- ▶ Противопоказания к применению
- ▶ Побочные реакции препарата
- ▶ Лекарственное взаимодействие
- ▶ Эффективность лечения

# Претоманид

Претоманид - латинское название:  
Pretomanid

Фармакологическая группа:  
противотуберкулезные средства

Характеристика вещества:  
пероральный нитроимидазооксазиновый  
противотуберкулезный препарат

Таблетка - белого цвета,  
овальной формы, размером 18 мм,  
доза – 200 мг



# История открытия

Претоманид - один из недавно изобретенных препаратов по борьбе с туберкулезом легких, он используется у пациентов с высокой невосприимчивостью к противотуберкулезной терапии.

**В 2002 г.** лицензионные права на экспериментальное соединение РА-824 получила организация TB Alliance;

**В 2005 г.** началась I фаза клинических испытаний. В результате чего обнаружили, что РА-824 проявляет активность против штаммов МБТ с моно- и множественной лекарственной устойчивостью.

# История открытия

**В 2007 г.** – началась II фаза клинических испытаний для RA-824, где планировалась разработка единой схемы для лечения как лекарственно-чувствительного (ЛЧ), так и лекарственно-устойчивого ЛУ/ТБ;

**В 2012 г.** разработана схема - Ра Mfx Z, которая оказалась безопасной и показала бактерицидную активность как при ЛЧ, так и при ЛУ/ТБ;

# История открытия

**В 2015 г.** начался III фаза клинических испытаний STAND, где оценивали комбинацию различных ПТП в сочетании с РА-824. Началось первое клиническое испытание новой схемы для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ, включающей РА-824, Lzd и Bdq.

**В 2018 г.** также стартовало исследование фазы III испытания SimpliсiТБ, в котором изучали потенциал схемы **BdqPaMfxZ** для лечения ЛЧ-ТБ, а также РУ/ТБ и МЛУ-ТБ. Результаты исследования будут известны к 2022 г.



# История открытия

В **2019** г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило новый препарат Претоманид для лечения лекарственно устойчивых форм туберкулеза . Препарат должен применяться в составе комбинированной схемы вместе с такими препаратами как бедаквилин и линезолид.

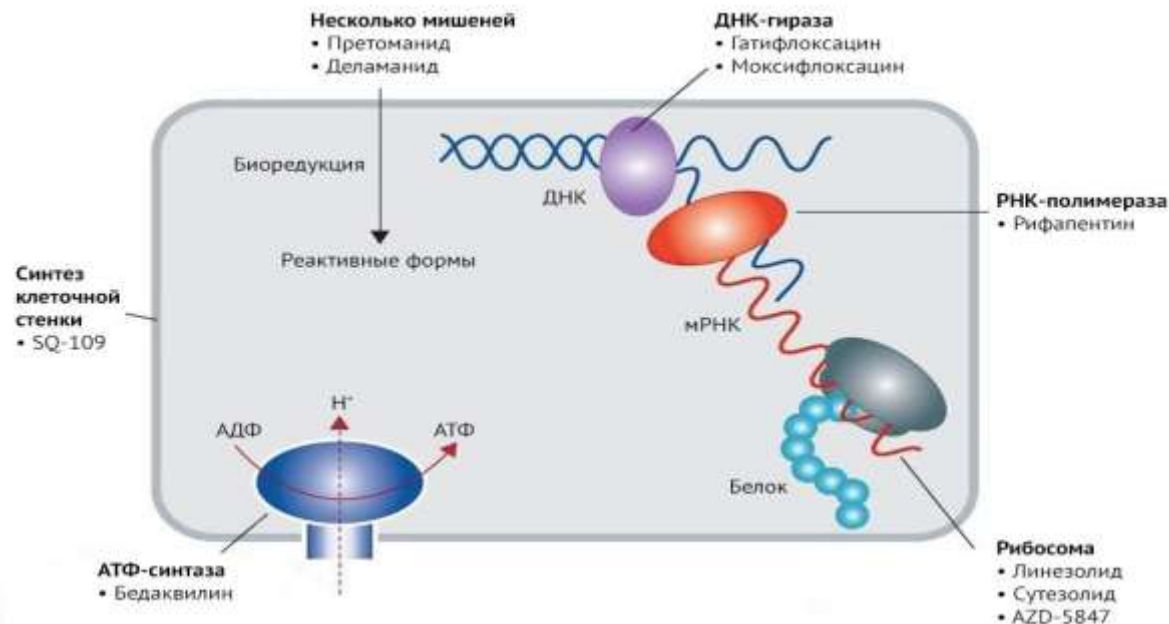
В ноябре **2020** г. претоманид прошел предварительную квалификацию ВОЗ и был включен в список противотуберкулезных лекарственных препаратов.

# Механизм действия

Подавляет биосинтез миколиновой кислоты, блокируя окисления гидроксимиколата до кетомиколата. В результате чего, препятствует созданию клеточной стенки.

Также ингибирует дыхательную цепь МБТ через высвобождение NO, объясняя анаэробную активность PA-824.

Претоманид уничтожает как реплицирующуюся форму МБТ, так и не реплицирующуюся.



# Механизм действия

Стабильные концентрации претоманида в плазме крови достигаются приблизительно через 4-6 дней после многократного приёма дозы 200 мг.

Связывание претоманида с белками плазмы составляет приблизительно 86,4%.

Метаболизируется несколькими восстановительными и окислительными путями.

Период полувыведения – 16,9-17,4 часа.

Экскреция: с мочой – 53 %, с калом – 38 %.

# Показания к применению

Таблетки претоманида следует применять только в комбинации с Vdq и Lzd, для лечения:

- МЛУ/ТБ
- ШЛУ/ТБ.

Рекомендуемая доза препарата - 200 мг, 1 раз в день, в течении 26 недель.

Препарат показан для применения в ограниченной и специфичной популяции пациентов:

- возраст пациента не менее 14 лет;
- вес пациента составляет 35 или более кг;
- пациент является женщиной, которая не находится в состоянии беременности и не кормит грудью;
- у пациента отсутствует внелегочный ТБ (включая менингит, другие виды ТБ ЦНС и туберкулезный остеомиелит).

# Противопоказания

В настоящее время не выявлено каких-либо абсолютных противопоказаний для применения препарата.

Относительные противопоказания:

- индивидуальная непереносимость претоманида или препаратов, используемых в комбинированной схеме лечения;
- высокий риск нарушения сердечного ритма;
- тяжелая анемия, тромбоцитопения или лейкопения;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая нейропатия.

# Побочные реакции:

Проводились клинические исследования:

В трех местах Южной Африки 109 человек, с ШЛУ/ТБ и МЛУ/ТБ получали комбинированное лечение претоманида, бедаквилина и линезолида в течение 6 месяцев, у них развились следующие побочные действия.



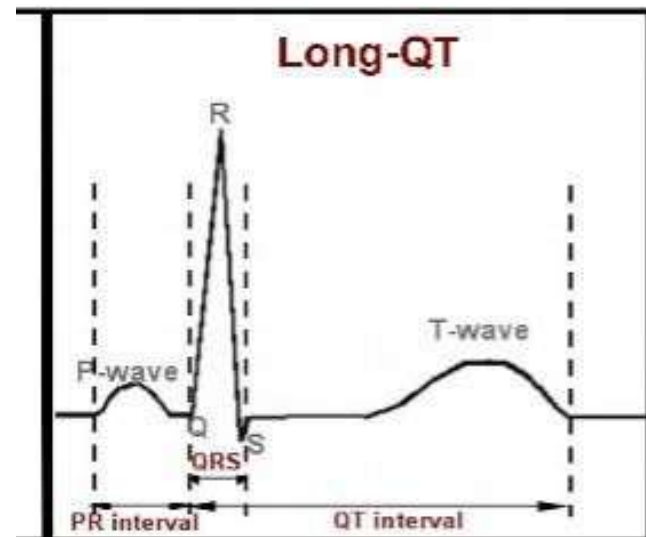
# Побочные реакции:

- периферическая нейропатия;
- анемия;
- акне;
- мышечно-суставная боль;
- экзантема;
- кожный зуд;
- боль в животе;
- повышение уровня трансаминаз;
- нарушение зрения;
- гипертония;



# Побочные реакции:

- гиперлипаземия;
- тромбоцитопения;
- желудочно-кишечные расстройства ( диспепсия, панкреатит, запор, гастрит, снижения аппетита);
- кашель;
- кровохарканье;
- повышение АД;
- удлинение интервала Q;
- бессонница;
- головная боль;
- сухость кожи.





# Лекарственные взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на претоманид:

Совместное применение Ра с R приводит к снижению экспозиции претоманида в плазме крови.

Применение Ра с АРТ, такими как лопинавир, ритиновир не влияет на экспозицию претоманида в плазме крови



# Эффективность лечения:

По данным исследования Nix-ТБ было подтверждено эффективное лечение по схеме VdqPaLzd у пациентов средний возраст которых составлял 36 лет.

Дети-(в возрасте 0-13) лет) были исключены из исследования Nix-ТБ, поэтому отдельный анализ этой подгруппы пациентов не проводился.

# Эффективность лечения:

Беременные и кормящие женщины, также, были исключены из исследования Nix-TV. Беременным и кормящим женщинам рекомендуется назначать индивидуальный длительный режим, включая в него компоненты с более подробно изученными показателями безопасности.

Что касаяемо туберкулезного менингита, то достаточная информация о проникновении в ЦНС бедаквилаина или претоманида отсутствует.

# Стоимость лечения:

Шестимесячный курс лечения туберкулеза претоманидом обойдется в 364 доллара, однако, добавление к ВРАL-схеме бедаквилина и линезолида увеличит затраты до 1040 долларов

# Вывод

Претоманид на данный момент является актуальным ПТП. Новые схемы лечения могут значительно усовершенствовать стандарты оказания медицинской помощи больным с ЛУ-ТБ.

За последнее столетие ученые много работали в направлении лечения туберкулезной инфекции, но на данный момент эта проблема так и остается нерешенной. Но несмотря на то, что возбудитель туберкулеза имеет высокую устойчивость к некоторым препаратам, появляются новые препараты, которые побеждают его.

# Список литературы

1. Национальная медицинская библиотека США [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f1906fc9-cb3c-4e13-8a4a-da76100c1bf3#section-9>. Дата обращения 24.09.2021;
2. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339992/9789289054942-rus.pdf>. Дата обращения 24.09.2021;
3. Кукурика А. В. Претоманид: клинические испытания и перспективы применения в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 54-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-54-60>;
4. Луговкина Т. К., Скорняков С. Н., Кильдюшева Е. И., Егоров Е. А. Современные подходы к поиску активных препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 60-69.
5. Наумов А. Г., Павлунин А. В. Стратегия борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом: перспективные режимы химиотерапии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 5. – С. 57-65;
6. FDA одобрило новый препарат для лечения лекарственно устойчивого туберкулеза. Однако вопросы по поводу него еще есть [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://medach.pro/post/2109>. Дата обращения 26.09.2021;
7. Baptista R., Fazakerley D. M., Beckmann M., Baillie L., Mur L. A. Untargeted metabolomics reveals a new mode of action of pretomanid (PA-824) // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 5084;

8. Bigelow K. M., Tasneen R., Chang Y. S., Dooley K. E., Nuermberger E. L. Preserved efficacy and reduced toxicity with intermittent Linezolid dosing in combination with Bedaquiline and Pretomanid in a murine tuberculosis model // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64, № 10. – P. 1178-1120;
9. Dawson R., Diacon A. H., Everitt D., Christo van Niekerk, Donald P. R., Burger D. A., Schall R., Spigelman M., Conradie A., Eisenach K., Venter A., Ive P., Page-Shipp L., Variava E., Reither K., Ntinginya N. E., Pym A., Groote-Bidlingmaier F., Mendel C. M. 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 // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385. – P. 1738-1747;
10. Diacon A. H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Maritz S. J., Venter A., Donald P. R., van Niekerk C., Whitney K., Rouse D. J., et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smearpositive tuberculosis patients // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – P. 3402-3407;
11. Ginsberg A. M., Laurenzi M. W., Rouse D. G., Whitney K. D., Spigelman M. K. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2009. – Vol. 53, № 9. – P. 3720-3725;
12. Murray S., Mendel C., Spigelman M. TB Alliance regimen development for multidrug-resistant tuberculosis // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20. – P. 38-41;
13. Nagarajan K., Shankar R.G., Rajappa S., Shenoy S.J., Costa-Pereira R. Nitroimidazoles. XXI. 2,3-Dihydro-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazoles with antitubercular activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 24. – P. 631-633;

*Спасибо за внимание*