

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 НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

В статье изложены этапы разработки и внедрения нового отечественного противотуберкулезного препарата «Перхлозон®», зарегистрированного в Российской Федерации в 2012 году. С учетом результатов I–III фаз клинических исследований оценены эффективность и безопасность препарата, рассмотрены нежелательные эффекты его применения при лечении туберкулеза органов дыхания. Применение Перхлозона в составе комплексной терапии достоверно ускоряет сроки абациллирования при туберкулезе легких с лекарственной устойчивостью возбудителя по сравнению со стандартными схемами химиотерапии. В условиях роста заболеваемо-

сти туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью перхлозон является необходимым противотуберкулезным препаратом, который обладает выраженной противотуберкулезной активностью, прежде всего в отношении лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий и дает шанс на выздоровление пациентам с наиболее тяжелой и эпидемиологически неблагоприятной формой туберкулеза.

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

Nonclinical and Clinical Studies of the New Anti-Tuberculosis Drug «Perchlozone®»

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

¹ Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

This article describes clinical development stages for the novel anti-TB drug «Perchlozone®», which has been approved in Russian Federation in 2012. Based on the phase I–III clinical studies results, efficacy and safety of the drug were assessed, and its adverse effects in the treatment of pulmonary TB were described. Perchlozone as a part of combination therapy in patients with drug-resistant pulmonary TB significantly reduced the mean

time to culture conversion as compared with standard chemotherapy regimens. Increasing MDR/XDR TB incidence makes perchlozone an important anti-TB drug which has a high anti-TB activity, primarily, against drug-resistant Mycobacteria strains.

Key words: tuberculosis, chemotherapy, Perchlozone®, nonclinical assessment, clinical efficacy, adverse effects, indications.

Контактный адрес:

Анна Андреевна Старшинова

Эл. почта: starshinova_777@mail.ru

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

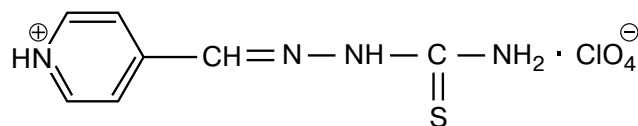
Согласно последним оценкам ВОЗ, масштаб распространения *туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя* (МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ) огромен, доля его в 2012 году составила 9,0% среди всех впервые выявленных больных туберкулезом и 20% — среди ранее получавших лечение. Почти 60% случаев 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 нескольких десятилетий, а лечение туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий является актуальной проблемой современной фтизиатрии и здравоохранения в целом. Резервные противотуберкулезные препараты остаются единственными специфическими лекарственными средствами при лечении пациентов, выделяющих устойчивые микобактерии [3, 4].

Лекарственная резистентность микобактерий туберкулеза является одним из основных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии туберкулеза [5, 6]. Сегодня эффективность лечения МЛУ-ТБ во всем мире не превышает 48,0%, в Российской Федерации этот показатель составляет 48,7% [7] при рекомендованной ВОЗ эффективности лечения не менее 75,0% [2].

Одним из российских достижений в области создания лекарственных препаратов для лечения туберкулеза является Перхлозон® (4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат) [8].

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



Химическая структура Перхлозона

Исследования активности *in vitro*, проведенные в отношении четырех лекарственно-чувствительных тест-штаммов микобактерий (*M. tuberculosis Erdman*, *M. tuberculosis H37Rv*; *M. tuberculosis «Academia»*, *M. bovis bovinus 8*) и 16 лекарственно-устойчивых клинических изолятов (в том числе с МЛУ), подтвердили величину минимальной подавляющей концентрации препарата 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 бактерий. Таким образом, 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат обладает выраженным, строго избирательным ингибирующим действием на жизнеспособность микобактерий туберкулеза, чувствительных и устойчивых к существующим противотуберкулезным препаратам.

На модели экспериментального лекарственно-чувствительного туберкулеза на двух видах животных (мыши и кролики) в условиях монотерапии было установлено, что 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат обладает высокими протективными и терапевтическими свойствами. Лечебный эффект этого вещества в дозе 30 мг/кг был сопоставим с эффектом изониазида и амикацина, превосходил в этом отношении этамбутол и ципрофлоксацин, а в дозе 20 мг/кг оказался равноценным офлоксацину [15–17].

Полученные данные послужили основой для дизайна последующих исследований. На модели экспериментального МЛУ-ТБ доказано, что замена фторхинолонов на 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат способствовала существенному повышению эффективности лечения по сравнению с базовой химиотерапией: снижение летальности мышей и потери их массы тела регистрировали в 1,2 раза ($p < 0,02$), а сокращение степени пораженности легких — в 1,5 раза ($p < 0,05$). Наиболее отчетливое преимущество схемы с использованием 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората по сравнению с базовой химиотерапией получено при оценке клиренса легких от МБТ как интегрального показателя терапевтической эффективности: под влиянием данного вещества отмечено сокращение уровня обсеменности 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, применение которой не привело к нормализации фагоцитоза, значимо угнетенного у зараженных нелеченых животных.

Эффективность замены фторхинолонов на 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат подтверждают и результаты морфологического исследования гистологических срезов ткани легких, которые выражались в отсутствии очагов ядерного детрита, в несколько более частой регистрации эпителиодно-клеточных гранулем с единичными эпителиодными клетками, что указывает на некоторую активацию продуктивного компонента [18–23].

Полученные данные послужили основой для дизайна доклинического исследования, которое проведено в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в соответствии со стандартом GLP (Good laboratory practice) в 1996–2006 гг.

При исследовании **острой токсичности и переносимости** действующей субстанции выяснилась его удовлетворительная переносимость в дозах, превышающих терапевтические в 10–40 раз. Более того, длительное (6 месяцев) и хроническое (12 месяцев) ежедневное пероральное введение действующей субстанции экспериментальным животным в дозах, превышающих терапевтические в 3–5 раз, не оказывало влияния на основные жизненно важные системы (нервную, сердечно-сосудистую, кроветворную, выделительную, дыхательную) и на обмен веществ. Вместе с тем, при введении активной субстанции 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в максимальной дозе 100 мг/кг в течение 6 месяцев был зарегистрирован 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 исследования подострой и хронической токсичности не выявлялось гепатотоксических свойств препарата и раздражающего действия на стенки желудочно-кишечного тракта. Кроме того, не было отмечено дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений в паренхиматозных клетках и строме внутренних органов [18, 19]. Таким образом, результаты экспериментов в условиях исследования острой токсичности и при длительном применении в течение 12 месяцев позволяют отнести 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат к малотоксичным веществам.

По большинству показателей **тератогенности** 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат оказался безвредным, не влиял на качество развития потомства и не вызывал сдвигов в формировании пола весьма слабое и не жизнеопасное **эмбриотоксическое действие** он оказал только при исполь-

зовании в больших дозах (100 мг/кг) в период органогенеза на кранио-каудальные размеры плодов. Вещество не оказывало **влияния на генные мутации** у двух тестовых линий сальмонелл (тест Эймса), не вызывал хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей и не индуцировал доминантные летальные мутации в зародышевых клетках мышей на различных стадиях сперматогенеза. Он не обладает **аллергенными свойствами**, судя по реакции общей анафилаксии при его применении у морских свинок обоего пола даже в дозах, в 10 раз выше терапевтической.

Конъюнктивальные пробы, реакции дегрануляции тучных клеток и реакции иммунных комплексов были отрицательными [17, 19]. При длительном применении на мышах линии СВА обоего пола в дозах 50 и 500 мг/кг вещество не влияло на вес центральных лимфоидных органов, фагоцитарную активность макрофагов и усиливало специфический гуморальный иммунитет. 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат не обладает цитотоксическим действием на клетки фибробластов линии L 929 [19, 21].

Максимальная концентрация (C_{max}) 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората регистрировалась через 2 часа ($2,17 \pm 0,11$ ч) после введения крысам внутривенно и составляла порядка 66 мкг/мл ($65,92 \pm 3,93$ мкг/мл). Последующее снижение концентрации носило экспоненциальный характер при времени двукратного снижения концентрации ($T_{1/2}$) в пределах $3,64 \pm 0,09$ ч. Среднее время удержания (присутствия) в крови составляло $6,20 \pm 0,15$ ч [24, 25].

Таким образом, доклинические исследования показали, что 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат — активное и малотоксичное противотуберкулезное средство, обладающее выраженным антимикобактериальным действием *in vitro* и *in vivo*, имеющее протективный и терапевтический эффект, способствующее усилению эффективности других противотуберкулезных препаратов, а также обладающее способностью 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 изучения послужили основанием для проведения клинического исследования с применением препарата Перхлозон® (4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората).

В 2009 году было проведено клиническое исследование I фазы «Проспективное открытое несрав-

нительное изучение безопасности и переносимости с изучением фармакокинетики после перорального применения препарата Перхлозон® у здоровых испытуемых» в «ГНИЦ профилактической медицины» (Москва) и в ГНЦ «Институт иммунологии РАМН» (Москва). Данное исследование проводилось на здоровых добровольцах для оценки переносимости, безопасности и фармакокинетики препарата и выработки рекомендаций по режиму дозирования для клинического использования. В исследование было включено 36 здоровых добровольцев (мужчин) в возрасте от 18 до 45 лет, соответствовавших критериям включения. Была проведена оценка переносимости и безопасности тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозона) в дозах, покрывающих интервал 400–1600 мг, соответственно 1, 2, 3 и 4 таблетки. Режим дозирования составил 1 раз в сутки [8, 9]. После приема внутрь Перхлозона C_{max} 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 ($T_{1/2}$) составлял 12–27 часов.

Наблюдение за добровольцами осуществлялось на протяжении 28 дней. Оценка безопасности и переносимости препарата проводилась на основании клинического наблюдения в динамике за субъективными и объективными данными состояния добровольцев (жалобы, осмотр, АД, ЧСС, ЧД, ЭКГ, лабораторные показатели крови и мочи), регистрации любых *нежелательных явлений* (НЯ), вне зависимости от их связи с исследуемым препаратом, и развившихся 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 были выявлены такие НЯ, связанные с приемом препарата, как сонливость, головная боль, гиперемия лица, слабость. Эти данные учитывались при проведении последующего клинического исследования.

С 2010 по 2012 гг. 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 НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России и БУЗ Орловской области «Орловский

областной противотуберкулезный диспансер» — проводилось исследование для оценки безопасности и эффективности противотуберкулезного препарата Перхлозон®, применяемого в составе стандартной противотуберкулезной терапии туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью и 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. Гущина.

Скрининговое обследование прошли 186 пациентов (мужчин и женщин) с *туберкулезом органов дыхания* (ТОД) в возрасте от 18 до 50 лет. Стратификация проводилась по наличию/отсутствию МЛУ после проведения теста на лекарственную устойчивость молекулярно-генетическими методами. В исследовании было рандомизировано 147 пациентов. Рандомизация проводилась в соотношении 2:1. Период терапии составил 90 ± 7 дней (3 месяца), общий период наблюдения в рамках клинического исследования составил 180 ± 7 дней (6 месяцев). Лечение проводилось в соответствии с положениями Приказа № 109 МЗ РФ от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» с учетом резистентности к противотуберкулезным препаратам. Перхлозон назначался пациентам при массе тела 50–60 кг по 800 мг/сутки, при 60–70 кг — 1200 мг/сутки, при 70 кг и более — 1600 мг/сутки.

В структуре клинических форм заболевших преобладал инфильтративный туберкулез легких с долевыми и полисегментарными поражениями (95,8%). Деструктивные формы туберкулеза имели место у всех больных, в том числе в 33,3% случаев (49) были сформированы полости распада, у остальных — пневмониогенные полости и несформированные деструктивные изменения. Бактериовыделение зарегистрировано у всех пациентов. В 49,0% (72) случаев выделялись МБТ с сохраненной чувствительностью, в 51,0% (75) — с МЛУ. Симптомы интоксикации различной степени имели место в 72,1% (106) случаев. В подавляющем большинстве случаев (95,2%; 140) имело место изменение гематологических показателей.

Оценка безопасности и переносимости препарата проводилась 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 вне зависимости от их связи с исследуемым препаратом.

Пациенты были распределены на две группы: основная — I ($n=100$), в которой пациентам к базовой терапии с учетом лекарственной чувствительности присоединен перхлозон, и контрольная — II ($n=47$), в которой больные получали базовую противотуберкулезную терапию также с учетом данных лекарственной чувствительности МБТ.

Из 147 пациентов, участвовавших в исследовании, НЯ были зарегистрированы в 45,6% (67) случаев, в том числе в 38,0% (38) случаев на фоне начала приема перхлозона и в 29,8% (14) — в группе сравнения, которая получала стандартный режим терапии. В I группе в 13,0% (13) имели место НЯ легкой степени тяжести, в 22,0% (22) — средней тяжести и в 3,0% (3) — тяжелые НЯ. После отмены исследуемого препарата состояние пациентов нормализовалось в течение 14 дней. В основном пациенты ощущали тошноту, рвоту, горечь во рту и боль в эпигастрии ($n=17$, т. е. 17%), при этом в 13 случаях НЯ стали причиной исключения из исследования.

Аллергические реакции зафиксированы в 5,0% (5) случаев в I группе, по сравнению с 2,1% (1) во II группе, выражались они в появлении зуда, сыпи, покраснения; в 7,0% (7) имели место токсико-аллергические реакции, часто сопровождавшиеся повышением температуры до субфебрильных и фебрильных значений. Был зарегистрирован один случай отека Квинке в I группе, возможно связанный с приемом препарата. Наблюдалось по одному случаю нейротоксической реакции как в I, так и во II группе.

В 7,0% (7) в I группе зарегистрированы НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы в виде учащенного сердцебиения, резкого снижения АД, нарушений сердечного ритма, которые не были зарегистрированы при проведении ЭКГ.

В 8,0% (8) случаев в I группе пациенты жаловались на головную боль и головокружение, плохо поддающиеся медикаментозному воздействию. По этой причине 5 из 8 пациентов выбыли из исследования. Во II группе жалобы на головную боль и слабость зафиксированы в 4,3% (2) случаев.

Обращает на себя внимание тот факт, что 22% НЯ усиливались в процессе лечения и достигали максимального выражения к концу первого месяца терапии ($n=13$), 44,1% НЯ — через две недели и только 13,6% НЯ проявлялись в первые дни терапии исследуемым препаратом.

По клиническим и биохимическим показателям крови не отмечалось достоверных изменений в динамике на фоне лечения в обеих группах сравнения. В I группе у 3 пациентов отмечалось повы-

шение активности *аспартатаминоминотрансферазы* (АсАТ) в первые два месяца и у 3 пациентов — *аланинаминотрансферазы* (АлАТ). Нормализация уровня печеночных трансаминаз у всех пациентов, кроме одного, наступила на фоне корригирующей терапии. Клинические проявления поражения печени отсутствовали.

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

При анализе *равновесной концентрации* (C_{ss}) перхлозона в крови пациентов на протяжении всего периода приема препарата было установлено, что в течение двух первых недель терапии в крови пациентов, принимающих перхлозон по 800 мг/сутки для пациентов с массой тела 50–60 кг, при 60–70 кг — 1200 мг/сутки, при 70 кг и более — 1600 мг/сутки, C_{ss} составила около 23,4 мг/мл.

Эффективность терапии оценивалась по динамике купирования симптомов интоксикации и респираторной симптоматики по 5-балльной шкале, прекращению бактериовыделения (данные лабораторного комплекса исследования мокроты), динамике рентгенологических изменений, а также по регрессии инфильтративных изменений и закрытию полостей распада.

Были проанализированы данные 120 пациентов — основной (I, $n=73$) и контрольной (II, $n=47$) групп. Каждая группа разделена на две подгруппы (А и Б): с *туберкулезом органов дыхания* (ТОД) при сохраненной лекарственной чувствительности МБТ (IA, $n=38$; ПА, $n=22$) и ТОД при МЛУ (ИБ, $n=35$; ИБ, $n=25$).

Достоверность различий между группами в частоте распределения случаев с положительной динамикой оценивалась с помощью критерия χ^2 для независимых групп, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Проведенный анализ полученных данных не выявил достоверных отличий по критериям эффективности между IA и ПА подгруппами, т. е. у пациентов с сохраненной лекарственной устойчивостью МБТ, тогда как между ИБ и ИБ подгруппами различия были достоверными по всем характеристикам: купированию симптомов интоксикации, прекращению бактериовыделения и рентгенологической динамике.

По данным, полученным в обеих исследуемых группах, наблюдался стойкий регресс следующих показателей: кашель, отхождение мокроты; характер мокроты, утомляемость и работоспособность. Был зафиксирован единичный случай кровохарканья и повышения температуры тела у пациента I группы с прогрессированием специфического процесса.

В подгруппах IA и IIА 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-й, 2-й, 3-й, 4-й и 6-й месяцы соответственно). При сравнении аналогичных показателей в IB и IIB подгруппах у пациентов с МЛУ МБТ прекращение бактериовыделения наблюдалось чаще в IB подгруппе (80, 80, 80 и 88,6% в 6-й месяц), чем во IIB (56,5, 60,87, 69,57 и 60,87% соответственно). Различия были достоверными к 6-му месяцу терапии ($p=0,023$).

Закрытие полостей распада в легких через 1 месяц лечения с использованием перхлозона в IA подгруппе достигнуто в 94,7% случаев, в то время как в контрольной подгруппе (IIА) этот показатель составил лишь 75,0%, различия были достоверны ($p=0,047$). Достигнутый результат сохранялся в 94,7% в IA подгруппе и через 6 месяцев, тогда как во IIА подгруппе имел место лишь в 83,3% случаев, различия были недостоверны ($p=0,195$).

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

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

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). Available from: URL: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> (дата обращения 30.11.2014 г.)

В результате проведенного исследования были сделаны следующие **выводы**:

1. Анализ безопасности и переносимости перхлозона свидетельствует о том, что в основной группе больных частота и тяжесть возникновения нежелательных явлений была достоверно выше, чем в контрольной. Все нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов, могли иметь связь с исследуемым препаратом, при этом они носили обратимый характер и исчезали после отмены препарата.

2. Применение перхлозона в составе комплексной терапии достоверно ускоряет сроки абациллирования у пациентов с лекарственно-резистентным туберкулезом легких по сравнению со стандартными схемами химиотерапии туберкулеза легких и существенно ускоряет сроки исчезновения бактериовыделения у пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом легких.

3. Применение перхлозона в составе комплексной терапии в течение 3 месяцев позволяет повысить частоту таких показателей, как «улучшение» и «значительное улучшение» состояния у пациентов с распространенным, лекарственно-чувствительным туберкулезом легких.

4. Эффективность курса терапии с применением перхлозона при лечении 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 новый отечественный противотуберкулезный препарат Перхлозон® (ЛП-001899 от 09.11.2012).

Таким образом, препарат Перхлозон® прошел все необходимые этапы исследований нового лекарственного средства в соответствии с мировыми стандартами. В настоящих условиях роста туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя Перхлозон® является необходимым противотуберкулезным препаратом, который обладает выраженным эффектом, прежде всего в отношении лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий, и дает шанс на выздоровление большому числу пациентов.

2. World Health Organization. Tuberculosis report 2013. Available from: URL: <http://www.who.int/tb/en/>

3. Lienhardt C., Raviglione M., Spigelman M., Hafner R., Jaramillo E., Hoelscher M., et al. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future. J Infect Dis 2012; 205 (Suppl 2): 241-9.

4. Старшинова А.А., Павлова М.В., Яблонский П.К., Сапожникова Н.В., Виноградова Т.И., Чернохаева И.В., и соавт. Эволюция фтизиатрии — это поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза. *Практ медицина* 2014; 7:133-9.
5. Иванова Л.А., Павлова М.В., Арчакова Л.И. Тактика лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. *Пробл туберкулеза и болезней легких* 2003; 5:14-6.
6. Перельман М.И., Соколова Г.Б., Борисов С.Е., Куничан А.Д., Лазарева Я.В., Можоккина Г.Н. и соавт. Лечение лекарственно-резистентного туберкулеза. *Антибиотики и химиотерапия* 2003; 48(8):28-36.
7. Туберкулез в Российской Федерации: год 2011. Аналитический обзор. М.; 2013.
8. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И., Гуцин А.С. Методические рекомендации по применению противотуберкулезного препарата Перхлозон в комплексном лечении 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-тиоуреидоиминотетрапиридиния, обладающий туберкулостатической активностью. Патент РФ 1621449, 1993, октябрь 25.
10. Гуцин А.С., Виноградова Т.И., Яблонский П.К., Батюнин Г.А., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Малыгин А.В. Противотуберкулезное лекарственное средство на основе 4-тиоуреидоиминотетрапиридиния 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.: СПб НИИФ; 1994; 1-39.
12. Малыгина Е.И., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л., Щеголева Р.А., Ниаури Д.А. и соавт. Доклиническое изучение влияния нового противотуберкулезного препарата Перхлозона® на состояние потомства. В: *Репродуктивное здоровье: проблемы, пути решения и достижения. Сб. науч. трудов и материалов междунар. мед. форума; Судак, 6-8 мая 2014. Симферополь: Оджакъ; 2014. С. 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. В: *Химия лекарственных веществ. Материалы Всеросс. конф.; Санкт-Петербург; 1994. С. 94-5.*
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: 45-7.
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. IV Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». М.; 1997. С. 187.*
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. V Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». М.; 1998. С. 541.*
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. Научн. труды Всеросс. науч.-практ. конф., 20-21 апреля 2006 г. СПб.; 2006. С. 253-4.*
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. Матер. 8-го Росс. съезда фтизиатров. М.; 2007. С. 95-6.*
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; спец. вып. 7(ч.1). С. 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. С. 22-3.*
22. Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Малыгина Е.И., Витовская М.Л., Ариэль Б.М. и соавт. Перхлозон как возможное средство этиотропной терапии туберкулеза. В: *Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом. Матер. Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием. СПб.; 2010. С. 190-1.*
23. Виноградова Т.И. Пути повышения эффективности этиотропной терапии туберкулеза. В: *Туберкулез и город: проблемы профилактики, диагностики и лечения. СПб.; 1996. Т. XI. С. 149-52.*
24. Яблонский П.К., Павлова М.В., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Арчакова Л.И., Малыгина Е.И. и соавт. Первый опыт применения нового противотуберкулезного препарата Перхлозон® во фтизиатрии. В: *Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом. Матер. Всеросс. науч.-практ. конф.; 20-22 октября 2011 г. СПб.; 2011. С. 269-70.*
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. Матер. Всеросс. науч.-практ. конф. СПб.; 1998. Т. 1. С. 164-8.*