

Оценка фармакокинетики тиозонида при его многократном приёме пациентами с диагнозом туберкулёз лёгких с множественной или широкой лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*

© Савченко А. Ю.¹, Кукес В. Г.¹, Буренков М. С.², Раменская Г. В.³

¹ — ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Московская область, Красногорский район, Российская Федерация

² — АО «Фарм-Синтез», Москва, Российская Федерация

³ — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность Рост числа случаев туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) определяет актуальность разработки новых противотуберкулёзных препаратов (ПТП). **Цель.** Оценка фармакокинетических свойств нового отечественного ПТП тиозонид у пациентов с МЛУ-ТБ при многократном приёме препарата. **Методы.** Тиозонид применялся у пациентов с верифицированным диагнозом МЛУ-ТБ в рамках клинического исследования по протоколу No ТИО22 «Многоцентровое 12-недельное двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование по подбору оптимальных доз лекарственного препарата тиозонид, капсулы (ЗАО «Фарм-Синтез») на фоне стандартной противотуберкулёзной химиотерапии у пациентов с диагнозом туберкулёз лёгких с множественной или широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза» (разрешение МЗ РФ № 661 от 24.11.2014). **Результаты.** Фармакокинетические характеристики тиозонида определялись при его многократном применении у пациентов с диагнозом туберкулёз лёгких с множественной или широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза, получающих стандартную противотуберкулёзную химиотерапию, методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. Время достижения максимальной концентрации T_{max} тиозонида при многократном приёме в дозе 200, 400 и 600 мг составило $4,21 \pm 1,23$ часа, $4,9 \pm 1,08$ и $5,29 \pm 0,91$, соответственно; время полувыведения $T_{1/2}$ для тех же доз препарата составило $7,84 \pm 1,86$, $7,56 \pm 1,92$ и $6,3 \pm 2,12$ часа, соответственно. Максимальная концентрация тиозонида после приёма добровольцами препарата тиозонид C_{max} отмечалась на уровне $1386,89 \pm 533,68$ нг/мл в группе, принимавшей 200 мг тиозонида в сутки, $2684,48 \pm 712,40$ – при приёме препарата в дозе 400 мг и $5558,99 \pm 2143,81$ — в дозе 600 мг. **Заключение.** Выявлена линейная зависимость максимальной концентрации и площади под фармакокинетической кривой от принимаемой дозы и средней концентрации тиозонида в плазме крови пациентов с туберкулёзом лёгких с МЛУ-ТБ.

Ключевые слова: туберкулёз; МЛУ-ТБ; тиозонид; фармакокинетика

Для цитирования:

Савченко А. Ю., Кукес В. Г., Буренков М. С., Раменская Г. В. Оценка фармакокинетики тиозонида при его многократном приёме пациентами с диагнозом туберкулёз лёгких с множественной или широкой лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(4):48–54. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-48-54>

Поступила: 25.07.2023. В доработанном виде: 15.08.2023. Принята к печати: 14.11.2023. Опубликовано: 30.12.2023.

Evaluation of the multiple doses thiozonide's pharmacokinetics in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant or extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*

© Alla Yu. Savchenko¹, Vladimir G. Kukes¹, Mikhail S. Burenkov², Galina V. Ramenskaya³

¹ — FSBI SCBT FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

² — "Pharm-Sintez" JSC, Moscow, Russian Federation

³ — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. The increase in the number of cases of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) determines the relevance of the development of new anti-TB drugs (ATDs). Determining the pharmacokinetics of a drug in the context of MDR-TB therapy is an integral part of the study of the original drug.

Objective. Evaluation of the pharmacokinetic properties of a new original drug, thiozonide, in patients with MDR-TB with multiple doses of the drug. **Methods.** Thiozonide was used in patients with a verified diagnosis of MDR-TB as part of a clinical trial according to protocol No. THIO22 "Multicenter 12-week double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on the selection of optimal dosages of the drug thiozonide, capsules (CJSC Pharm-Sintez)" for against the background of standard anti-tuberculosis chemotherapy in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant or extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*" (permission of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 661 dated 11/24/2014). **Results.** The pharmacokinetic characteristics of thiozonide were determined during its repeated use in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant or extensively drug-resistant mycobacterium tuberculosis, receiving standard anti-tuberculosis chemotherapy, by HPLC with mass spectrometric detection. The time to reach the maximum concentration T_{max} of thiozonide with repeated administration at a dose of 200 mg, 400 mg and 600 mg was 4.21 ± 1.23 hours, 4.9 ± 1.08 and 5.29 ± 0.91 , respectively; the half-life $T_{1/2}$ for the same dosages of the drug was 7.84 ± 1.86 , 7.56 ± 1.92 and 6.3 ± 2.12 hours, respectively. The maximum concentration of thiozonide after taking the drug thiozonide by volunteers was C_{max} was observed at the level of 1386.89 ± 533.68 ng / ml in the group taking 200 mg of thiozonide per day, 2684.48 ± 712.40 when taking the drug at a dosage of 400 mg and $5558, 99 \pm 2143.81$ – at a dosage of 600 mg. **Conclusion.** A linear dependence of the maximum concentration and the area under the pharmacokinetic curve on the dose taken and also the average concentration of thiozonide in the blood plasma of patients with pulmonary tuberculosis with multidrug resistance of the causative agent of the disease was revealed.

Keywords: tuberculosis; MDR-TB; thiozonide; pharmacokinetics

For citations:

Savchenko AYu, Kukes VG, Burenkov MS, Ramenskaya GV. Evaluation of the multiple doses thiozonide's pharmacokinetics in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant or extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(4):48–54. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-48-54>

Received: 25.07.2023. **Revision received:** 15.08.2023. **Accepted:** 14.11.2023. **Published:** 30.12.2023.

Введение / Introduction

Бремя туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) является предпосылкой к разработке новых противотуберкулёзных препаратов (ПТП). В последнее десятилетие в Российской Федерации зарегистрированы бедаквилин (Janssen) и деламанид (Otsuka), а также один отечественный ПТП — перхлозон (ГК Фармасинтез) [1–4]. Значимой представляется новая отечественная разработка — препарат из группы диарилхинолинов с рабочим названием тиозонид (ЗАО «Фарм-синтез»), по химической структуре представляющий собой -{1R,2S+1S,2R}-1-(6-Бром-2-хлорхинолил-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(нафталин-1-ил)-1-фенилбутан-2-ол. Тиозонид обладает противотуберкулёзной активностью, сравнимой в монотерапии на модели генерализованного туберкулёза у мышей с таковой у препарата 2-го ряда рифампицином. Продолжительность жизни животных при этом была выше 120 суток (максимальное время наблюдений), в контроле животные погибали в среднем на 25-й день. Показано также, что имеет место синергизм с ПТП 1-го ряда — изониазидом, рифампицином и этамбутолом, приводящий к практически полному выздоровлению подопытных животных [5, 6]. Учитывая, что тиозонид разрабатывается как средство терапии МЛУ-ТБ, одним из важных аспектов является исследование его фармакокинетических свойств при приёме пациентами в составе многокомпонентной фармакотерапии туберкулёза лёгких.

Материалы и методы / Materials and methods

Многоцентровое 12-недельное двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование по подбору оптимальных доз лекарственного препарата тиозонид, капсулы (ЗАО «Фарм-Синтез») на фоне стандартной противотуберкулёзной химиотерапии у пациентов с диагнозом туберкулёз лёгких с множественной или широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза было одобрено Минздравом России (Разрешение МЗ РФ № 661 от 24.11.2014) и проведено в 13 клинических центрах. Изучение проводилось в рамках всех требований, предъявляемых к клиническим исследованиям, и было одобрено на заседании Совета по этике 23 сентября 2014 года в соответствии с заданием Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 августа 2014 года № 20-2-459896/П/ЭТ-3. В него были включены 160 пациентов, подпи-

савших информированное согласие, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении, от 18 до 60 лет включительно, с диагнозом туберкулёз лёгких с множественной или широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза. Оценка фармакокинетических параметров проводилась по концентрации тиозонида в плазме пациентов, получавших исследуемый препарат в суточных дозах 200, 400 или 600 мг в соответствующие временные точки.

Участие в добровольной части исследования фармакокинетики было предложено всем пациентам. Фармакокинетические параметры были определены у 20 пациентов в группе пациентов, принимавших исследуемый лекарственный препарат тиозонид в суточной дозе 200 мг/сут, у 13 пациентов в группе пациентов, принимавших исследуемый лекарственный препарат тиозонид в суточной дозе 400 мг/сут, у 15 пациентов в группе пациентов, принимавших тиозонид в суточной дозе 600 мг/сут, и у 22 пациентов в группе пациентов, принимавших плацебо. Были рассчитаны и изучены следующие фармакокинетические переменные:

C_{max} — максимальная концентрация лекарственного вещества;

T_{max} — время достижения максимальной концентрации (C_{max}) лекарственного вещества;

C_{min} — минимальная концентрация лекарственного вещества;

C_{ss} — средняя концентрация лекарственного вещества в стационарных условиях;

AUC_{0-t} — суммарная площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества — время» в интервале времени от 0 до момента (t) отбора последней пробы биоматериала;

$AUMC_{0-t}$ — суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию лекарственного вещества в интервале времени от 0 до момента (t) отбора последней пробы биоматериала;

$AUC_{0-\infty}$ — площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества — время» в интервале времени от 0 до ∞ ;

$AUC_{\infty,ss}$ — суммарная площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества — время» в пределах интервала дозирования (∞) в стационарных условиях (ss) при многократном введении лекарственного средства;

Cl — общий клиренс;

MRT — среднее время удерживания в организме молекулы лекарственного вещества;

V_d — стационарный объём распределения лекарственного вещества;

K_{el} — константа скорости элиминации лекарственного вещества;

$T_{1/2}$ — период полувыведения лекарственного вещества;

C_{max}/AUC_{0-t} или $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ — относительная скорость всасывания.

Приём исследуемого препарата производился натощак, не менее чем за 4 ч до приёма препаратов стандартной противотуберкулёзной химиотерапии. Первая проба крови была отобрана на визите рандомизации (День 0) натощак до приёма исследуемого препарата и препаратов стандартной противотуберкулёзной терапии, через 5–10 мин после установки катетера. Последующие отборы образцов крови проводились через:

- 1; 2; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12 и 24 ч после приёма первой дозы препарата на Визите рандомизации в день 0 (всего 11 точек по 5 мл);

- до приёма очередной дозы исследуемого препарата на Визитах 2, 3, 4, 5 и 6, в дни 3, 5, 7, 14 и 28, соответственно (5 точек по 5 мл).

Определение концентраций тиозонида проводилось методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. Подробное описание методики приведено в статье [7]. Статистический анализ результатов определения концентраций тиозонида в плазме крови заключался в расчёте среднеарифметических (Mean) значений, стандартного отклонения (SD), коэффициента вариации (CV, %), медианы (Median), интерквартильного размаха (IQR), минимального (Min) и максимального (Max) значений.

Описательную статистику рассчитывали при помощи пакета MS Excel [8]. Расчёт фармакокинетических параметров и дисперсионный анализ проводили при помощи пакета MS Excel расширением для проведения фармакокинетического анализа Boomer (разработано Joel I. Usansky, Ph.D., Atul Desai, M.S. and Diane Tang-Liu, Ph.D.; Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism Allergan, Irvine, CA 92606, США).

Результаты исследования/Results

В табл. 1–3 представлены данные усреднённых фармакокинетических параметров тиозонида после его многократного приёма пациентами с МЛУ-ТБ в дозах 200, 400 и 600 мг. Табл. 4 содержит данные о сравнительной относительной биодоступности и относительной степени всасывания тиозонида в зависимости от дозы при многократном приёме препарата. На рис. 1 представлены усреднённые фармакокинетические профили (в полулогарифмических координатах) после приёма препарата тиозонид в дозах 200, 400 и 600 мг.

Изучена фармакокинетика препарата тиозонид, капсулы (ЗАО «Фарм-Синтез») при его многократном применении у пациентов с диагнозом туберкулёз лёгких с множественной или широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза, получающих стандартную противотуберкулёзную химиотерапию. Наблюдалась линейная зависимость максимальной концентрации и площади под фармакокинетической кривой от принимаемой дозы, а также средней концентрации тиозонида в плазме крови пациентов в стационарных условиях.

Приём исследуемого препарата в суточной дозе 200 мг характеризовался следующими показателями: время достижения максимальной концентрации тиозонида составило $T_{max} = 4,21 \pm 1,23$ часа, изучаемый препарат элиминировался из крови со средним значением $T_{1/2} = 7,84 \pm 1,86$ часа. Максимальная концентрация тиозонида после приёма добровольцами препарата составила $C_{max} = 1386,89 \pm 533,68$ нг/мл. Значение AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ тиозонида составили $12864,67 \pm 6120,71$ нг · ч/мл и $14947,90 \pm 7051,90$ нг · ч/мл. Среднее время удерживания тиозонида составило $12,86 \pm 2,52$ ч, общий клиренс — $16,51 \pm 7,53$ л/ч, элиминация на терминальном участке фармакокинетической кривой имела линейный характер. Среднее значение K_{el} составило $0,09 \pm 0,002$ ч⁻¹. Минимальная концентрация тиозонида в плазме крови пациентов в пределах ин-

Таблица 1

Усреднённые значения фармакокинетических параметров тиозонида после приёма препарата при многократном введении в суточной дозе 200 мг

Table 1

Average values of the pharmacokinetic parameters of thiozonide after taking the drug with repeated administration at a daily dosage of 200 mg

Статистические оценки / Statistical estimates	Параметр / Parameter			
	C_{ss} , нг/мл	C_{min} , нг/мл	C_{max} , нг/мл	$AUC_{c,ss}$, нг · ч/мл
Среднее / Mean	628,2	351,4	947,4	430 811,3
Медиана / Median	488,9	260,1	877,3	358 848,3
Стандартное отклонение / Standard deviation	373,7	323,1	479,3	252 568,8
Коэффициент вариации, CV, %	59,5	92,0	50,6	58,6
Интерквартильный размах / IQR	473,6	264,1	692,7	364 788,6
Минимум / Minimum	1 85,4	0	260,0	124 974,8
Максимум / Maximum	1 778,2	1 563,9	1 991,9	1 088 830,6

Таблица 2

Усреднённые значения фармакокинетических параметров тиозонида после приёма препарата тиозонид при многократном введении в суточной дозе 400 мг

Table 2

Average values of the pharmacokinetic parameters of thiozonide after taking the drug with repeated administration at a daily dosage of 400 mg

Статистические оценки / Statistical estimates	Параметр / Parameter			
	C _{ss} , нг/мл	C _{min} , нг/мл	C _{max} , нг/мл	AUC _{τ,ss} , нг · ч/мл
Среднее / Mean	912,4	468,8	1 467,3	593 688,2
Медиана / Median	620,01	330,47	1 311,54	493 069,56
Стандартное отклонение / Standard deviation	597,7	367,8	821,7	334 164,4
Коэффициент вариации, CV, %	65,5	78,5	56,0	56,3
Интерквартильный размах / IQR	663,7	262,7	1 459,3	447 085,9
Минимум / Minimum	396,2	0,00	581,7	254 135,6
Максимум / Maximum	2 511,9	1 529,6	3 104,1	1 381 857,7

Таблица 3

Усреднённые значения фармакокинетических параметров тиозонида после приёма препарата тиозонид при многократном введении в суточной дозе 600 мг

Table 3

Average values of the pharmacokinetic parameters of thiozonide after taking the drug with repeated administration at a daily dosage of 600 mg

Статистические оценки / Statistical estimates	Параметр / Parameter			
	C _{ss} , нг/мл	C _{min} , нг/мл	C _{max} , нг/мл	AUC _{τ,ss} , нг · ч/мл
Среднее / Mean	1 387,5	868,7	2 216,9	890 732,2
Медиана / Median	1 308,4	824,6	1 849,8	844 069,0
Стандартное отклонение / Standard deviation	776,1	456,2	1 809,1	422 607,2
Коэффициент вариации, CV, %	55,9	52,5	81,6	47,4
Интерквартильный размах / IQR	651,8	420,6	697,6	497 270,2
Минимум / Minimum	228,0	87,8	561,8	87 755,4
Максимум / Maximum	3 379,6	1 756,7	8 005,0	1 565 497,1

Таблица 4

Относительная биодоступность и относительная степень всасывания тиозонида после приёма 200 мг/сутки в сравнении с приёмом 400 и 600 мг/сутки

Table 4

Relative bioavailability and relative extent of absorption of thiozonide after administration of study drug thiozonide at a daily dosage of 200 mg/day compared with administration of study drug at two other daily dosages (400 and 600 mg/day) in pairs

Дозировка / Dosage	Параметр / Parameter		
	f	f'	f''
200 мг / 400 мг	0,59	0,58	0,52
200 мг / 600 мг	0,29	0,28	0,25

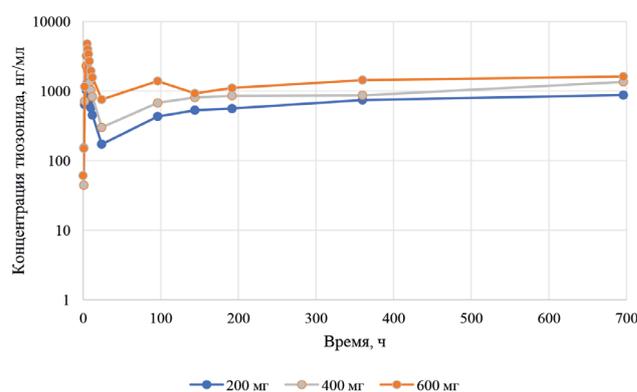


Рис. 1. Усреднённые фармакокинетические профили во времени (в полулогарифмических координатах) после приёма тиозонида (200, 400, 600 мг)

Fig. 1. Average pharmacokinetic profiles over time (in semi-logarithmic coordinates) after administration of thiozonide (200, 400, 600 mg)

тервала дозирования составила $351,40 \pm 323,13$ нг/мл. Максимальная концентрация тиозонида в плазме крови пациентов в пределах интервала дозирования составила $947,41 \pm 479,29$ нг/мл. Величина средней концентрации тиозонида в плазме крови пациентов в стационарных условиях составила $628,17 \pm 373,70$ нг/мл.

Увеличение суточной дозы препарата тиозонид до 400 мг сопровождалось ростом времени достижения максимальной концентрации, оно составило $T_{\max} = 4,9 \pm 1,08$ часа; тиозонид элиминировался из крови со средним значением $T_{1/2} = 7,56 \pm 1,92$ часа. Максимальная концентрация тиозонида после приёма добровольцами препарата в дозе 400 мг составила $C_{\max} = 2684,48 \pm 712,40$ нг/мл. Значения AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ тиозонида составили $22094,37 \pm 9443,74$ нг · ч/мл и $25369,28 \pm 10911,98$ нг · ч/мл. Среднее время удерживания тиозонида составило $12,35 \pm 2,01$ ч, общий клиренс — $17,99 \pm 6,01$ л/ч, элиминация на терминальном участке фармакокинетической кривой имела так же, как и в случае с приёмом препарата в дозе 200 мг, линейный характер. Среднее значение K_{el} составило $0,010 \pm 0,02$ ч⁻¹. Минимальная концентрация тиозонида в плазме крови пациентов в пределах интервала дозирования составила $468,82 \pm 367,77$ нг/мл. Максимальная концентрация тиозонида в плазме крови пациентов в пределах интервала дозирования составила $1467,27 \pm 821,70$ нг/мл. Величина средней концентрации тиозонида в плазме крови пациентов в стационарных условиях составила $912,39 \pm 597,66$ нг/мл.

Дальнейшая эскалация суточной дозировки до 600 мг приводила к увеличению фармакокинетических показателей: время достижения максимальной концентрации тиозонида составило $T_{\max} = 5,29 \pm 0,91$ часа, его элиминация из крови характеризовалась средним значением $T_{1/2} = 6,3 \pm 2,12$ часа. Максимальная концентрация тиозонида после приёма добровольцами препарата тиозонид оказалась равной $C_{\max} = 5558,99 \pm 2143,81$ нг/мл. Значения AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ тиозонида составили $45397,10 \pm 17063,37$ нг · ч/мл и $51924,57 \pm 20602,76$ нг · ч/мл, соответственно. Среднее время удерживания тиозонида составило $12,14 \pm 2,11$ ч, общий клиренс — $13,87 \pm 7,08$ л/ч, элиминация на терминальном участке фармакокинетической кривой имела линейный характер. Среднее значение K_{el} составило $0,016 \pm 0,017$ ч⁻¹. Минимальная концентрация тиозонида в плазме крови пациентов в пределах интервала дозирования составила $868,70 \pm 456,20$ нг/мл. Максимальная концентрация тиозонида в плазме крови пациентов в пределах интервала дозирования составила $2216,91 \pm 1809,14$ нг/мл. Величина средней концентрации тиозонида в плазме крови пациентов в стационарных условиях составила $1387,45 \pm 776,14$ нг/мл.

Обсуждение результатов / Discussion

Данные многоцентрового клинического исследования по подбору оптимальных доз лекарственного препарата тиозонид позволили установить характерный фармакокинетический профиль препарата у пациентов с МЛУ-ТБ, получающих различные (с эскалацией) дозы препарата. Препарат определялся у всех пациентов, его получавших. Демографические показатели пациентов, включённых в исследование ФК тиозонида, не отличались от таковых в других КИ фармакокинетики современных ПТП [9]. Сравнительный анализ ФК разных режимов дозирования препарата показал дозозависимое увеличение фармакокинетических показателей. Полученные фармакокинетические характеристики сопоставимы с таковыми у зарегистрированного ПТП из группы диарилхинолинов бедаквилаина: пятичасовое время достижения максимальной концентрации при дозе 700 мг/сут и дозозависимый характер увеличения фармакокинетических показателей [10].

Заключение / Conclusion

Фармакокинетическое исследование оригинального ПТП тиозонид при многократном приёме в дозах 200–600 мг в сутки показало линейный характер фармакокинетики в рассматриваемом диапазоне доз. Аналогичную фармакокинетику выявили ранее при изучении распределения препарата у здоровых добровольцев [11].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. *Кукес В. Г.* — постановка задачи исследования; *Савченко А. Ю.* — статистическая обработка результатов, написание текста статьи; *Раменская Г. В.* — согласование и редактирование текста статьи; *Буренков М. С.* — консолидация первичных данных.

Participation of authors. *Kukes VG* — statement of the research problem; *Savchenko AYU* — statistical processing of the results, writing the text of the article; *Ramenskaya GV* — coordination and editing of the text of the article; *Burenkov MS* — consolidation of primary data.

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Financing. The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Савченко Алла Юрьевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alursav@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>

в. н. с. лаборатории фармако моделирования
ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская
область, Красногорский район, Российская
Федерация

Alla Yu. Savchenko

Corresponding author

e-mail: alursav@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>

Leading Researcher, Pharmaceutical Comodeling
Laboratory, FSBI SCBT FMBA of Russia, Moscow
region, Krasnogorsky district, Russian Federation

Кукес Владимир Григорьевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>

д. м. н., профессор, академик РАН, Кафедра
клинической фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней, ФГБУН НЦБМТ ФМБА
России, Московская область, Красногорский
район, Российская Федерация

Vladimir G. Kukes

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>

Dr. Sci (Med.), Professor, Academician RAS De-
partment of Clinical Pharmacology and Propae-
deutics of Internal Diseases, FSBI SCBT FMBA
of Russia, Moscow region, Krasnogorsky district,
Russian Federation

Буренков Михаил Сергеевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1158-9004>

к. б. н., менеджер по доклиническим
исследованиям АО «Фарм-Синтез», Москва,
Российская Федерация

Mikhail S. Burenkov

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1158-9004>

PhD, Cand. Sci. (Biology), manager for pre-clinical
research, “Pharm-Synthesis” JSC, Moscow, Russian
Federation

Раменская Галина Владиславовна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8779-3573>

д. фарм. н., профессор, директор Института
фармазии ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва,
Российская Федерация

Galina V. Ramenskaya

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8779-3573>

Dr. Sci (Pharm.), Professor, Director of the Institute
of Pharmacy I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University (Sechenov University), Moscow,
Russian Federation

Список литературы / References

1. Li Y, Sun F, Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug Dev Res.* 2019 Feb;80(1):98–105. DOI: 10.1002/ddr.21498.

2. Keam SJ. Pretomanid: First Approval. *Drugs.* 2019 Nov;79(16):1797–1803. DOI: 10.1007/s40265-019-01207-9.

3. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н. и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон®». *Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия.* 2016;18(1):42–48.

Yablonskiy PK, Vinogradova TI, Levashev YuN, et al. Nonclinical and Clinical Studies of the New Anti-Tuberculosis Drug “Perchlozone®”. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2016;18(1):42–48. (In Russ.).

4. Ramachandran G, Swaminathan S. Safety and tolerability profile of second-line anti-tuberculosis medications. *Drug Saf.* 2015 Mar;38(3):253–269. DOI: 10.1007/s40264-015-0267-y.

5. Меньшикова Л.А. Фармакокинетическое исследование оригинального лекарственного средства тиозонида: дис. ... канд. фарм. наук. М.: 2016.

Men'shikova LA. Farmakokineticheskoe issledovanie original'nogo lekarstvennogo sredstva tiozonida: dis. ... kand. farm. nauk. Moscow; 2016. (In Russ.).

6. Бочарова И.В., Буренков М.С., Лепеха Л.Н., и др. Доклинические исследования специфической активности нового противотуберкулезного препарата тиозонид. *Туберкулез и болезни легких.* 2014;(6):46–50. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50.

Bocharova IV, Burenkov MS, Lepekha LN, et al. Preclinical studies of the specific activity of the new antituberculosis drug thiozonide. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2014;(6):46–50. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50.

7. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Меньшикова Л.А. и др. Разработка и валидация метода количественного определения оригинального противотуберкулезного препарата тиозонида в плазме крови с целью проведения фармакокинетических исследований. *Химико-фармацевтический журнал.* 2015;49(3):46–49. DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-3-46-49.

Ramenskaya GV, Shokhin IE, Men'shikova LA, et al. Development and validation of the method of quantitative determination of original anti-tb drug thiozonide in blood plasma for pharmacokinetic investigations. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal.* 2015;49(3):46–49. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-3-46-49.

8. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филинъ; 1997. 608 с.

Borovikov VP, Borovikov IP. Statisticheskiy analiz i obrabotka dannykh v srede Windows. Moscow: Filin; 1997. (In Russ.).

9. Марьяндышев А.О., Хохлов А.Л., Смердин С.В. и др. Основные результаты клинических исследований эффективности, безопасности и фармакокинетики перспективного противотуберкулезного препарата макозинон (PBTZ169). *Терапевтический архив*. 2020;92(3):61–72. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000621.

Mariandyshv AO, Khokhlov AL, Smerdin SV, et al. The main results of clinical trials of the efficacy, safety and pharmacokinetics of the perspective anti-tuberculosis drug makozinone (PBTZ169). *Therapeutic Archive*. 2020;92(3):61–72. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000621.

10. Wilby KJ. A Scoping Review of the Clinical Pharmacokinetics of Bedaquiline. *Clin Pharmacokinet*. 2022 Apr;61(4):481–488. DOI: 10.1007/s40262-022-01107-4.

11. Савченко А.Ю., Меньшикова Л.А., Раменская Г.В., Смолярчук Е.А. Фармакокинетическое исследование инновационного противотуберкулезного препарата тиозонида в плазме крови. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(3):3–6. DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-3-3-6.

Savchenko AYU, Menshikova LA, Ramenskaya GV, Smolyarchuk EA. Studying pharmacokinetics of new anti-tuberculosis drug thiozonide in blood plasma. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2015;49(3):3–6. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-3-3-6.