

PREGLED ZDRAVILNIH UČINKOVIN ZA ZDRAVLJENJE TUBERKULOZE

OVERVIEW OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS FOR THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

AVTORJI / AUTHORS:

asist-razisk. Nina Gradišek, mag. farm.

izr. prof. dr. Stane Pajk, mag. farm.

izr. prof. dr. Martina Hrast Rambaher, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: martina.hrast-rambaher@ffa.uni-lj.si



1 UVOD

Naraščajoča odpornost bakterij proti kemoterapevtikom predstavlja vedno večji svetovni zdravstveni problem in se vse pogosteje pojavlja tudi pri boleznih, ki smo jih nekoč z

POVZETEK

Tuberkuloza, ki jo povzroča mikobakterija *Mycobacterium tuberculosis*, ostaja vodilni vzrok smrti zaradi nalezljivih bolezni kljub številnim protituberkuloznim učinkovinam, ki so danes na trgu. Pojav večkratno odpornih in izredno odpornih sevov je močno zmanjšal učinkovitost standardnih režimov zdravljenja prvega izbora, ki temeljijo na izoniazidu, rifampicinu, pirazinamidu in etambutolu. V tem preglednem članku so povzeti mehanizmi delovanja obstoječih in novih protituberkuloznih zdravilnih učinkovin ter poudarjen pomen razvoja odpornosti in potrebe po novih terapijah. Nove učinkovine – bedakilin, delamanid in pretomanid – predstavljajo pomemben napredek, saj z novimi mehanizmi delovanja ciljajo energijski metabolizem in delujejo komplementarno že obstoječi terapiji, hkrati pa s ciljanjem novih tarč še dodatno vplivajo na sintezo mikobakterijske celične stene. Kljub temu se že pojavljajo primeri odpornosti, kar poudarja nujnost ustrezne kombinirane terapije, spremljanja bolnikov in nadaljnega razvoja učinkovin. Kljub navedenim izzivom trenutne raziskave ponujajo nove možnosti za krajše zdravljenje, boljše izide in približevanje ciljem Svetovne zdravstvene organizacije glede zmanjševanja incidence in števila smrtnih izidov.

KLJUČNE BESEDE:

Mycobacterium tuberculosis, novi antibiotiki, odpornost na antibiotike, tuberkuloza

ABSTRACT

Tuberculosis, caused by mycobacteria *Mycobacterium tuberculosis*, remains the world's leading cause of death from infectious disease despite the availability of effective chemotherapy. The emergence and spread of multidrug-resistant and extensively drug-resistant strains have severely compromised the efficacy of conventional first-line regimens based on isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol. This review summarizes the mechanisms of action of current and newly approved anti-tuberculosis agents highlighting the evolution of resistance and the urgent need for novel therapeutic options. Newly introduced agents – bedaquiline, delamanid and pretomanid – represent significant progress. They target energy metabolism with new

mechanisms of action and act complementary to existing therapies, while also targeting new targets to further affect mycobacterial cell wall synthesis. However, emerging resistance to these novel compounds underscores the necessity for optimized combination regimens, adherence monitoring, and continuous drug development. Despite these challenges, current research offers promising strategies to shorten treatment duration, improve outcomes, and move closer to the goals of World Health Organization for reducing incidence and mortality rates.

KEY WORDS:

antibiotic resistance, *M. tuberculosis*, new antibiotics, tuberculosis

zdravili v določenih delih sveta že uspeli obvladati (1, 2). Najbolj opazna med temi je tuberkuloza, ki jo povzroča mikobakterija *Mycobacterium tuberculosis* in s katero je po poročanju Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) okužena približno četrtina svetovnega prebivalstva. Samo v letu 2023 so namreč zabeležili 10,8 milijonov novih primerov, s čimer je prehitela celo covid-19 in postala najpogostejši vzrok smrti zaradi okužbe na svetu. Letno zaradi nje namreč umre približno 1,25 milijona ljudi, najbolj pa so ogroženi bolniki z oslabljenim imunskim sistemom, zaradi česar je med umrlimi velik del okuženih z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV) (3).

2 INCIDENCA TUBERKULOZE IN POJAV ODPORNOSTI

Tuberkuloza je izjemno nalezljiva bolezen, zato je za njeno obvladovanje zelo pomembno, da pri vsaki potrjeni okužbi poskušamo izslediti njen vir in hkrati obvestimo ljudi, s katerimi je bil okuženi v stiku, saj jih tako lahko testiramo in ob morebitni potrditvi okužbe ustavimo njeno nadaljnje širjenje. Poznamo namreč tako aktivno kot latentno obliko okužbe, pri čemer slednja nima simptomov in ni nalezljiva. Le približno 5–10 % okuženih razvije aktivno obliko bolezni. Latentna oblika se v aktivno še zlasti v primeru oslabljenega imunskega sistema najpogosteje razvije v dveh letih od okužbe. Da bi ta razvoj preprečili, obstajajo različne preventivne terapije, ki trajajo od enega do šestih mesecev in zajemajo zdravilne učinkovine prvega izbora, tako samo-

stojno kot v kombinaciji. Preventivna terapija je namenjena ljudem z latentno okužbo ter ljudem, pri katerih okužbe še niso zaznali, a so bili potrjeno v bližnjem stiku z bolnikom z aktivno okužbo (4–6).

V svetu je najvišja incidenca tuberkuloze v Severovzhodni Aziji in Afriki, in sicer pretežno v osmih državah (Indija, Indonezija, Pakistan, Filipini, Bangladeš, Kitajska, Nigerija in Demokratična republika Kongo), v katerih se po poročilih SZO iz leta 2024 letno pojavita kar dve tretjini vseh novih okužb. V Evropi je incidenca vsaj desetkrat, v Sloveniji pa skoraj stokrat manjša kot v navedenih državah. V Sloveniji smo tako v letu 2025 zabeležili 60 novih primerov, kar je 2,8 primera na 100.000 prebivalcev (7, 8).

V večjem delu Evrope smo tuberkulozo dolga leta obvladali do te mere, da so države ukinile obvezno cepljenje novorojenčkov – v Sloveniji smo ga ukinili leta 2005. To pa ne velja v Vzhodni Evropi, kjer velik delež okužb predstavljajo odporne oblike tuberkuloze, ki se v zadnjih letih zaradi vojne v Ukrajini pospešeno širijo tudi izven njenih meja (9, 10). Letno po vsem svetu poročajo o kar 400.000 primerih odpornih oblik tuberkuloze, kar zahteva zelo dolgotrajno zdravljenje, ki pogosto ni uspešno. Odporne oblike tuberkuloze predstavljajo veliko finančno breme za zdravstvene sisteme in so odgovorne za tretjino vseh smrti zaradi bakterijskih okužb letno, kar jasno kaže potrebo po novih zdravilih (11).

Uveljavljen režim zdravljenja tuberkuloze, ki je občutljiva na zdravila prve linije, je sestavljen iz kombinacije štirih zdravilnih

KLJUČNI POUDARKI

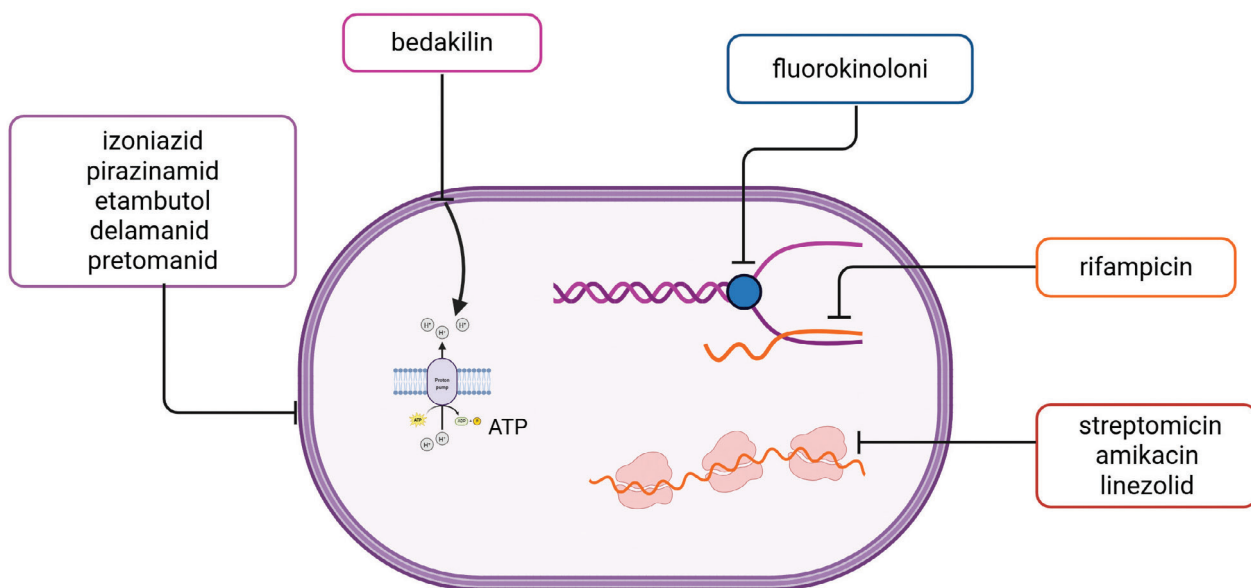
- Tuberkuloza ostaja vodilni vzrok smrti zaradi nalezljivih bolezni, tudi zaradi hitrega širjenja večkratno in izredno odpornih sevov.
- Prvo linijo zdravljenja predstavljajo izoniazid, rifampicin, pirazinamid in etambutol, ki ciljajo predvsem sintezo celične stene, presnovo energije in sintezo proteinov; njihovo delovanje pa vse bolj omejuje naraščajoča odpornost.
- Nove učinkovine – bedakilin, delamanid in pretomanid – ciljajo energijski metabolizem in nove tarče v *M. tuberculosis*, a se kljub temu že pojavljajo primeri odpornosti.
- V kliničnih preskušanjih je več kot 20 novih učinkovin in novih kombinacij učinkovin, ki obetajo krajše terapije, boljšo učinkovitost in korak bližje ciljem Svetovne zdravstvene organizacije glede zmanjševanja incidence in smrtnosti.



učinkovin, ki so jih odkrili že v 50-ih in 60-ih letih prejšnjega stoletja. Osnovno zdravljenje z antibiotiki prvega izbora običajno traja najmanj šest mesecev. Začne se z dvomesečnim intenzivnim obdobjem, v katerem pacienti prejemajo izoniazid, rifampicin, pirazinamid in etambutol, in se nadaljuje z vsaj štirimi meseci jemanja kombinacije dveh antibiotikov, navadno izoniazida in rifampicina, če izolat *in vitro* pokaže občutljivost bakterij na ti dve učinkovini (12). Uveljavljen režim zdravljenja temelji na standardih Evropske unije pri obravnavi tuberkuloze, ki so bili nazadnje posodobljeni leta 2017, in na združenih smernicah SZO za zdravljenje tuberkuloze. Oba dokumenta obravnavata celoten proces diagnoze in zdravljenja kot tudi ukrepanje v primeru pridruženih bolezni (13, 14). Prav dolgotrajno zdravljenje, tako v primeru aktivne kot latentne oblike bolezni, predstavlja dodaten problem z vidika sodelovanja pacientov pri zdravljenju, saj ti pogosto ne dokončajo predpisanega režima jemanja zdravil. Delež pacientov, ki uspešno zaključijo zdravljenje, je okoli 85 % pri aktivni okužbi in od 20–70 % pri latentni okužbi (12). To privede do nepopolnega zdravljenja okužbe, ki se nato ponovno pojavi, hkrati pa se ob tem razvija odpornost bakterij proti antibiotikom. Zaradi vse pogostejšega pojava odpornosti se danes pred začetkom zdravljenja vedno izvede test odpornosti kliničnega izolata mikobakterije (spu-

tum) proti posameznemu antibiotiku in se glede na rezultate testov zdravljenje prilagodi. Poznamo namreč večkratno odporno (angl. *multiple drug-resistant tuberculosis*, MDR-TB) kot tudi izredno odporno obliko (angl. *extensively drug-resistant tuberculosis*, XDR-TB) tuberkuloze, zabeležili pa so tudi že primere povsem odporne oblike (angl. *totally drug-resistant tuberculosis*, TDR-TB). Oblika MDR-TB je odporna najmanj proti izoniazidu in rifampicinu, XDR-TB je dodatno odporna še proti fluorokinolonom in pa vsaj še eni učinkovini druge izbire (14–16), pojav TDR-TB pa pomeni odpornost proti vsem učinkovinom, ki se uporabljajo za zdravljenje te bolezni (preglednica 1) (17).

Bakterijska odpornost je močno spodbudila razvoj novih učinkovin. Trenutne možnosti zdravljenja namreč v najboljšem primeru trajajo 9–11 mesecev, lahko pa tudi več let. Kljub navedenim dejstvom je trajalo kar 40 let, da so na trg prišle nove zdravile učinkovine za zdravljenje tuberkuloze (12). To so pretomanid, bedakilin in delamanid, ki se uporabljajo le kot dodatna komponenta kompleksnih in dolgotrajnih režimov zdravljenja, s katerimi poskušamo delovati na oblike MDR-TB in XDR-TB (slika 1) (14, 18). Kljub njihovem odkritju smernice kot standardni pristop pri oblikah MDR-TB in XDR-TB še vedno priporočajo vsaj 20-mesečno zdravljenje s kombinacijo eksperimentalno



Slika 1: Shematičen prikaz mehanizma delovanja nekaterih protituberkuloznih kemoterapevtikov. ATP – adenozin trifosfat. Ustvarjeno s programom Biorender. Gradišek N. (2026) <https://BioRender.com/ya768r7> (13, 19–35).

Figure 1: Schematic illustration of the mechanisms of action of selected antituberculous agents. ATP – adenosine triphosphate. Created in Biorender. Gradišek N. (2026) <https://BioRender.com/ya768r7> (13, 19–35).

Preglednica 1: Pregled protituberkuloznih zdravilnih učinkovin, razdeljenih v skupine glede na izbor, z označenimi učinkovinami, na katere sta odporni obliki MDR-TB in XDR-TB (13, 19–35).

Table 1: Overview of antituberculous drugs grouped by treatment category, with highlighted resistance to MDR-TB and XDR-TB (13, 19–35).

	Zdravilna učinkovina	Mehanizem delovanja
Zdravilne učinkovine prvega izbora	izoniazid*	zaviranje sinteze mikolnih kislin, ki tvorijo celično steno (zaviranje encima InhA)
	rifampicin*	zaviranje sinteze proteinov (zaviranje od DNA-odvisne polimeraze RNA)
	pirazinamid	različni mehanizmi delovanja; zaviranje sinteze proteinov, zniževanje nivoja ATP in pH
	etambutol	zaviranje sinteze arabinogalaktana, ključnega gradnika celične stene (zaviranje arabinozil transferaz)
Zdravilne učinkovine drugega izbora	fluorokinoloni**	zaviranje podvajanja DNA (zaviranje DNA-giraze)
	linezolid	zaviranje sinteze proteinov (zaviranje tvorbe kompleksa 70S in translacijo)
	klofazimin	vpliv na dihalno verigo in tvorba reaktivnih kisikovih zvrsti
	streptomycin (inj.)**	zaviranje sinteze proteinov (vezava na podenoto ribosoma 30S)
	amikacin (inj.)**	zaviranje sinteze proteinov (vezava na podenoto ribosoma 30S)
Dopolnilne protituberkulozne učinkovine	bedakilin	zaviranje ATP-sintaze
	delamanid	zaviranje sinteze mikolnih kislin in dodaten vpliv na integriteto celične membrane
	pretomanid	zaviranje sinteze mikolnih kislin in dodaten vpliv na celično membrano

*MDR-TB – večkratno odporna oblika tuberkuloze; **XDR-TB – izredno odporna oblika tuberkuloze; ATP – adenozin trifosfat; InhA – reduktaza enoil acilnega prenašalnega proteina.

izbranih petih protituberkuloznih učinkovin, na katere so izolirane bakterije občutljive (13).

3 UVELJAVLJENA TERAPIJA IN MEHANIZMI DELOVANJA

Kemoterapevtiki, ki jih uporabljamo za zdravljenje tuberkuloze, delujejo na različne tarče (slika 1), pri čemer jih naj-

več cilja mikobakterijsko celično steno oziroma sintezne poti njenih komponent. Kar tri od štirih učinkovin prvega izbora tako vplivajo na integriteto celične stene, prav tako pa jo ciljata tudi dve izmed novih učinkovin (preglednica 1) (13, 19–35). Encim reduktaza enoil acilnega prenašalnega proteina (InhA) je uveljavljena tarča za zdravljenje tuberkuloze. Encim InhA sodeluje pri sintezi maščobnih kislin, ki jih mikobakterije potrebujejo za tvorbo celične stene. Zaviranje tega procesa privede do morfoloških sprememb v bakterijski celici in posledično njene smrti ob porušenju integritete

Preglednica 2: Pregled novih protituberkuloznih učinkovin v kliničnih preskušanjih v letu 2025 . Povzeto po (37)
Table 2: Overview of new antituberculous agents in clinical trials in 2025. Adapted from (37).

Mehanizem delovanja	Učinkovina	Faza kliničnega preskušanja
Zaviranje mikobakterijske ATP-sintaze	sudapiridin	3
Zaviralno delovanje na dihalno verigo; analog bedakilina	TBAJ-876	2
Zaviralno delovanje na dihalno verigo	telakebek	2
Zaviranje DprE1 (sinteza celične stene)	BTZ-043	2
Zaviralec DprE1 (sinteza celične stene)	kvabodepistat	2
Zaviralec DprE1 (sinteza celične stene)	TBA-7371	2
Zaviralec DprE1 (sinteza celične stene)	makozinon	1/2
Zaviranje sinteze proteinov	sutezolid	2/3
Zaviranje sinteze proteinov	delpazolid	2
Zaviranje sinteze proteinov	TBI-223	2
Zaviralec LeuRs (zaviralec sinteze proteinov)	genfeborol, GSK3036656	2
Zaviralno delovanje na mikolne kisline (komponente celične stene)	SQ109	2
Analog klofazimina	pirafizimin	2
Triciklični β-laktam (zaviranje transpeptidaze)	sanfetrinem cileksetil	2
Zaviralno delovanje na dihalno verigo; analog bedakilina	TBAJ-587	1
Zaviranje sinteze proteinov	TBD09	1
Zaviranje razgradnje mikobakterijskega holesterola	GSK2556286	1
Zaviranje mikobakterijskega holesterola	TBD11	1
Inaktivacija TetR-podobnega represorja EthR2; ojača delovanje etionamida	alpipektir * etionamid	2
Zaviranje PDE4 – imunskega odziva gostitelja	dovramilast*	2

*primer netradicionalnih protituberkuloznih učinkovin; ATP – adenzin trifosfat; PDE4 – fosfodiesteraza-4; DprE1 – dekaprenilfosforil-β-D-riboza 2'-epimeraza; LeuRs – levcil-tRNA sintetaza; TetR – transkripcijski represor odpornosti proti tetraciklinu; EthR2 – transkripcijski represor iz družine TetR, ki uravnava odpornost proti etionamidu.

membrane. Indirektni zaviralec InhA, **izoniazid**, ki je še danes del kombinacije učinkovin prvega izbora, je v uporabi že od leta 1952. Ob odkritju je predstavljal velik preboj kot najmočnejši kemoterapevtik za tuberkulozo na tržišču, ki je bil hkrati tudi cenovno dostopen in varen. Isoniazid je predzdravilo, ki se v organizmu aktivira in tvori adukt z nikotinamid adenin dinukleotidom (NAD⁺), ki nato zavira InhA. Prav stopnja aktivacije je glavni razlog za razvoj odpornosti, saj je genetski zapis za enega od encimov, udeleženih pri aktivaciji izoniazida – oksidaza-peroksidaza KatG, močno podvržen mutacijam, ki zmanjšajo delež pretvorbe izoniazida v aktiven adukt in s tem njegovo zaviralno delovanje. Ker je sam InhA manj nagnjen k spremembam, direktni zaviralci tega encima predstavljajo možno rešitev, s katero bi zaobšli odpornost proti izoniazidu in ohranili baktericidno delovanje na *M. tuberculosis* (19–21). Isoniazid se uporablja tako samostojno za preventivno zdravljenje latentne okužbe, kot v kombinaciji z ostalimi kemoterapevtiki prvega izbora za zdravljenje aktivne okužbe v primeru občutljivih oblik tuberkuloze (4–6).

Druga učinkovina prvega izbora je **rifampicin**, ki se podobno kot izoniazid uporablja samostojno za preventivno zdravljenje latentne okužbe. V primeru aktivnih okužb pa je nujna uporaba v kombinaciji, saj se ob samostojni uporabi odpornost proti rifampicinu razvije hitreje kot proti drugim učinkovinam. Za razliko od izoniazida, katerega delovanje je omejeno na mikobakterije, je rifampicin bolj širokospektralen in deluje tudi na druge bakterijske vrste. Oba sta tudi na Seznamu esencialnih zdravil SZO in na Seznamu esencialnih zdravil za uporabo v humani medicini pri Javni agenciji Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Rifampicin zavira od DNA odvisno RNA-polimerazo in posledično sintezo bakterijskih proteinov. Poznamo tri načine razvoja odpornosti na rifampicin, vsi pa so bili identificirani tudi pri *M. tuberculosis*. Lahko pride do strukturnih sprememb v vezavnem mestu tarče, ADP-ribozilacije rifampicina ali do povečanega delovanja izlivnih črpalk. Razen ADP-ribozilacije, o kateri do zdaj poročajo zgolj pri mikobakterijah, sta ostala mehanizma razvoja odpornosti prisotna tudi pri drugih bakterijah, na katere deluje rifampicin (22, 23).

Tretji antibiotik prvega izbora, odkrit leta 1952, je **pirazinamid**. Je edini antibiotik prvega izbora, ki deluje tudi na bakterije, ki niso v fazi replikacije in je nepogrešljiva komponenta režimov zdravljenja na zdravila občutljive oblike tuberkuloze. Selektivno deluje le na *M. tuberculosis*. Pirazinamid je predzdravilo, ki se v telesu pretvori do aktivne pirazinojske kisline. Ta je aktivna samo v kislem mediju in neaktivna v nevtralnih pogojih, kar omogoča selektivno de-

lovanje v kisli notranjosti makrofagov. Samo protonirana pirazinojska kislina namreč lahko prehaja bakterijsko celično steno in se tam ob deprotonaciji akumulira. Ker kislost okolja upada z zmanjšanjem vnetja, se hkrati z napredkom zdravljenja zmanjšuje tudi baktericidnost pirazinamida. To pojasni, zakaj se ga uporablja zgolj v prvi fazi zdravljenja in v kombinaciji z drugimi antibiotiki prvega reda. Pirazinamid deluje prek različnih mehanizmov: vpliva na membranski potencial in posledično na nivo adenosin trifosfata (ATP), niža pH v bakterijah, ustavlja *trans*-translacijo na ribosomih in zelo verjetno vpliva na sintezo pot koencima A, ki ima med drugim pomembno vlogo v sintezi maščobnih kislin, ki tvorijo celično steno. Zaradi vpliva na nivo ATP, je še posebej učinkovit v kombinaciji z drugimi učinkovinami, ki prav tako znižujejo nivo ATP (24).

Zadnjo učinkovino prvega izbora predstavlja **etambutol**, ki ga prav tako poznamo že več kot 60 let. Uporablja se v kombinaciji z ostalimi antibiotiki prvega izbora, in je tudi del terapije netuberkuloznih mikobakterijskih okužb. Etambutol je bakteriostatik, ki vpliva na sintezo arabinogalaktana, ki skupaj z mikolnimi kislinami in peptidoglikanom predstavlja ključno komponento celične stene. Mehanizem delovanja naj bi bil posledica zaviranja arabinozil transferaz in sinergističnega delovanja z izoniazidom (25).

Kot kemoterapevtiki druge linije se že več desetletij uporabljajo **fluorokinoloni**, kot sta moksifloksacin in levofloksacin. Gre za širokospektralne protibakterijske učinkovine, ki ciljajo bakterijsko DNA-girazo in s tem vplivajo na podvajanje DNA. Kljub selektivnemu delovanju na bakterijske celice, pa je njihova pretirana uporaba zaradi mutacij privedla do strukturnih sprememb v vezavnem mestu encima, kar povzroči odpornost proti tej skupini učinkovin (26, 27).

Linezolid je prav tako širokospektralen kemoterapevtik in predstavlja primer prenamembe zdravilne učinkovine, saj je bil ta antibiotik prvotno namenjen kot rezervni antibiotik za zdravljenje okužb z grampozitivnimi bakterijami. Linezolid zavira sintezo bakterijskih proteinov prek vezave na podenoto ribosoma 50S, s čimer prepreči tvorbo iniciacijskega kompleksa 70S in s tem translacijo. Poleg samega delovanja na bakterije ima tudi močno neselektivno zaviralno delovanje na monoamin oksidazo, kar lahko privede do številnih neželenih učinkov (28–30).

Naslednja učinkovina druge linije je baktericidni **klofazimin**, ki so ga prav tako odkrili v petdesetih letih prejšnjega stoletja, hkrati pa predstavlja še en primer prenamembe učinkovin. Na začetku, ko je bil namenjen zdravljenju tuberkuloze, so ga zaradi učinkovitosti ostalih antibiotikov (izoniazida in kasneje rifampicina ter etambutola) začeli uporabljati za zdravljenje gobavosti. Šele kasneje so ga

ponovno uvedli v zdravljenje tuberkuloze, saj je izkazoval učinkovitost na MDR-TB. Danes ga prav tako raziskujejo z vidika protirakavega delovanja. Čeprav so nekoč mislili, da se veže na DNA, se današnje razlage bolj nagibajo k temu, da zaradi lipofilnosti vpliva neposredno na fosfolipidno membrano in dihalno verigo, hkrati pa se ob njegovem metabolizmu v celici sproščajo reaktivne kisikove zvrsti, ki membrano dodatno poškodujejo. Ker pa med neželene učinke spada tudi reverzibilna obarvanost kože, je sodelovanje bolnikov pri zdravljenju s tem antibiotikom zelo slabo (30–32).

Zadnji sklop antibiotikov za zdravljenje MDR-TB predstavljajo tako imenovana Zdravila za injiciranje druge izbire. V ta sklop spadata tudi antibiotika **streptomycin** in **amikacin**, odpornost nanju pa zaznamuje prehod MDR-TB v XDR-TB. Tako streptomycin kot amikacin sta baktericidna aminoglikozidna antibiotika, ki se vežeta na podenoto ribosoma 30S in s tem preprečita tvorbo iniciacijskega kompleksa in nadaljnjo sintezo bakterijskih proteinov. Oba se uporabljata kot dopolnilno zdravljenje pri MDR-TB, njuno uporabo pa močno omejujeta nefrotoksičnost in ototoksičnost, zaradi katerih je treba bolnike tekom terapije skrbno spremljati (33, 34).

4 NOVE UČINKOVINE

Uveljavljena terapija s porastom odpornosti ni več zadoščala za obvladovanje bolezni, kar je spodbudilo odkrivanje novih protimikrobnih učinkovin. Kljub številnim raziskavam je minilo kar 40 let do odkritja prve nove učinkovine, razvite posebej za tuberkulozo, ki je izkazovala nov mehanizem delovanja (12).

Prvo od učinkovin z alternativnim delovanjem predstavlja **bedakilin**, ki je prvi predstavnik novega strukturnega razreda, diarilkinolinonov. Bedakilin cilja v terapevtske namene predhodno neizkoriščen metabolni proces v mikobakterijski celici, in sicer pridobivanje energije, saj se selektivno veže na ATP-sintazo in zavira delovanje protonske črpalke. Učinkovina je dobila dovoljenje za promet leta 2012, ko jo je Ameriška uprava za hrano in zdravila (FDA) odobrila za zdravljenje MDR-TB v kombinaciji z drugimi učinkovinami, danes pa predstavlja ključno komponento režimov za zdravljenje MDR-TB in tudi XDR-TB. Kljub uspehom, ki jih je bedakilin dosegel v kliničnem preskušanju in kasneje v klinični rabi, pa se tudi pri bedakilinu vse hitreje pojavlja

težava odpornosti zaradi mutacij, ki privedejo do strukturnih sprememb v vezavnem mestu encima in povečanega izražanja izlivnih črpalk, dodatno pa je potrebno tudi skrbno spremljanje pacientov, saj je med neželenimi učinki tudi podaljšanje intervala QT (12, 18, 30).

Naslednji predstavnik novih učinkovin na trgu je **delamanid**, ki ga je leta 2014 odobrila Evropska agencija za zdravila (EMA). Delamanid spada v nov strukturni razred nitroimidazooksozazolov in je predzdravilo, ki deluje tudi na bakterijske celice, ki niso v fazi delitve. Delamanid zavira sintezo mikolnih kislin in vpliva na celično dihanje, pri čemer sam mehanizem še ni povsem pojasnjen. K baktericidnemu delovanju dodatno pripomore tvorba reaktivnih dušikovih zvrsti, ki se tvorijo ob njegovem metabolizmu. Ker je bil do sedaj v klinični rabi v primeru MDR-TB uporabljen le v redkih primerih, še ni dovolj podatkov, da bi povsem razumeli njegovo delovanje in razvoj odpornosti, ki se lahko zaradi večtarčnega mehanizma delovanja izrazi na različne načine, najpogostejše pri encimih, potrebnih za aktivacijo (18, 30). Najnovejša protituberkulozna učinkovina na trgu je **pretomanid**, ki ga je FDA odobrila leta 2019, EMA pa eno leto kasneje. Gre za nitroimidazooksozazol, ki deluje tudi na bakterije, ki niso v fazi podvojevanja. To je povezano z metabolizmom učinkovine in tvorbo reaktivnih dušikovih zvrsti. Sam pretomanid tako kot delamanid zavira tudi sintezo mikolnih kislin in s tem vpliva na integriteto celične stene. Pretomanid dodatno predstavlja odlično alternativo dolгим režimom zdravljenja MDR-TB, saj je v kliničnih preskušanjih izkazoval bistveno krajši čas zdravljenja ob sočasnem jemanju bedakilina, linezolida in moksifloksacina, prav tako je bil uspešen v kombinaciji z bedakilinom in linezolidom. Kljub omenjeni učinkovitosti so že zabeležili pojav bakterijske odpornosti, ki je povezana z mutacijo petih genov, prav tako so opazili odpornost v bakterijah, odpornih na delamanid (30, 35, 36).

V 2025 je bilo v procesu kliničnih preskušanj kar 20 novih učinkovin za zdravljenje tuberkuloze, pri čemer je bila ena v tretji, petnajst v drugi in štiri v prvi fazi kliničnega preskušanja (preglednica 2). Osemnajst spojin s seznama predstavljajo različne protimikrobne učinkovine, dve spojini pa delujeta nekoliko drugače; 1) alipibektir je predstavljen kot podporna učinkovina etionamidu za zdravljenje MDR-TB, 2) dovramilast pa cilja naš imunski sistem in zavira vnetni odziv. Med novimi antibiotičnimi spojinami je največ takih, ki delujejo na celično steno, pri čemer ciljajo nove tarče, ki so udeležene v sintezo arabinogalaktana in transport mikolnih kislin do celične stene. Hkrati je v testiranju več zaviralcev sinteze bakterijskih proteinov in spojin z delovanjem na dihalno verigo, med njimi tudi analog bedakilina. Pri tu-

berkulozi poleg kliničnih preskušanj novih učinkovin raziskujejo tudi nove kombinacije učinkovin ter stremijo predvsem k skrajšanju režimov zdravljenja. V letu 2024 je tako potekalo več študij učinkovitosti in varnosti skrajšanih režimov zdravljenja, dodatno je v kliničnem preskušanju tudi petnajst novih cepiv (7, 37).

5 SKLEP

Novoodkrite protibakterijske učinkovine predstavljajo pomemben korak v boju proti odpornim oblikam *M. tuberculosis*, a žal niso brez neželenih učinkov, kar predstavlja dodaten izziv z vidika sodelovanja bolnikov pri zdravljenju. V ta namen trenutne raziskave potekajo predvsem v smer skrajšanja terapij, v kliničnih preskušanjih pa niso le nove učinkovine, ampak tudi novi, krajši terapevtski režimi. Hkrati se pojavljajo primeri odpornosti proti novim učinkovinom, zaradi česar je ključna previdnost pri predpisovanju le-teh in spremljanju poteka zdravljenja (38). Kljub pojavi odpornosti, s katero se danes srečujemo in predstavlja glavni problem v razvitih državah, pa je tuberkuloza v večini primerov s pravim pristopom vseeno ozdravljiva. Po drugi strani se slabše razvite države, kjer je incidenca tuberkuloze največja, spopadajo z omejenim dostopom do protituberkuloznih učinkovin, kar onemogoča obvladovanje bolezni. Čeprav si SZO prizadeva, da bi do leta 2030 zmanjšali število novih primerov za 80 % in smrtne izide za 90 %, je ta cilj trenutno kljub napredku v razvoju novih zdravilnih učinkovin še daleč, bolezen pa bo zelo težko izkoreniniti, dokler vsem ne omogočimo dostopa do zdravil (7, 39, 40).

6 LITERATURA

1. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, et al. Antimicrobial resistance: a growing serious threat for global public health. *Healthcare* 2023; 11(13):1946.
2. World Health Organization. Antimicrobial resistance. [Internet]. Geneva: WHO; [citirano 23. oktober 2025]. Dostopano na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. 1st ed. Geneva: WHO; 2023 [citirano 22. oktober 2025]. Dostopano na: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.
4. Molhave M, Wejse C. Historical review of studies on the effect of treating latent tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2020; 92(Suppl 1):S31-S36.
5. Huaman MA, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Clin Chest Med.* 2019; 40(4):839-848.
6. World Health Organization. Identifying populations for TB preventive treatment | TB Knowledge Sharing. [Internet]. Geneva: WHO; [citirano 23. oktober 2025]. Dostopano na: <https://tbksp.who.int/en/node/1990>
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. 1st ed. Geneva: WHO; 2024 [citirano 23. oktober 2025]. Dostopano na: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>.
8. National Institute of Public Health (Slovenia). Aktualni podatki o tuberkulozi v Sloveniji [Internet]. 2025 Sep 30 [citirano 23. oktober 2025]. Dostopano na: <https://niz.si>
9. National Institute of Public Health (Slovenia). Tuberkuloza | CEPLJENJE.info [Internet]. [citirano 23. oktober 2025]. Dostopano na: <https://www.cepljenje.info/tuberkuloza>
10. Dahl V, Migliori GB, Lange C, Wejse C. War in Ukraine: an immense threat to the fight against tuberculosis. *Eur Respir J.* 2022; 59(4):2200123.
11. TB Alliance. Antimicrobial resistance [Internet]. [citirano 23. oktober 2025]. Dostopano na: <https://www.tballiance.org/antimicrobial-resistance>
12. van Heeswijk RPG, Dannemann B, Hoetelmans RMW. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(9):2310-2318.
13. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN 978-92-4-010724-3
14. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5(9):a017863.
15. MedicineNet. What is the difference between multidrug-resistant TB (MDR-TB) and extensively drug-resistant TB (XDR-TB)? [Internet]. [citirano 23. oktober 2025]. Dostopano na: https://www.medicinenet.com/multidrug-resistant_vs_extensively_drug-resistant_tb/article.htm
16. European Centre for Disease Prevention and Control; World Health Organization Regional Office for Europe. European Union standards for tuberculosis care. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018.
17. Ignatius EH, Dooley KE. New drugs for the treatment of tuberculosis. *Clin Chest Med.* 2019; 40(4):811-828.
18. Zhu H, Zhou X, Zhuang Z, Li L, Bi J, Mi K. Advances of new drugs bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13:1183597.
19. Pajk S, Živec M, Šink R, Sosič I, Neu M, Chung C, et al. New direct inhibitors of InhA with antimycobacterial activity based on a tetrahydropyran scaffold. *Eur J Med Chem.* 2016; 112:252-257.
20. Wahan SK, Bhargava G, Chawla V, Chawla PA. Unlocking InhA: novel approaches to inhibit Mycobacterium tuberculosis. *Bioorg Chem.* 2024; 146:107250.
21. Prasad MS, Bhole RP, Khedekar PB, Chikhale RV. Mycobacterium enoyl acyl carrier protein reductase (InhA): a key target for antitubercular drug discovery. *Bioorg Chem.* 2021; 115:105242.



22. Hardie KR, Fenn SJ. JMM profile: rifampicin: a broad-spectrum antibiotic. *J Med Microbiol*. 2022; 71(8):001566.
23. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell* 2001; 104(6):901-912.
24. Zhang Y, Shi W, Zhang W, Mitchison D. Mechanisms of pyrazinamide action and resistance. *Microbiol Spectr*. 2013; 2(4):1-12.
25. Lee N, Patel P, Nguyen H. Ethambutol. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan
26. Aldred KJ, Blower TR, Kerns RJ, Berger JM, Osheroff N. Fluoroquinolone interactions with *Mycobacterium tuberculosis* gyrase: enhancing drug activity against wild-type and resistant gyrase. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2016; 113(7):E839-E846.
27. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Fluoroquinolones. In: *LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury* [Internet]. Bethesda (MD): NIDDK; 2012 [citirano 23. oktober 2025]. Dostopano na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
28. Azzouz A, Preuss CV. Linezolid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citirano 23. oktober 2025]. Dostopano na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539793/>
29. Zahedi Bialvaei A, Rahbar M, Yousefi M, Asgharzadeh M, Samadi Kafil H. Linezolid: a promising option in the treatment of Gram-positives. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(2):354-364.
30. Aguilar Diaz JM, Abulfathi AA, te Brake LH, van Ingen J, Kuipers S, Magis-Escorra C, et al. New and repurposed drugs for the treatment of active tuberculosis: an update for clinicians. *Respiration* 2023; 102(2):83-100.
31. Nugraha RV, Yunivita V, Santoso P, Aarnoutse RE, Ruslami R. Clofazimine as a treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a review. *Sci Pharm*. 2021; 89(2):19.
32. Silva DR, Dalcolmo M, Tiberi S, Arbex MA, Munoz-Torrico M, Duarte R, et al. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2018; 44(2):153-160.
33. Waters M, Tadi P. Streptomycin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025
34. Sizar O, Rahman S, Sundareshan V. Amikacin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
35. Deb U, Biswas S. Pretomanid: the latest US FDA-approved anti-tuberculosis drug. *Indian J Tuberc*. 2021; 68(2):287-291.
36. TB Alliance. Pretomanid and the BPaL regimen [Internet]. [citirano 23. oktober 2025]. Dostopano na: <https://www.tballiance.org/pretomanid>
37. World Health Organization. Analysis of antibacterial agents in clinical and preclinical development: overview and analysis 2025. Geneva: WHO; 2025 [Internet]. [citirano 22. oktober 2025]. Dostopano na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240113091>
38. Negi A, Perveen S, Gupta R, Singh PP, Sharma R. Unraveling dilemmas and lacunae in the escalating drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline, delamanid, and pretomanid. *J Med Chem*. 2024; 67(4):2264-2286.
39. World Health Organization. TB-Trials [Internet]. Geneva: WHO; [citirano 23. oktober 2025]. Dostopano na: <https://www.who.int/trialsearch/tb-trials>
40. Working Group for New TB Drugs. Pipeline [Internet]. [citirano 23. oktober 2025]. Dostopano na: <https://www.newtbdrugs.org/pipeline>