



Клофазимин: история и перспективы

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ 47 публикаций, прослеживающих путь клофазимина от открытия до признания препаратом группы В для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Приведены сведения о механизмах действия на микобактерии туберкулеза, особенностях фармакокинетики и профиле безопасности.

Ключевые слова: клофазимин, микобактерии туберкулеза, механизм действия, множественная лекарственная устойчивость, химиотерапия, нежелательные явления

Для цитирования: Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. Клофазимин: история и перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 64-70. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>

Clofazimine: History and Perspectives

G. N. MOZHOKINA, A. G. SAMOYLOVA

Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review analyses 47 publications that follow the pathway of clofazimine from its discovery to recognition as a Group B drug for treatment of multiple drug resistant tuberculosis. It describes its mechanism of action and effects on Mycobacterium tuberculosis, pharmacokinetics, and safety parameters.

Key words: clofazimine, tuberculosis mycobacteria, mechanism of action, multiple drug resistance, chemotherapy, adverse events

For citations: Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Clofazimine: history and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 5, P. 64-70. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>

Для корреспонденции:

Можокина Галина Николаевна
E-mail mojokina@mail.ru

Correspondence:

Galina N. Mozhokina
Email mojokina@mail.ru

Клофазимин (CFZ) представляет собой жирорастворимое риминофеназиновое производное, разработанное в 1950-х годах Винсентом Барри для лечения туберкулеза. Исследование активности на модели туберкулеза мышей показало его бактерицидное действие, превосходящее изониазид [5]. Однако дальнейших исследований по применению CFZ для лечения туберкулеза не проводилось, но для лечения лепры он начал применяться с 1962 г. Фармакокинетические исследования показали, что CFZ при длительном использовании концентрируется в значительной степени в жире, коже и костях, а его период полувыведения составляет 70 дней [20]. Благодаря липофильности и противовоспалительной активности CFZ успешно используется для лечения лепрозной узловой эритемы и в настоящее время [1].

Рост заболевания туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возобновил интерес к CFZ. В исследованиях [23] была установлена МИК CFZ против *M. tuberculosis* (0,06-2,00 мкг/мл) и показана его эффективность на модели туберкулеза мышей при использовании в дозе 20 мг/кг, которая обеспечивала бактерицидный эффект, создавая высокие концентрации в тканях печени и легких при среднем значении в плазме 0,55 мкг/мл. Однако результаты экспериментов на морских свинках и обезьянах показали

более слабый эффект. Yu Lu et al. [29] оценили влияние CFZ на ингибирующую активность 10 противотуберкулезных препаратов (ПТП) в отношении изолята МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ), которым инфицировали мышей, и установили аддитивный эффект при сочетании CFZ с кларитромицином. В другом исследовании [44] выявили сильный аддитивный эффект при сочетании CFZ с пиразинамидом и бедаквилином. В опытах *in vitro* на изолятах МБТ с разной степенью устойчивости обнаружен синергизм активности при сочетании CFZ с капреомицином в отношении 70% культур и при сочетании CFZ с моксифлоксацином – 96,7% культур. Однако в отношении МЛУ/ШЛУ-штаммов наблюдалась активность только при сочетании CFZ с моксифлоксацином [27]. Интересны результаты исследования [22] по оценке эффективности монотерапии CFZ, проведенной на двух линиях мышей, отличающихся видовой чувствительностью к МБТ и характером морфологических изменений в легких. У мышей линии BALB/c в легких формировались мультифокальные, сливающиеся клеточные агломераты без казеозного некроза, и их лечение CFZ было высокоэффективным. У мышей линии C3HeB/FeJ (Kramnik mice) [14] формировался тяжёлый пневмонит с обширным распространенным некрозом и быстрым внеклеточным размножением вирулентных микобактерий. Монотерапия CFZ

была неэффективна у этих мышей в связи с прогрессированием гипоксии и нарушением внутриклеточного метаболизма CFZ. Ранее потенциальную роль низкого содержания молекулярного кислорода в ослаблении активности CFZ установили авторы [26] в опытах с культурами МБТ при различных концентрациях кислорода. Коллективом авторов [18] на традиционной модели туберкулеза мышей проведена оценка эффективности лечения комплексом Mfx + E + Z + Am в сочетании с CFZ в течение длительного времени (5-9 мес.). Несмотря на высокий терапевтический эффект по окончании лечения, число рецидивов через 6 мес. составило 17,6%, причем длительность лечения (5-6 или 8-9 мес.) не влияла на частоту рецидивов. Авторы сделали вывод, что CFZ обладает сильной бактерицидной активностью, но ограниченной стерилизующей активностью, а также предположили, что идеальным было бы сочетание CFZ с мощными стерилизующими препаратами рифампином и пипразинамидом. В последующем исследовании [41] представлены результаты сравнения двух режимов химиотерапии: 6-месячного стандартного (2HRZE + 4HR) и 4-месячного, содержащего CFZ (2HRZ + CFZ и 2HR + CFZ). Отсутствие роста МБТ из легких и безрецидивное излечение через 3 мес. у мышей, получавших клофазиминсодержащую схему, по сравнению с 5-6 мес. стандартной схемой, позволило авторам сделать заключение о перспективах сокращения продолжительности химиотерапии за счет потенциала CFZ. Подобное исследование проведено на модели хронического туберкулеза у мышей, которым в течение 4 или 8 нед. назначали стандартную схему из препаратов первой линии и схему с заменой этамбутола CFZ [38]. У мышей, получавших CFZ, отсутствие роста МБТ сохранялось в течение 6 нед., в то время как у мышей, не получавших CFZ, рост МБТ возобновился почти сразу после прекращения лечения. Авторы считают, что, благодаря кумуляции и длительному нахождению в тканях, CFZ сохраняет устойчивую антимикробную активность после прекращения лечения. Важную особенность проявления бактерицидной активности CFZ отметили в исследованиях [3]: при введении мышам CFZ в любой дозе (от 1,5 до 100 мкг/мл) не наблюдалось ранней бактерицидной активности. Лишь в течение 2-й нед. проявилась ограниченная антимикробная активность. Сделано предположение, что отсроченная антимикробная активность CFZ обусловлена особенностями его механизма действия, а не факторами, связанными с организмом хозяина.

Первые результаты применения CFZ для лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ опубликованы в 2010 г. [42]. Лечение комплексом (Gfx + E + Z + CFZ) 9 мес. с предварительным добавлением в интенсивную фазу канамицина, протинамида и высокой дозы изониазида позволило добиться безрецидивного излечения 87,9% пациентов.

На основании доклинических и первых клинических данных CFZ был отнесен к 5-й группе препаратов для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ с недостаточно доказанной активностью [13]. Согласно результатам клинического исследования фазы IIa, проведенного Глобальным альянсом по разработке ПТП [16], CFZ, использованный в виде монотерапии в течение 14 дней в дозе 300 мг с 1-го по 3-й день и 100 мг с 4-го по 14-й день, не проявил ранней бактерицидной активности. Предварительный анализ исследования показал отсутствие эффективности лечения и аддитивного эффекта при добавлении CFZ к бедаквилину и претоманиду. Однако на основе более глубокого анализа данного клинического исследования [12] показано, что длительное введение CFZ может обеспечить значительную стерилизующую активность и предотвратить рецидив инфекции. Сделан вывод о необходимости пересмотра дозы препарата в сторону увеличения, так как концентрации CFZ в плазме, определяемые в ходе исследования, были значительно ниже, чем рассчитанные в математических моделях [37].

По результатам метаанализов наблюдательных исследований [11, 17], показатели благоприятных исходов лечения пациентов с МЛУ-туберкулезом с включением в схемы CFZ колебались в широких пределах: от 16,5 до 87,8%. Использование различных доз CFZ (50-100 и 200-300 мг) и длительности не позволило сделать заключение об эффективности применения CFZ. В рандомизированном мультицентровом исследовании в Китае [39] у пациентов, получавших в течение 21 мес. дополнительно к индивидуализированным схемам химиотерапии CFZ в дозе 100 мг, отмечались более ранние сроки негитивации мокроты и закрытия полостей распада, а эффективность лечения составила 73,6% против 53,8% в группе сравнения без CFZ. Однако авторы считают, что выбор дозы CFZ еще требует дальнейшего изучения. Хороший результат лечения по схемам, содержащим CFZ, показан в исследовании [33]. У пациентов с коинфекцией (ШЛУ-туберкулез и ВИЧ-инфекция), получавших антиретровирусную терапию и CFZ в дозе 200-300 мг, конверсия культуры составила 40% против 28,6% в контрольной группе с последующим 2-кратным увеличением конверсии через 6 мес.

Согласно данным метаанализа 2018 г. [2], по результатам 50 исследований, в которых пролечено 12 030 пациентов с МЛУ-туберкулезом, в 61% лечение было успешным. Успех лечения был положительно связан с использованием линезолида (скорректированная разница рисков – 0,15), левофлоксацина (0,15), карбапенемов (0,14), моксифлоксацина (0,11), бедаквилина (0,10) и клофазимицина (0,06).

В 2019 г. приняты новые рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с принципиально новым подходом к формированию групп препаратов и схем химиотерапии [43], согласно ко-

торым CFZ отнесен в группу В (вместе с циклосерином/теризидоном), препараты из которой должны входить в схемы лечения наряду с приоритетными препаратами группы А (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин/левофлоксацин).

Механизмы антимикробного действия CFZ. Разработчики препарата [5] предположили: благодаря высокой липофильности и величине окислительно-восстановительного потенциала (-0,18 В при рН 7), внутриклеточный окислительно-восстановительный цикл CFZ связан с окислением его восстановленной формы, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК). Авторы обзорной статьи [9] предположили, что механизм действия CFZ недостаточно изучен и, вероятно, плеiotропен. Приводились доказательства о связи CFZ с функцией ДНК (блокирование матричной ДНК за счет связывания с участками, богатыми гуанином и цитозином), нарушением структуры и функции мембран как напрямую, так и через лизосомальные фосфолипиды и ингибирование транспорта ионов калия. Mirnejad R. et al. [31] также считают, что первичным участком действия является внешняя мембрана МБТ, а предполагаемыми мишенями – дыхательная цепь и переносчики ионов. Авторы исследования [19] провели углубленный анализ механизмов действия на МБТ, обусловленных метаболическими и биоэнергетическими нарушениями, вызванными ингибированием различных ферментов, участвующих в окислительном фосфорилировании и в цепи переноса электронов. CFZ может взаимодействовать с микобактериальными NADH дегидрогеназами 2-го типа, которые обеспечивают гомеостаз АТФ и выживаемость при гипоксии. CFZ снижает уровень основного углеродного метаболизма, подавляет дыхание, генерирует внутриклеточные АФК, способен убивать гипоксические клетки. Как биоэнергетический ингибитор, CFZ может уничтожать не только растущие МБТ, но и метаболически неактивные [47].

Помимо основного антимикробного действия, CFZ обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, которые подтверждают заявленную его терапевтическую эффективность при различных немикробных хронических воспалительных заболеваниях, преимущественно кожи, включая кожные поражения при системной красной волчанке [6]. Cahill C. et al. [8] приводят данные, подтверждающие стратегическое направление использования противомикробных средств как препаратов, ориентированных на усиление иммунных ответов в инфицированных иммунных клетках хозяина. Такие стратегии работают за счет усиления противовоспалительных и иммунометаболических процессов [24], важную роль в которых играют гликолиз, окислительное фосфорилирование, цикл трикарбоновых кислот. Наблюдаемые в организме мышей под действием CFZ метаболические сдвиги (повышение гликолитической активности, сниже-

ние выведения с мочой промежуточных продуктов цикла Кребса) указывают на его иммуномодулирующую активность [35], а снижение секреции провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF- α) в макрофагах мышей свидетельствует о противовоспалительном действии [40].

В основе иммуносупрессивного действия CFZ на активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов лежат два механизма: влияние на Na⁺, K⁺-АТФ-азу, которая обеспечивает накопление внутриклеточного K⁺, и на калиевый канал Kv1.3. Клофазимин-опосредованное снижение активности Na⁺, K⁺-АТФ-азы было связано с накоплением арахидоновой кислоты, из которой затем образовывались антипролиферативный фактор (3'-5'-циклический АМФ) и АФК, мешающие пролиферации Т-клеток [9]. Калиевый канал Kv1.3 регулирует мембранный потенциал и передачу сигналов Ca²⁺ в эффекторных Т-клетках памяти. Следствием измененной CFZ функции этого ионного канала является нарушение оттока K⁺ и реполяризации мембраны клеток [15]. Faouzi M. et al. [34] показали, что за счет блокирования CFZ каналов Kv1.3 происходит подавление высвобождения цитокинов.

В условиях туберкулезной инфекции вторичные иммуносупрессивные свойства CFZ могут оказать либо отрицательное действие или быть потенциально выгодными. У больных туберкулезом с тяжелым течением заболевания и наличием значительного иммунодефицита клофазимин-опосредованное вмешательство в клеточный иммунитет может ограничивать эффективность других антимикобактериальных препаратов. С учетом приведенных обоснований, что CFZ обладает активностью в отношении медленно растущих персистирующих МБТ, его отсроченное назначение в ходе химиотерапии может быть более эффективным. С другой стороны, иммунодепрессивная активность CFZ может быть полезна для контроля неблагоприятных эффектов, связанных с синдромом восстановления клеточного иммунитета, как ранее сообщалось, у больных лепрой [45] и у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией на фоне эффективной антиретровирусной и противотуберкулезной терапии.

Нежелательные явления (НЯ), вызванные клофазимином

Побочные эффекты CFZ в первую очередь наблюдаются со стороны кожи (красно-коричневое прокрашивание, ихтиоз), глаз, желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, диарея, рвота, реже непроходимость кишечника, кровотечение). Хотя CFZ проникает через плаценту и незначительно через гематоэнцефалический барьер, он не является тератогенным, мутагенным и не обладает миелосупрессивными свойствами [9].

По данным метаанализа 5 наблюдательных исследований, суммарная доля НЯ, требующих прекращения приема CFZ, составила 0,1%, а средняя частота всех НЯ, вызванных CFZ, состави-

ла 5,1% [21]. Однако описаны случаи более выраженных токсических реакций, вызванных CFZ. Rodríguez G. et al. [36] описали случай летальной энтеропатии, вызванной CFZ, во время комбинированной терапии лепры 2-го типа у молодой женщины, которая получала ежедневно 400 мг CFZ.

Первый случай кардиотоксичности описали у 66-летнего мужчины, которого в течение 11 мес. лечили от рецидивирующей узловой лепрозной эритемы CFZ 300 мг в день [10]. На фоне лечения развились тяжелое желудочно-кишечное расстройство и несколько коротких эпизодов желудочковой тахикардии по типу пируэтной. Нарушение ритма сохранялось в течение 5 дней, несмотря на скорректированный уровень магния и внутривенное введение лидокаина. Авторы предположили, что CFZ сам или в сочетании с электролитным нарушением был ответственным за сердечную аритмию пациента. Кардиотоксичность CFZ была продемонстрирована в изящном исследовании [28] на эмбрионах рыбок данио, подвергнутых влиянию различных концентраций CFZ, дозозависимым проявлением изменений частоты сердечных сокращений, ударного объема, сердечного выброса. В работе [4] установили стимулирующее действие CFZ на активацию тромбоцитов человека *in vitro*. Авторы считают, что протромботическая активность CFZ может предрасполагать к развитию окклюзии микрососудов, усугубляя уже существующий высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с туберкулезом. Повышение риска кардиотоксичности может наблюдаться при фармакокинетическом взаимодействии нескольких кардиотоксичных препаратов, например CFZ, который является ингибитором изофермента CYP3A4, и бедаквилина как субстрата для этого фермента. В фармакокинетическом исследовании [30] не вы-

явлено значимого влияния CFZ на биодоступность и клиренс бедаквилина и его метаболита, однако авторы не исключают потенциально клинически значимого взаимодействия из-за широких доверительных интервалов предполагаемых эффектов.

Зависимость побочных эффектов CFZ от дозы препарата и массы тела показана в исследовании [32]. Пациенты с массой тела < 50 кг и получавшие высокие дозы CFZ (≥ 200 мг) имели в 2,6 раза более высокий риск любого неблагоприятного события. Однако риск боли в груди не зависел от массы и наблюдался у пациентов, получавших и высокие и низкие дозы CFZ. Так как в данном исследовании ЭКГ не проводилось, то термин «боль в груди» использовался в качестве суррогатного маркера побочного действия со стороны сердца как наиболее частый симптом сердечного приступа. По результатам метаанализа [25] данных 35 исследований, проведенных с 2009 по 2015 г., в которые включено 9 178 пациентов, получавших лечение по поводу МЛУ-туберкулеза, риск развития НЯ от CFZ составил 1,6%. Для сравнения: левофлоксацин – 1,3%; моксифлоксацин – 2,9%, бедаквилин – 1,7%. Самые высокие риски побочных эффектов были связаны с 3 инъекционными препаратами (амикацин – 10,2%, канамицин – 7,5%, капреомицин – 8,2%), а также ПАСК – 11,6% и линезолидом – 14,1%.

Заключение

Благодаря новым рекомендациям ВОЗ, повысивших статус CFZ как противотуберкулезного средства, вырос интерес к изучению CFZ и других производных риминофеназинов [7, 46]. К сожалению, пока широкое использование CFZ сдерживают отсутствие регистрации препарата в Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Воронцова А. А., Калинина П. А. Фармакотерапия лепры // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016. - № 4. - С. 12-19.
2. Ahmad N., Ahuja S. D., Akkerman O. W., Alffenaar J. C., Anderson L. F., Baghaei P., Bang D., Barry P. M. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet*. - 2018. - № 392 (10150). - P. 821-834.
3. Ammerman N. C., Swanson R. V., Tapley A., Moodley C., Ngcobo B., Adamson J. et al. Clofazimine has delayed antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* both *in vitro* and *in vivo* // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2017. - Vol. 72, № 2. - P. 455-461.
4. Anderson R., Theron A. J., Nel J. G., Durandt C., Cholo M. C., Feldman C., Tintinger G. R. Clofazimine, but Not Isoniazid or Rifampicin, Augments Platelet Activation *in vitro* // *Front. Pharmacol.* - 2018. - Vol. 20, № 9. - P. 1335.
5. Barry V.C., Belton J.G., Conalty M.L., Denny J.M., Edward D.W., O'Sullivan J.F., Twomey D., Winder F. A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity // *Nature*. - 1957. - Vol. 179. - P. 1013-1015.

REFERENCES

1. Kubanov A.A., Karamova A.E., Vorontsova A.A., Kalinina P.A. Pharmacotherapy of leprosy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2016, no. 4, pp. 12-19. (In Russ.)
2. Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P., Bang D., Barry P.M. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, no. 392 (10150), pp. 821-834.
3. Ammerman N.C., Swanson R.V., Tapley A., Moodley C., Ngcobo B., Adamson J. et al. Clofazimine has delayed antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* both *in vitro* and *in vivo*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, vol. 72, no. 2, pp. 455-461.
4. Anderson R., Theron A. J., Nel J.G., Durandt C., Cholo M.C., Feldman C., Tintinger G.R. Clofazimine, but Not Isoniazid or Rifampicin, Augments Platelet Activation *in vitro*. *Front. Pharmacol.*, 2018, vol. 20, no. 9, pp. 1335.
5. Barry V.C., Belton J.G., Conalty M.L., Denny J.M., Edward D.W., O'Sullivan J.F., Twomey D., Winder F. A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity. *Nature*, 1957, vol. 179, pp. 1013-1015.

6. Bezerra E. L., Vilar M. J, da Trindade Neto P. B. et al. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis. Rheum.* - 2005. - Vol. 52. - P. 3073-3078.
7. Bvumbi M. V. Activity of Riminophenazines against *Mycobacterium tuberculosis*: A Review of Studies that Might be Contenders for Use as Antituberculosis Agents // *Chem. Med. Chem.* - 2020. - Vol. 15, № 23. - P. 2207-2219.
8. Cahill C., Phelan J. J., Keane J. Understanding and exploiting the effect of tuberculosis antimicrobials on host mitochondrial function and bioenergetics // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* - 2020. - Vol. 10. - P. 493
9. Cholo M. C., Steel H. C., Fourie P. B., Germishuizen W. A., Anderson R. Clofazimine: current status and future prospects // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2012. - Vol. 67. - P. 290-298.
10. Choudhri S. H., Harris L, Butany J. W., Keystone J. S. Clofazimine induced cardiotoxicity - a case report // *Lepr. Rev.* - 1995. - Vol. 66, № 1. - P. 63-68.
11. Dey T., Brigden G., Cox H., Shubber Z., Cooke G., Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2013. - Vol. 68, № 2. - P. 284-293.
12. Diacon A. H., Dawson R., von Groote-Bidlingmaier F., Symons G., Venter A., Donald P. R. et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 191, № 8. - P. 943-953.
13. Dooley K. E., Obuku E. A., Durakovic N., Belitsky V., Mitnick C., Nuermberger E. L. Efficacy Subgroup, RESIST-TB. World Health Organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential? // *J. Infect. Dis.* - 2012. - Vol. 207. - P. 1352-1358.
14. Driver E. R., Ryan G. J., Hoff D. R., Irwin S. M., Basaraba R. J., Kramnik I., Lenaerts A. J. Evaluation of a mouse model of necrotic granuloma formation using C3HeB/FeJ mice for testing of drugs against *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2012. - Vol. 56, № 6. - P. 3181-3195.
15. Faouzi M., Starkus J., Penner R. State-dependent blocking mechanism of Kv1.3 channels by the antimycobacterial drug clofazimine // *Brit. J. Pharmacol.* - 2015. - Vol. 172. - P. 5161-5173.
16. Global Alliance for TB Drug Development. Evaluation of early bactericidal activity in pulmonary tuberculosis with clofazimine, TMC207, PA-824, pyrazinamide (NC-003); NCT01691534. 2013. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01691534>.
17. Gopal M., Padayatchi N., Metcalfe J. Z., O'Donnell M. R. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2013. - Vol. 17, № 8. - P. 1001-1007.
18. Grosset J. H., Tyagi S., Almeida D. V., Converse P. J., Li S.-Y., Ammerman N. C., Bishai W. R., Enarson D., Trébuq A. Assessment of clofazimine activity in a second-line regimen for tuberculosis in mice // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2013. - Vol. 188. - P. 608-612.
19. Hasenoehrl E. J., Wiggins T. J., Berney M. Bioenergetic inhibitors: antibiotic efficacy and mechanisms of action in *Mycobacterium tuberculosis* // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* - 2021. - Vol. 10. - P. 611-683.
20. Holdiness M. R. Clinical pharmacokinetics of clofazimine: a review // *Clin. Pharmacokinet.* - 1989. - Vol. 16. - P. 74-85.
21. Hwang T. J., Dotsenko S., Jafarov A., Weyer K., Falzon D., Lunte K. et al. Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies // *BMJ. Open.* - 2014. - Vol. 4, № 1. - P. e004143.
22. Irwin S. M., Gruppo V., Brooks E., Gilliland J., Scherman M., Reichlen M. J. et al. Limited activity of clofazimine as a single drug in a mouse model of tuberculosis exhibiting caseous necrotic granulomas // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2014. - Vol. 58, № 7. - P. 4026-4034.
23. Jagannath C., Reddy M. V., Kailasam S., O'Sullivan J. F., Gangadharam P. R. Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against *Mycobacterium tuberculosis*: *in vitro*, intracellular, and *in vivo* studies // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1995. - Vol. 151. - P. 1083-1086.
24. Kaufmann S. H. E., Dorhoi A., Hotchkiss R. S., Bartschlag R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections // *Nat. Rev. Drug Discov.* - 2018. - Vol. 17. - P. 35-56.
25. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode S. K. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 4. - P. 383-394.
26. Leistikow R. L., Morton R. A., Bartek I. L., Frimpong I., Wagner K., Voskuil M. I. The *Mycobacterium tuberculosis* DosR regulon assists in metabolic homeostasis
6. Bezerra E.L., Vilar M.J, da Trindade Neto P.B. et al. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.*, 2005, vol. 52, pp. 3073-3078.
7. Bvumbi M.V. Activity of Riminophenazines against *Mycobacterium tuberculosis*: A Review of Studies that Might be Contenders for Use as Antituberculosis Agents. *Chem. Med. Chem.*, 2020, vol. 15, no. 23, pp. 2207-2219.
8. Cahill C., Phelan J.J., Keane J. Understanding and exploiting the effect of tuberculosis antimicrobials on host mitochondrial function and bioenergetics. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2020, vol. 10, pp. 493.
9. Cholo M.C., Steel H.C., Fourie P.B., Germishuizen W.A., Anderson R. Clofazimine: current status and future prospects. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, vol. 67, pp. 290-298.
10. Choudhri S.H., Harris L, Butany J.W., Keystone J.S. Clofazimine induced cardiotoxicity - a case report. *Lepr. Rev.*, 1995, vol. 66, no. 1, pp. 63-68.
11. Dey T., Brigden G., Cox H., Shubber Z., Cooke G., Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2013, vol. 68, no. 2, pp. 284-293.
12. Diacon A.H., Dawson R., von Groote-Bidlingmaier F., Symons G., Venter A., Donald P.R. et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 8, pp. 943-953.
13. Dooley K.E., Obuku E.A., Durakovic N., Belitsky V., Mitnick C., Nuermberger E.L. Efficacy Subgroup, RESIST-TB. World Health Organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential? *J. Infect. Dis.*, 2012, vol. 207, pp. 1352-1358.
14. Driver E.R., Ryan G.J., Hoff D.R., Irwin S.M., Basaraba R.J., Kramnik I., Lenaerts A.J. Evaluation of a mouse model of necrotic granuloma formation using C3HeB/FeJ mice for testing of drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, no. 6, pp. 3181-3195.
15. Faouzi M., Starkus J., Penner R. State-dependent blocking mechanism of Kv1.3 channels by the antimycobacterial drug clofazimine. *Brit. J. Pharmacol.*, 2015, vol. 172, pp. 5161-5173.
16. Global Alliance for TB Drug Development. Evaluation of early bactericidal activity in pulmonary tuberculosis with clofazimine, TMC207, PA-824, pyrazinamide (NC-003); NCT01691534. 2013. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01691534>.
17. Gopal M., Padayatchi N., Metcalfe J.Z., O'Donnell M.R. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, vol. 17, no. 8, pp. 1001-1007.
18. Grosset J.H., Tyagi S., Almeida D.V., Converse P.J., Li S.-Y., Ammerman N.C., Bishai W.R., Enarson D., Trébuq A. Assessment of clofazimine activity in a second-line regimen for tuberculosis in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 188, pp. 608-612.
19. Hasenoehrl E.J., Wiggins T.J., Berney M. Bioenergetic inhibitors: antibiotic efficacy and mechanisms of action in *Mycobacterium tuberculosis*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2021, vol. 10, pp. 611-683.
20. Holdiness M.R. Clinical pharmacokinetics of clofazimine: a review. *Clin. Pharmacokinet.*, 1989, vol. 16, pp. 74-85.
21. Hwang T.J., Dotsenko S., Jafarov A., Weyer K., Falzon D., Lunte K. et al. Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies. *BMJ. Open.*, 2014, vol. 4, no. 1, pp. e004143.
22. Irwin S.M., Gruppo V., Brooks E., Gilliland J., Scherman M., Reichlen M.J. et al. Limited activity of clofazimine as a single drug in a mouse model of tuberculosis exhibiting caseous necrotic granulomas. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 7, pp. 4026-4034.
23. Jagannath C., Reddy M.V., Kailasam S., O'Sullivan J.F., Gangadharam P.R. Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against *Mycobacterium tuberculosis*: *in vitro*, intracellular, and *in vivo* studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, vol. 151, pp. 1083-1086.
24. Kaufmann S.H.E., Dorhoi A., Hotchkiss R.S., Bartschlag R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2018, vol. 17, pp. 35-56.
25. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode S.K. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 383-394.
26. Leistikow R.L., Morton R.A., Bartek I.L., Frimpong I., Wagner K., Voskuil M.I. The *Mycobacterium tuberculosis* DosR regulon assists in metabolic homeostasis

- and enables rapid recovery from nonrespiring dormancy // *J. Bacteriol.* - 2010. - Vol. 192. - P. 1662-1670.
27. Li G., Xu Z., Jiang Y., Liu H., Zhao Li-Li, Li M. et al. Synergistic activities of clofazimine with moxifloxacin or capreomycin against *Mycobacterium tuberculosis* in China // *Int. J. Antimicrob. Agents.* - 2019. - Vol. 54, № 5. - P. 642-646.
 28. Li S., Chan J. Y.-W., Li Y., Bardelang D., Zheng J., Yew W. W. et al. Complexation of clofazimine by macrocyclic cucurbit[7]uril reduced its cardiotoxicity without affecting the antimycobacterial efficacy // *Org. Biomol. Chem.* - 2016. - Vol. 14, № 31. - P. 7563-7569.
 29. Lu Y., Wang B., Zhao W., Zheng M., Li P., Fu L., Liang B. A study on the activity of clofazimine with antituberculous drugs against *Mycobacterium tuberculosis* // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* - 2010. - Vol. 33, № 9. - P. 675-678.
 30. Maartens G., Brill M. J. E., Pandie M., Svensson E. M. Pharmacokinetic interaction between bedaquiline and clofazimine in patients with drug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - Vol. 22, № 1. - P. 26-29.
 31. Mirnejad R., Asadi A., Khoshnood S., Mirzaei H., Heidary M., Fattorini L., Ghodousi A., Darban-Sarokhalil D. Clofazimine: A useful antibiotic for drug-resistant tuberculosis // *Biomed Pharmacother.* - 2018. - Vol. 105. - P. 1353-1359.
 32. Misra N., Padayatchi N., Naidoo P. Dose-related adverse events in South African patients prescribed clofazimine for drug-resistant tuberculosis // *S. Afr. Med. J.* 2019. - Vol. 110, № 1. - P. 32-37.
 33. Padayatchi N., Gopal M., Naidoo R., Werner L., Naidoo K., Master I., O'Donnell M. R. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2014. - Vol. 69, № 11. - P. 3103-3107.
 34. Pérez-Verdaguer M., Capera J., Serrano-Novillo C., Estadella I., Sastre D., Felipe A. The voltage-gated potassium channel Kv1.3 is a promising multitargeted therapeutic target against human pathologies // *Expert. Opin. Ther. Targets.* - 2016. - Vol. 20, № 5. - P. 577-591.
 35. Ren Y. R., Pan F., Parvez S., Fleig A., Chong C. R., Xu J. et al. Clofazimine inhibits human Kv1.3 potassium channel by perturbing calcium oscillation in T lymphocytes // *PLoS One.* - 2008. - Vol. 3. - P. e4009.
 36. Rodríguez G., Pinto R., López F., Gómez Y. Persistent type 2 lepra reaction (erythema nodosum) and clofazimine-induced lethal enteropathy // *Biomedica.* - 2009. - Vol. 29, № 1. - P. 18-24.
 37. Schaad-Lanyi Z., Dieterle W., Dubois J. P., Theobald W., Vischer W. Pharmacokinetics of clofazimine in healthy volunteers // *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* - 1987. - Vol. 55. - P. 9-15.
 38. Swanson R. V., Ammerman N. C., Ngcobo B., Adamson J., Moodley C., Dorasamy A. et al. Clofazimine contributes sustained antimicrobial activity after treatment cessation in a mouse model of tuberculosis chemotherapy // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2016. - Vol. 60, № 5. - P. 2864-2869.
 39. Tang S., Yao L., Hao X., Liu Y., Zeng L., Liu G. et al. Clofazimine for the treatment of multidrug resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China // *Clin. Infect. Dis.* - 2015. - Vol. 60, № 9. - P. 1361-1367.
 40. Trexel J., Yoon G. S., Keswani R. K., McHugh C., Yeomans L., Vitvitsky V. et al. Macrophage-mediated clofazimine sequestration is accompanied by a shift in host energy metabolism // *J. Pharm. Sci.* - 2017. - Vol. 106. - P. 1162-1174.
 41. Tyagi S., Ammerman N. C., Li S.-Y., Adamson J., Converse P. J., Swanson R. V., Almeida D. V., Grosset J. H. Clofazimine shortens the duration of the first-line treatment regimen for experimental chemotherapy of tuberculosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* - 2015. - Vol. 112. - P. 869-874.
 42. Van Deun, Maug A. K., Salim M. A., Das P. K., Sarker M. R., Daru P., Rieder H. L. Short, highly effective and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2010. - Vol. 182. - P. 684-692.
 43. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment ISBN 978-92-4-155052-9 © World Health Organization 2019.
 44. Williams K., Minkowski A., Amoabeng O., Peloquin C. A., Taylor D., Andries K., Wallis R. S., Mdluli K. E., Nuermberger E. L. Sterilizing activities of novel combinations lacking first-and second-line drugs in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2012. - Vol. 56, № 6. - P. 311-420.
 45. Working Group on New TB Drugs. Riminophenazines. <http://www.newtbdrugs.org/project.php>.
 46. Xu J., Wang B., Fu L., Zhu H., Guo S., Huang H. et al. *In vitro* and *in vivo* activities of the riminophenazine TBI-166 against *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63. - P. e02155-18.50.
- and enables rapid recovery from nonrespiring dormancy. *J. Bacteriol.*, 2010, vol. 192, pp. 1662-1670.
27. Li G., Xu Z., Jiang Y., Liu H., Zhao Li-Li, Li M. et al. Synergistic activities of clofazimine with moxifloxacin or capreomycin against *Mycobacterium tuberculosis* in China. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2019, vol. 54, no. 5, pp. 642-646.
 28. Li S., Chan J. Y.W., Li Y., Bardelang D., Zheng J., Yew W.W. et al. Complexation of clofazimine by macrocyclic cucurbit[7]uril reduced its cardiotoxicity without affecting the antimycobacterial efficacy. *Org. BioMed. Chem.*, 2016, vol. 14, no. 31, pp. 7563-7569.
 29. Lu Y., Wang B., Zhao W., Zheng M., Li P., Fu L., Liang B. A study on the activity of clofazimine with antituberculous drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2010, vol. 33, no. 9, pp. 675-678.
 30. Maartens G., Brill M.J.E., Pandie M., Svensson E. M. Pharmacokinetic interaction between bedaquiline and clofazimine in patients with drug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 26-29.
 31. Mirnejad R., Asadi A., Khoshnood S., Mirzaei H., Heidary M., Fattorini L., Ghodousi A., Darban-Sarokhalil D. Clofazimine: A useful antibiotic for drug-resistant tuberculosis. *Biomed Pharmacother.*, 2018, vol. 105, pp. 1353-1359.
 32. Misra N., Padayatchi N., Naidoo P. Dose-related adverse events in South African patients prescribed clofazimine for drug-resistant tuberculosis. *S. Afr. Med. J.*, 2019, vol. 110, no. 1, pp. 32-37.
 33. Padayatchi N., Gopal M., Naidoo R., Werner L., Naidoo K., Master I., O'Donnell M.R. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014, vol. 69, no. 11, pp. 3103-3107.
 34. Pérez-Verdaguer M., Capera J., Serrano-Novillo C., Estadella I., Sastre D., Felipe A. The voltage-gated potassium channel Kv1.3 is a promising multitargeted therapeutic target against human pathologies. *Expert. Opin. Ther. Targets*, 2016, vol. 20, no. 5, pp. 577-591.
 35. Ren Y.R., Pan F., Parvez S., Fleig A., Chong C.R., Xu J. et al. Clofazimine inhibits human Kv1.3 potassium channel by perturbing calcium oscillation in T lymphocytes. *PLoS One*, 2008, vol. 3, pp. e4009.
 36. Rodríguez G., Pinto R., López F., Gómez Y. Persistent type 2 lepra reaction (erythema nodosum) and clofazimine-induced lethal enteropathy. *Biomedica*, 2009, vol. 29, no. 1, pp. 18-24.
 37. Schaad-Lanyi Z., Dieterle W., Dubois J. P., Theobald W., Vischer W. Pharmacokinetics of clofazimine in healthy volunteers. *Int. J. Lepr. Other Mycobacter. Dis.*, 1987, vol. 55, pp. 9-15.
 38. Swanson R.V., Ammerman N.C., Ngcobo B., Adamson J., Moodley C., Dorasamy A. et al. Clofazimine contributes sustained antimicrobial activity after treatment cessation in a mouse model of tuberculosis chemotherapy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 5, pp. 2864-2869.
 39. Tang S., Yao L., Hao X., Liu Y., Zeng L., Liu G. et al. Clofazimine for the treatment of multidrug resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 60, no. 9, pp. 1361-1367.
 40. Trexel J., Yoon G.S., Keswani R.K., McHugh C., Yeomans L., Vitvitsky V. et al. Macrophage-mediated clofazimine sequestration is accompanied by a shift in host energy metabolism. *J. Pharm. Sci.*, 2017, vol. 106, pp. 1162-1174.
 41. Tyagi S., Ammerman N. C., Li S.-Y., Adamson J., Converse P.J., Swanson R.V., Almeida D.V., Grosset J.H. Clofazimine shortens the duration of the first-line treatment regimen for experimental chemotherapy of tuberculosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2015, vol. 112, pp. 869-874.
 42. Van Deun, Maug A.K., Salim M.A., Das P.K., Sarker M.R., Daru P., Rieder H.L. Short, highly effective and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, pp. 684-692.
 43. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment ISBN 978-92-4-155052-9 © World Health Organization 2019.
 44. Williams K., Minkowski A., Amoabeng O., Peloquin C.A., Taylor D., Andries K., Wallis R.S., Mdluli K.E., Nuermberger E.L. Sterilizing activities of novel combinations lacking first-and second-line drugs in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, no. 6, pp. 311-420.
 45. Working Group on New TB Drugs. Riminophenazines. <http://www.newtbdrugs.org/project.php>.
 46. Xu J., Wang B., Fu L., Zhu H., Guo S., Huang H. et al. *In vitro* and *in vivo* activities of the riminophenazine TBI-166 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, - P. e02155-18.50.

47. Yano T., Kassovska-Bratinova S., Teh J. S., Winkler J., Sullivan K., Isaacs A. et al. Reduction of clofazimine by mycobacterial type 2 NADH:quinone oxidoreductase: a pathway for the generation of bactericidal levels of reactive oxygen species // *J. Biol. Chem.* - 2011. - Vol. 286. - P. 10276-10287.
47. Yano T., Kassovska-Bratinova S., Teh J. S., Winkler J., Sullivan K., Isaacs A. et al. Reduction of clofazimine by mycobacterial type 2 NADH:quinone oxidoreductase: a pathway for the generation of bactericidal levels of reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, pp. 10276-10287.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2.

Можокина Галина Николаевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики
туберкулезной инфекции.
Тел.: + 7 (495) 688-41-85.
E-mail: mojokina@mail.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной работе.
Тел.: + 7 (495) 681-07-46.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Поступила 15.11.2020

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory
of Immunopathology and Immunodiagnosics of Tuberculosis
Infection.
Phone: + 7 (495) 688-41-85.
Email: mojokina@mail.ru

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Phone: + 7 (495) 681-07-46.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Submitted as of 15.11.2020