

Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата перхлозон

П.К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,2}, Т.И. ВИНОГРАДОВА¹, Ю.Н. ЛЕВАШЕВ¹, М.В. ПАВЛОВА¹, Э.К. ЗИЛЬБЕР¹, А.А. СТАРШИНОВА¹, Н.В. САПОЖНИКОВА¹, И.В. ЧЕРНОХАЕВА¹, Л.И. АРЧАКОВА^{1,2}, Н.В. ЗАБОЛОТНЫХ¹, М.Л. ВИТОВСКАЯ¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Изложены этапы разработки и внедрения нового отечественного противотуберкулезного препарата перхлозон, зарегистрированного в Российской Федерации в 2012 г. С учетом результатов клинических исследований I—III фазы оценены эффективность и безопасность препарата, рассмотрены нежелательные эффекты лечения туберкулеза (ТБ) органов дыхания. Перхлозон в составе комплексной терапии по сравнению со стандартными схемами химиотерапии достоверно сокращает сроки абацилляции при ТБ легких, вызванного устойчивым к лекарственным препаратам возбудителем. В условиях роста распространенности ТБ, вызванного возбудителем, устойчивым ко многим лекарственным препаратам («с множественной и широкой лекарственной устойчивостью»), перхлозон является необходимым препаратом, который обладает выраженной противотуберкулезной активностью, прежде всего в отношении штаммов микобактерий, устойчивых к лекарственным препаратам, и дает шанс на выздоровление пациентам с наиболее тяжелой и эпидемиологически неблагоприятной формой ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, химиотерапия, перхлозон, доклиническая оценка, клиническая эффективность, нежелательные явления, показания к применению.

Preclinical and clinical trials of the new tuberculosis drug perchlozon

P.K. YABLONSKIY^{1,2}, T.I. VINOGRADOVA¹, YU.N. LEVASHEV¹, M.V. PAVLOVA¹, E.K. ZILBER¹, A.A. STARSHINOVA¹, N.V. SAPOZHNIKOVA¹, I.V. CHERNOKHAEVA¹, L.I. ARCHAKOVA^{1,2}, N.V. ZABOLOTNYKH¹, M.L. VITOVSKAYA¹

¹Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

The paper sets forth the stages of design and introduction of the new Russian tuberculosis (TB) drug perchlozon registered in the Russian Federation in 2012. Based on the results of Phases I-III clinical trials, the authors evaluate the efficacy and safety of the agent and consider the adverse effects of its treatment for respiratory TB. The use of perchlozon as a component of combination therapy versus standard chemotherapy regimens significantly reduces abacillation time in pulmonary TB caused by its drug-resistant pathogen. In terms of the higher prevalence of TB induced by its pathogen resistant to many drugs (with multiple and broad-spectrum drug resistance), perchlozon is an essential drug that has antituberculous activity mainly against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains and gives patients with the severest and epidemiologically poor form of TB the chance to recover.

Keywords: tuberculosis, chemotherapy, perchlozon, preclinical evaluation, clinical efficacy, adverse events, indications for use.

АД — артериальное давление
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ЛП — лекарственный препарат
МБТ — микобактерии туберкулеза
МЛУ-ТБ — туберкулез с «множественной лекарственной устойчивостью» возбудителя
НЯ — нежелательные явления
ПТП — противотуберкулезные препараты
ТБ — туберкулез

ТОД — туберкулез органов дыхания
ХТ — химиотерапия
ЧД — число дыханий
ЧСС — частота сердечных сокращений
ШЛУ-ТБ — туберкулез с «широкой лекарственной устойчивостью» возбудителя
ЭКГ — электрокардиограмма
C_{ss} — равновесная концентрация

Туберкулез (ТБ) вызывается микобактериями туберкулеза (МБТ) и является одним из самых грозных инфекционных заболеваний. Несмотря на многолетние разноплановые исследования, направленные на его искоренение, программы мирового сообщества по борьбе с ним (программа ДОТС, Стратегия «Остановить ТБ» и Глобального плана «Остановить ТБ» на 2006—2015 гг.), туберкулез остается одним из самых распространенных и смертоносных инфекционных заболеваний в мире [1].

Согласно последним оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) масштаб распространения ТБ, устойчи-

вого ко многим лекарственным препаратам — ЛП («с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» — МЛУ-ТБ и «широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» — ШЛУ-ТБ), огромен; доля больных с этой формой в 2012 г. составила 9% от всех впервые выявленных больных ТБ и 20% от ранее получавших лечение. Почти 60% случаев МЛУ-ТБ в мире приходится на долю Индии, Китая, Российской Федерации и Южной Африки [2].

Новые препараты с противотуберкулезной активностью не появлялись в распоряжении фтизиатров в течение многих деся-

тилетий, а лечение больных ТБ, вызванным МБТ, устойчивыми к ЛП, является актуальной проблемой современной фтизиатрии и здравоохранения в целом. Резервные противотуберкулезные препараты (ПТП) остаются единственными специфическими лекарственными средствами при лечении пациентов, выделяющих МБТ, устойчивые к ЛП [3, 4].

Устойчивость МБТ к ЛП — один из основных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии (ХТ) ТБ [5, 6]. В настоящее время эффективность лечения больных с МЛУ-ТБ во всем мире не превышает 48%, в Российской Федерации это показатель составляет 48,7% [7], при рекомендованной ВОЗ эффективности лечения не менее 75% [2].

Одним из российских достижений в области создания ЛП для лечения больных ТБ является перхлорон (4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат) [8].

Противотуберкулезная активность 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората установлена в конце 80-х годов прошлого столетия в лаборатории экспериментального ТБ и новых медицинских технологий ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России в результате скрининга более 1000 новых соединений из различных химических классов. Синтез вещества под лабораторным шифром ЕВ-89 осуществлен в лаборатории гетероциклических соединений Иркутского института химии СО РАН им. А.Е. Фаворского и в последующем назван нами перхлорон [9–11] (см. рисунок).

Исследования *in vitro*, проведенные в отношении четырех лекарственных чувствительных стандартизированных тест-штаммов микобактерий (*M. tuberculosis* Erdman; *M. tuberculosis* H37Rv; *M. tuberculosis* «Academia»; *M. bovis bovinus* 8) и 16 устойчивых к ЛП клинических изолятов (в том числе с МЛУ), подтвердили бактерицидную активность препарата с минимальной ингибирующей концентрацией в диапазоне $\leq 0,78$ –6,75 мкг/мл [11–14]. В то же время в условиях *in vitro* 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат не влиял на рост грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Таким образом, 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат оказывает выраженное, строго избирательное ингибирующее действие на жизнеспособность МБТ, чувствительных и устойчивых к существующим ПТП.

На модели экспериментального ТБ, чувствительного к ЛП, на двух видах животных (мыши и кролики) в условиях монотерапии установлено, что 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат имеет высокие протективные и терапевтические свойства. Лечебный эффект нового вещества в дозе 30 мг/кг сопоставим с изониазидом и амикацином, превосходит этамбутол и ципрофлоксацин, а в дозе 20 мг/кг оказался равноценен офлоксацину [15–17].

Сведения об авторах:

Яблонский Петр Казимирович — д.м.н., проф., директор ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России

Левашев Юрий Николаевич — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, научный консультант ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России

Павлова Мария Васильевна — д.м.н., проф., рук. отд-ния терапии туберкулеза легких ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России

Зильбер Эльмира Курбановна — д.м.н., зам. дир. по научной работе ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России

Старшинова Анна Андреевна — д.м.н., рук. отд. фтизиопульмонологии ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России

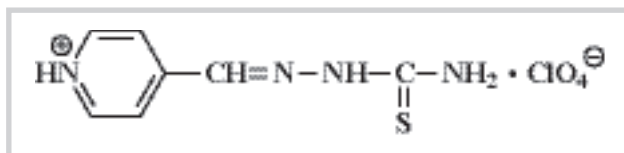
Сапожникова Надежда Валентиновна — к.м.н., с.н.с. отд-ния терапии туберкулеза легких ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России

Чернохаева Ирина Владиславовна — м.н.с. отд-ния терапии туберкулеза легких ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России

Арчакова Людмила Ивановна — д.м.н., зав. отд-нием терапии туберкулеза легких ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России

Заболотных Наталья Вячеславовна — д.м.н., в.н.с. лаб. экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий, ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России

Витовская Мария Львовна — к.м.н., с.н.с. лаб. экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России



Химическая формула препарата перхлорон.

Полученные данные послужили основанием для разработки структуры последующих исследований. На модели экспериментального МЛУ-ТБ доказано, что замена фторхинолонов 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом способствовала существенному повышению эффективности лечения по сравнению с базовой ХТ: регистрировали снижение летальности мышей и потери их массы тела в 1,2 раза ($p < 0,02$), сокращение степени пораженности легких в 1,5 раза ($p < 0,05$). Наиболее отчетливое преимущество схемы с использованием 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората по сравнению с базовой ХТ получено при оценке очищения легких от МБТ как интегрального показателя терапевтической эффективности: под влиянием данного вещества отмечено сокращение уровня обсемененности легких МБТ в 2,2 раза ($p < 0,05$). Кроме того, на фоне его применения регистрировали стимуляцию перитонеальных макрофагов по фагоцитарному числу и индексу завершенности ($p = 0,05$, $p < 0,01$) по сравнению с базовой схемой, лечение с применением которой не привело к нормализации фагоцитоза, значительно угнетенного у зараженных нелеченых животных. Эффективность замены фторхинолонов 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом подтверждают и результаты морфологического исследования гистологических срезов ткани легких, которая выражалась в отсутствии очагов ядерного детрита, несколько более частой регистрации эпителиоидно-клеточных гранул с единичными эпителиоидными клетками, что указывает на некоторую активацию продуктивного компонента [18–23].

Полученные данные послужили основанием для разработки плана доклинического исследования, которое проведено в ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России в соответствии со стандартом GLP (Good laboratory practice) с 1996 по 2006 г. В исследовании показано, что 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат обладает высокой безопасностью и хорошей переносимостью.

При исследовании острой токсичности и переносимости действующего вещества выяснилась его удовлетворительная переносимость в дозах, превышающих терапевтические в 10–40 раз. Более того, длительное (6 мес) и хроническое (12 мес) ежедневное пероральное введение действующего вещества экспериментальным животным в дозах, превышающих терапевтические в 3–5 раз, не влияло на основные жизненно важные системы (нервную, сердечно-сосудистую, кроветворную, выделительную, дыхательную), на обмен веществ. Вместе с тем при введении активного вещества 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в максимальной дозе 100 мг/кг в течение 6 мес регистрировали ряд изменений, таких как лейкоцитоз, лимфопения, тромбоцитопения и относительная гипотония. Эти сдвиги носили преходящий характер, а также не выходили за пределы физиологической нормы ($\pm 20\%$). В условиях подострого и хронического применения не выявлялись гепатотоксические свойства препарата и раздражающее действие на стенки желудочно-кишечного тракта. Кроме того, не отмечено дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений в паренхиматозных клетках и строме внутренних органов [18, 19]. Таким образом, результаты экспериментов в условиях острого введения и при длительном применении в течение 12 мес 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората позволяют отнести его к малотоксичным веществам.

По большинству показателей тератогенности 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат оказался безвредным, не влиял

Контактная информация:

Виноградова Татьяна Ивановна — д.м.н., проф., г.н.с. лаб. экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; 191036 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 32; e-mail: vinoogradova@spbniif.ru

на качество развития потомства и не вызывал сдвигов в формировании пола; он оказал весьма слабое и не опасное для жизни эмбриотоксическое действие только при использовании в больших дозах (100 мг/кг) в период органогенеза на краниокаудальные размеры плодов. Вещество не влияло на генные мутации у двух тестовых линий сальмонелл (тест Эймса), не вызывало хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей и не индуцировало доминантные летальные мутации в зародышевых клетках мышей на различных стадиях сперматогенеза. 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат не обладает аллергенными свойствами, судя по реакции общей анафилактики при его применении у морских свинок (самцов и самок) даже в дозах в 10 раз больше терапевтической. Кроме того, конъюнктивальные пробы, реакции дегрануляции тучных клеток и реакции иммунных комплексов были отрицательными [17, 19]. При длительном применении вещества на мышцах линии СВА в дозах 50 и 500 мг/кг вещество не влияло на массу центральных лимфоидных органов, фагоцитарную активность макрофагов и усиливало специфический гуморальный иммунитет. 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат не оказывает цитотоксическое действие на клетки фибробластов линии L929 [19, 21].

Максимум концентрации (C_{max}) 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората регистрировали через 2 ч ($2,17 \pm 0,11$ ч) после введения крысам внутривенно и составлял около 66 мкг/мл ($65,92 \pm 3,93$ мкг/мл). Последующее снижение концентрации имело экспоненциальный характер и характеризовалось временем полувыведения $3,64 \pm 0,09$ ч. Общее среднее время присутствия в организме составляет $6,20 \pm 0,15$ ч [24, 25].

Таким образом, доклинические исследования показали, что 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат — активное и малотоксичное противотуберкулезное средство, оказывающее выраженное антимикобактериальное действие *in vitro* и *in vivo*, дающее протективный и терапевтический эффект, способствующее усилению эффективности других ПТП, способное активировать фагоцитарную функцию макрофагов. Не вызывает структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов и систем, не оказывает раздражающего действия на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, не проявляет аллергенных, иммунотоксических и мутагенных свойств, умеренно эмбриотоксичен.

Положительные результаты доклинического исследования послужили основанием для проведения клинического исследования с применением препарата перхлозон (4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората).

В 2009 г. проведено клиническое исследование I фазы «Проспективное открытое несравнительное изучение безопасности и переносимости с изучением фармакокинетики после перорального применения препарата перхлозон у здоровых испытуемых» в ГНИЦ профилактической медицины (Москва) и ГНИЦ Института иммунологии РАМН (Москва). Данное исследование проводилось с участием здоровых добровольцев для оценки переносимости, безопасности и фармакокинетики препарата и выработки рекомендаций по режиму дозирования для клинического использования. В исследование включили 36 здоровых добровольцев (мужчин) в возрасте от 18 до 45 лет, соответствовавших критериям включения. Была проведена оценка переносимости и безопасности тиоуреидоиминометилпиридиний перхлората (перхлозона) в дозах, покрывающих интервал 400—1600 мг, соответственно 1, 2, 3 и 4 таблетки. Режим дозирования вещества составил 1 раз в сутки [8, 9]. После приема внутрь перхлозона максимальная концентрация в плазме достигается через 1,5—3 ч. Уровни максимальной концентрации составляют в среднем $2,61 \pm 0,34$, $5,07 \pm 0,69$, $5,42 \pm 0,65$ и $8,17 \pm 1,91$ мкг/мл после введения в дозах 400, 800, 1200 и 1600 мг соответственно. Период полувыведения составил 12—27 ч.

Наблюдение за добровольцами осуществляли на протяжении 28 дней. Безопасность и переносимость препарата оценивали на основании динамического клинического наблюдения за субъективными и объективными данными состояния добровольцев (жалобы, осмотр, артериальное давление — АД, частота сердечных сокращений — ЧСС, число дыханий — ЧД, электрокардиограмма — ЭКГ, лабораторные показатели крови и мочи) и

регистрации любых нежелательных явлений (НЯ) независимо от их связи с исследуемым препаратом, возникновении аллергических реакций (зуд, сыпь, крапивница).

Исследования показали, что однократный прием препарата перхлозон не нарушал функциональной активности систем организма, не оказывал негативного влияния на оцениваемые параметры (АД, ЧСС, температура тела, лабораторные показатели).

При однократном применении препарата выявлены такие НЯ, связанные с приемом препарата, как сонливость, головная боль, гиперемия лица, слабость. Эти данные учитывали при проведении последующего клинического исследования.

С 2010 по 2012 г. в рамках клинического исследования II/III фазы «Многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата перхлозон в комплексной терапии больных туберкулезом легких» в трех центрах: ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России и БУЗ Орловской области «Орловский областной противотуберкулезный диспансер» — проводилось исследование для оценки безопасности и эффективности ПТП перхлозон, применяемого в составе стандартной противотуберкулезной терапии ТБ легких с сохраненной лекарственной чувствительностью и с МЛУ-ТБ. Исследовательская группа включала всех ведущих специалистов указанных учреждений: П.К. Яблонского, М.В. Павлову, Т.И. Виноградову, С.Н. Васильеву, Н.В. Заболотных, Л.И. Арчакову, Е.И. Малыгину, Н.В. Сапожникову, Б.М. Ариэля, И.В. Чернохаеву, В.А. Краснова, Е.В. Кульчавеня, Т.И. Петренко, Т.А. Рейхруд, С.Л. Нарышкину, Е.М. Жукову, В.Н. Елохину, С.В. Амосову, Б.А. Трофимова, А.С. Гушина.

Скрининговое обследование прошли 186 пациентов (мужчин и женщин) с туберкулезом органов дыхания (ТОД) в возрасте от 18—50 лет. Стратификацию проводили по наличию/отсутствию МЛУ-ТБ после теста на устойчивость к ЛП молекулярно-генетическими методами. В исследовании рандомизированы 147 пациентов. Рандомизацию проводили в отношении 2:1. Период терапии составил 90 ± 7 дней (3 мес), общий период наблюдения в рамках клинического исследования — 180 ± 7 дней (6 мес). Лечение проводили в соответствии с положениями приказа №109 МЗ РФ от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» с учетом резистентности к ПТП. Перхлозон назначали пациентам массой тела 50—60 кг по 800 мг/сут; массой 60—70 кг по 1200 мг/сут; массой 70 кг и более по 1600 мг/сут.

В структуре клинических форм заболевания преобладал инфильтративный ТБ легких с долевыми и полисегментарными поражениями (95,8%). Деструктивные формы ТБ имелись у всех больных, в том числе у 49 (33,3%) сформированы полости распада, у остальных — пневмониогенные полости и несформированные деструктивные изменения. Бактериовыделение зарегистрировано у всех пациентов. В 72 (49%) случаях выделялись МБТ с сохраненной чувствительностью, в 75 (51%) — с МЛУ МБТ. Симптомы интоксикации различной степени имелись у 106 (72,1%) больных. В 140 (95,2%) случаях выявлено изменение показателей крови.

Безопасность и переносимость препарата оценивали на протяжении всего исследования, на основании динамического клинического наблюдения за субъективными и объективными данными состояния добровольцев (жалобы, осмотр, АД, ЧСС, ЧД, ЭКГ, лабораторные показатели крови и мочи) и регистрации любых НЯ независимо от их связи с исследуемым препаратом.

Пациентов распределили на 2 группы: 1-ю (основную), в которой 100 пациентам к базовой терапии с учетом лекарственной чувствительности добавлен перхлозон, и 2-ю (контрольную), в которой 47 больных получали базовую противотуберкулезную терапию также с учетом данных лекарственной чувствительности МБТ.

Из 147 пациентов, участвующих в исследовании, НЯ зарегистрированы у 38 (38%) на фоне начала приема перхлозона и у 14 (29,8%) группы сравнения, которая получала стандартный режим терапии. В 1-й группе в 13 (13%) случаях возникли НЯ легкой степени тяжести, в 22 (22%) — средней тяжести и в 3 (3%) — тяжелые НЯ. После отмены исследуемого препарата состояние паци-

ентов нормализовалось в течение 14 дней. В основном пациенты ощущали тошноту, рвоту, горечь во рту и боль в эпигастрии (17%), при этом в 13% случаях НЯ явилось причиной выбывания из исследования.

Аллергические реакции зафиксированы в 5 (5%) случаях в 1-й группе против 1 (2,1%) во 2-й и выражались в появлении зуда, сыпи, покраснения; в 7 (7%) — токсико-аллергической реакции, часто сопровождавшейся повышением температуры до субфебрильной и фебрильной. Зарегистрирован один случай отека Квинке в 1-й группе, возможно, связанный с приемом препарата. Один случай нейротоксической реакции как в 1-й, так и 2-й группе.

В 7 (7%) случаях в 1-й группе зарегистрированы нежелательные реакции сердечно-сосудистой системы в виде учащенного сердцебиения, резкого снижения АД, нарушений ритма сердца, которые не отражались на ЭКГ.

В 8 (8%) случаях в 1-й группе пациенты жаловались на головную боль и головокружение, плохо поддающиеся медикаментозному воздействию. По этой причине из исследования выбыли 5 из 8 пациентов. Во 2-й группе жалобы на головную боль и слабость зафиксированы в 2 (4,3%) случаях.

Обращает внимание, что в 13 (22%) случаях НЯ нарастали в процессе лечения и достигали максимального выражения к концу 1-го месяца терапии, 44,1% — через 2 нед и только 13,6% НЯ проявлялись в первые дни терапии препаратом.

Клинические и биохимические показатели крови не имели достоверных изменений в динамике на фоне лечения и не различались в группах сравнения. В 1-й группе у 3 пациентов отмечалось повышение уровня аспаратаминотрансферазы в первые 2 мес и у 3 пациентов — уровня аланинаминотрансферазы. Нормализация лабораторных показателей печеночных трансаминаз у всех пациентов, кроме одного, наступила на фоне корригирующей терапии. Клинические проявления поражения печени отсутствовали.

Все зарегистрированные НЯ носили обратимый характер и купировались после отмены препарата. Всего прекратили участие в исследовании 27 пациентов по разным причинам, из них 18 в связи с наличием НЯ.

В результате анализа равновесной концентрации (C_{ss}) перхлорона в крови пациентов на протяжении всего периода приема препарата установлено, что в течение первых 2 нед терапии в крови пациентов, принимающих перхлорон в дозах 800 мг/сут для пациентов массой тела 50–60 кг; 60–70 кг — 1200 мг/сут; 70 кг и более — 1600 мг/сут, установилась концентрация препарата около 23,4 мг/мл (C_{ss} 23,4 мг/мл).

Эффективность терапии оценивали по динамике купирования симптомов интоксикации и респираторной симптоматики по 5-балльной шкале, прекращению бактериовыделения по данным лабораторного комплекса исследования мокроты и динамике рентгенологических изменений, регрессии инфильтративных изменений и закрытию полостей распада.

Проведен анализ 120 пациентов: 73 основной и 47 контрольной группы. Каждая группа разделена две подгруппы (А и Б): с ТОД с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ (1А, $n=38$; 2А, $n=22$) и ТОД с МЛУ-МБТ (1Б, $n=35$; 2Б, $n=25$).

Достоверность различий между группами по частоте распределений случаев с положительной динамикой оценивали методом χ^2 для независимых групп, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Проведенный анализ полученных данных не выявил достоверных различий по критериям эффективности между подгруппами 1А и 2А, т.е. у пациентов МБТ с сохраненной устойчивостью к ЛП, тогда как между подгруппами 1Б и 2Б различия имели достоверный характер по всем характеристикам (купированию симптомов интоксикации, прекращению бактериовыделения и рентгенологической динамике).

По полученным данным, в обеих исследуемых группах наблюдался стойкий регресс показателей «кашель, отхождение мокроты», «характер мокроты», «утомляемость» и «работоспособность». Зафиксирован единственный случай кровохарканья и повы-

шения температуры тела у пациента 1-й группы с прогрессирующим специфического процесса.

В подгруппах (1А и 2А) при анализе сроков прекращения бактериовыделения у пациентов с сохраненной чувствительностью МБТ по результатам бактериологического исследования статистически достоверных различий к 6-му месяцу терапии не получено ($p=0,505$, $p=1,000$, $p=0,518$, $p=0,518$, $p=0,518$ в 1, 2, 3, 4 и 6-й месяцы соответственно). При сравнении аналогичных показателей в подгруппах 1Б и 2Б у пациентов с МЛУ-МБТ динамика прекращения бактериовыделения в подгруппе 1Б (80, 80, 80 и 88,6%) была выше, чем во 2Б (56,5, 60,87, 69,57 и 60,87% соответственно). Различия имели достоверный характер к 6-му месяцу терапии ($p=0,023$).

Закрытие полостей распада в легких через 1 мес лечения с использованием перхлорона в подгруппе 1А достигнуто в 94,7% случаев, в то время как в контрольной подгруппе (2А) этот показатель составил лишь 75% ($p=0,047$). Достигнутый результат сохранялся в 94,7% в подгруппе 1А и через 6 мес, тогда как во 2Б имелся лишь в 83,3% случаев ($p=0,195$).

В подгруппе 1Б через 1 мес комплексного лечения зафиксировано закрытие полостей распада в легких в 77,1% случаев против 65,2% в подгруппе 2Б, через 6 мес эти показатели составили 91,4 и 78,3% соответственно. На каждом из 4 периодов сравнения различия статистически недостоверны ($p=0,376$, $p=0,135$, $p=0,418$ и $p=0,244$ в 1, 2, 3 и 4-й месяцы соответственно).

В 2014 г. в ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России проведен анализ отдаленных результатов лечения 29 пациентов подгруппы 1Б после 15 мес ХТ. Завершили полный курс лечения 19 (65,5%) человек. В 6 (20,6%) случаях терапия прервана по разным причинам. Эффективность терапии у 9 (47,3%) пациентов расценена как «значительное улучшение» по критерию стойкое абациллирование и закрытие полостей распада; у 10 (52,6%) отмечено «улучшение» по критерию стойкого абациллирования. В 2 (10,5%) случаях зарегистрирован рецидив заболевания. Таким образом, эффективность терапии с применением перхлорона в течение 3 мес лечения больных МЛУ-ТБ составила 89,5%.

В результате проведенного исследования сделаны следующие выводы.

1. Анализ безопасности и переносимости свидетельствует, что в основной группе частота возникновения и тяжесть НЯ достоверно выше, чем в контрольной. Все НЯ, зарегистрированные у пациентов, могли иметь связь с исследуемым препаратом, однако носили обратимый характер и исчезали после отмены препарата.

2. Применение перхлорона в составе комплексной терапии достоверно ускоряет сроки абациллирования у пациентов с лекарственно-резистентным ТБ легких по сравнению со стандартными схемами ХТ и существенно ускоряет сроки исчезновения бактериовыделения у пациентов с ТБ легких, чувствительным к ЛП.

3. Применение перхлорона в составе комплексной терапии в течение 3 мес позволяет увеличить частоту «улучшения» и «значительного улучшения» состояния у пациентов с распространенным ТБ легких, чувствительным к ЛП.

4. Эффективность курса терапии с применением перхлорона при лечении больных МЛУ-ТБ по критерию стабильного абациллирования составила 89,5%.

Полученные в результате доклинических и клинических исследований данные позволили в 2012 г. зарегистрировать в Российской Федерации единственный новый отечественный ПТП перхлорон (ЛП-001899 от 09.11.12).

Таким образом, препарат перхлорон прошел все необходимые этапы исследований нового лекарственного средства в соответствии с мировыми стандартами в области клинических исследований от доклинических исследований до клинических испытаний препарата. В условиях роста заболеваемости МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ перхлорон является необходимым ПТП, который дает выраженный эффект, прежде всего в отношении устойчивых к ЛП штаммов МБТ, и дает шанс на выздоровление большому числу пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 года (Доклад секретариата ВОЗ, 29.11.2013). Доступно по: URL: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html>. Ссылка активна на 30.11.2014.
2. World Health Organization. Tuberculosis report 2013. Available et: URL: <http://www.who.int/tb/en/>
3. Lienhardt C, Raviglione M, Spigelman M, Hafner R, Jaramillo E, Hoelscher M, Zumla A, Gheuens J. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future. *J Infect Dis.* 2012;205(Suppl 2):241-249. doi:10.1093/infdis/jis034.
4. Старшинова А.А., Павлова М.В., Яблонский П.К., Сапожникова Н.В., Виноградова Т.И., Чернохаева И.В. Эволюция фтизиатрии — это поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза. *Практическая медицина.* 2014;7:133-139.
5. Иванова Л.А., Павлова М.В., Арчакова Л.И. Тактика лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2003;5:14-16.
6. Перельман М.И., Соколова Г.Б., Борисов С.Е., Куничан А.Д., Лазарева Я.В., Можожина Г.Н., Елистратова Н.А., Цыбанев А.А. Лечение лекарственно-резистентного туберкулеза. *Антибиотики и химиотерапия.* 2003;48(8):28-36.
7. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор. М.; 2013. Доступно по: <http://libed.ru/kniginauka/551376-1-tuberkulez-rossiyskoy-federacii-2011-analiticheskiy-obzor-statisticheskikh-pokazateley-ispolzuemih-rossiyskoy-fe.php>. Ссылка активна на: 04.02.2016.
8. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И., Гущин А.С. Новые перспективы лечения туберкулеза органов дыхания *Медицинский альянс.* 2013;2:69-81.
9. Елохина В.Н., Александрова А.Е., Нахманович А.С., Щеголева Р.А., Карнаухова Р.А., Виноградова Т.И., Калихман И.Д. Перхлорат-4-тиоуреидоиминометил пиридиния, обладающий туберкулостатической активностью. Патент РФ 1621449, 1993, октябрь 25.
10. Гущин А.С., Виноградова Т.И., Яблонский П.К., Батюнин Г.А., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Малыгина Е.И. Противотуберкулезное лекарственное средство на основе 4-тиоуреидоимино-метилпиридиния перхлората, способ его получения и способ лечения. Патент РФ 2423977, 2011, июль 20.
11. Виноградова Т.И. *Совершенствование этиотропной терапии туберкулеза (экспериментальное исследование)*: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1994.
12. Малыгина Е.И., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л., Щеголева Р.А., Ниаури Д.А., Муртузалиева А.А. Доклиническое изучение влияния нового противотуберкулезного препарата Перхлозона на состояние потомства. Международный медицинский форум. 6—8 мая 2014 г. Судак. Repродуктивное здоровье: проблемы, пути, решения и достижения: Сборник научных трудов и материалов. Симферополь: Оджакъ; 2014:197-200.
13. Виноградова Т.И., Александрова А.Е., Ерешко С.В. Елохина В.Н. Нахманович А.С. «Перхлозон» — новое соединение, обладающее выраженной противотуберкулезной активностью. Химия лекарственных веществ. Материалы Всерос. конф.; Санкт-Петербург; 1994. СПб.; 1994:94-95.
14. Виноградова Т.И., Александрова А.Е., Антоненкова Е.В., Елохина В.Н., Нахманович А.С. Конструирование и исследование новых веществ, обладающих противотуберкулезной активностью: оригинальное соединение «перхлозон» как возможное средство этиотропной терапии туберкулеза. *Проблемы туберкулеза.* 1999;3:45-47.
15. Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Витовская М.Л., Малыгина Е.И. Разработка оптимальных схем терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза в эксперименте. *Пермский медицинский журнал.* 2011;1:88-93.
16. Александрова А.Е., Виноградова Т.И., Антоненкова Е.В., Елохина В.Н., Нахманович А.С. Оценка противотуберкулезной активности и некоторых токсикологических параметров оригинального соединения «Перхлозон». В тез. докл. 4-го Рос. Нац. конгр. «Человек и лекарство»; Москва; 1997. М.; 1997.
17. Александрова А.Е., Виноградова Т.И., Нахманович А.С., Елохина В.Н., Петрух Л.И. Новые синтетические соединения, обладающие выраженной противотуберкулезной активностью. В тез. докл. 5-го Рос. Нац. конгр. «Человек и лекарство»; Москва; 1998. М.; 1998.
18. Виноградова Т.И., Витовская М.Л., Заболотных Н.В., Васильева С.Н. Экспериментальная оценка комплексной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза. В актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внелегочного туберкулеза. Науч. тр. Всерос. науч.-практ. конф.; 20—21 апреля 2006 года. СПб.; 2006:253-254.
19. Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л., Васильева С.Н., Ариэль Б.М. Экспериментальный туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. В туберкулез в России: год 2007. Материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. М.; 2007:95-96.
20. Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л., Васильева С.Н., Малыгина Е.И. Оценка эффективности режимов химиотерапии лекарственно устойчивого экспериментального туберкулеза. *Психофармакол биол наркол.* 2007;7 спец. выпуск (ч.1):168.
21. Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Малыгина Е.И., Витовская М.Л. Результаты экспериментальных исследований по созданию современных технологий фармакологической коррекции этиопатогенетической терапии туберкулеза. В: Новые медицинские технологии. Тезисы докл. II междунар. Ассамблеи, VII междунар. специализированной выставки «Аптека 2000». М.; 2000:22-23.
22. Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Малыгина Е.И., Витовская М.Л., Ариэль Б.М. Перхлозон как возможное средство этиотропной терапии туберкулеза. В: Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом. Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. СПб.; 2010:190-191.
23. Виноградова Т.И. Пути повышения эффективности этиотропной терапии туберкулеза. В кн.: *Туберкулез и город: проблемы профилактики, диагностики и лечения.* СПб.; 1996;XI:149-152.
24. Яблонский П.К., Павлова М.В., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Арчакова Л.И., Малыгина Е.И. Первый опыт применения нового противотуберкулезного препарата Перхлозон во фтизиатрии. В: Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом. Материалы Всерос. науч.-практ. конф.; 20—22 октября 2011 года. СПб.; 2011:269-270.
25. Виноградова Т.И., Александрова А.Е., Антоненкова Е.В. Противотуберкулезные свойства оригинального соединения «перхлозон». В: Новые технологии в диагностике и лечении туберкулеза различных органов и систем. Материалы Всерос. науч.-практ. конф. Т. 1. СПб.; 1998:164-168.

Поступила 15.12.2015