

Изучение безопасности и переносимости противотуберкулёзного препарата тиозонид при однократном приёме возрастающих доз

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

¹ — ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Москва

² — ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

³ — АО «Фарм-Синтез», Россия, Москва

Резюме. Проведено изучение безопасности и переносимости препарата Тиозонид производства АО «Фарм-Синтез» (Россия) при однократном приёме возрастающих доз (25, 200, 400 и 600 мг) здоровыми добровольцами. В каждой группе добровольцы включались в исследование последовательно, на основании промежуточной оценки параметров безопасности. Данное исследование проведено с соблюдением требований законодательных документов и этических принципов, изложенных в ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (№ 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., с последующими дополнениями), ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». В результате проведённого исследования препарат Тиозонид производства АО «Фарм-Синтез» (Россия) показал достаточно высокую безопасность и хорошую переносимость при однократном пероральном приёме в диапазоне доз 25—600 мг.

Ключевые слова: безопасность и переносимость, тиозонид, здоровые добровольцы

The safety and tolerability study of tiozonid in single dose with it increasing

Savchenko A.U.¹, Ramenskaya G.V.², Bourenkov M.S.³

¹ — FSBI SCBT FMBA of Russia, Moscow

² — FGBOU First MGPU named after M.I. Sechenov Russian Ministry of Health, Moscow

³ — JSC «Pharm-Sintez», Russia, Moscow

Abstract. A study of the safety and tolerability tiozonid manufacturing by JSC «Pharm-Sintez» (Russia) at the single dose with it increasing (25, 200, 400 and 600 mg) in healthy volunteers. In each group, the volunteers were enrolled sequentially, based on the interim evaluation of safety parameters. This study was conducted in compliance with the requirements of legislation and the ethical principles set forth in the Federal Law «On Circulation of Medicines» (number 61-FZ of April 12, 2010), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964, with subsequent amendments), GOST R 52379-2005 «Good clinical practice» The study drug tiozonid manufacturing by JSC «Pharm-Sintez» (Russia) has shown a sufficiently high safety and well-tolerated at single oral doses in the range of 25-600 mg.

Keywords: safety and tolerability, tiozonid, healthy volunteers

Автор, ответственный за переписку:

Раменская Галина Владиславовна — д.ф.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, Москва; e-mail: ramenskaia@mail.ru

Введение

Туберкулёз — одна из глобальных проблем современного здравоохранения. Приблизительно одна треть общей популяции человечества заражена *M. tuberculosis*, каждый год регистрируют от 8 до 10 млн

новых случаев заболевания, при этом 1,7 млн человек каждый год умирают от этого излечимого заболевания. Туберкулёз занимает 4-е место в мире среди всех причин смерти.

В Российской Федерации от туберкулёза ежегодно умирает более 30 тыс человек. Его доля в струк-

туре смертности от инфекционных и паразитарных болезней составляет более 80%. За девяностые годы XX века показатель смертности от туберкулёза вырос почти в 3 раза и стабилизировался на высоком уровне [Стародубов В.И. и соавт., 1999; Перельман М.И., 2001].

Значительную роль в развитии эпидемии туберкулёза (ТБ) играет растущая частота случаев с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ МБТ), а также инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). У значительного количества больных туберкулёзом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, выявляются множественно-резистентные формы микобактерий.

По определению ВОЗ, множественно-лекарственно устойчивый туберкулёз определяется как случай туберкулёза лёгких с выделением МБТ, устойчивых одновременно, по крайней мере, к двум наиболее активным противотуберкулёзным препаратам — изониазиду и рифампицину.

Согласно результатам недавно проведённого Всемирной Организацией Здравоохранения исследования характера лекарственной устойчивости изолятов ТБ, во всём мире 20% из 17 960 изученных изолятов являлись множественно-резистентными, при этом 2% характеризовались обширной устойчивостью (XDR), то есть устойчивостью к рифампицину, изониазиду, а также к препаратам резервного ряда — антибиотикам из группы фторхинолонов и ко всем 3-м перечисленным ниже инъекционным препаратам, направленным против ТБ (то есть, к амикацину, канамицину и капреомицину).

По данным ФГУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения РФ», в 2007 г. среди больных, заболевших впервые, у 13% определялся МЛУ туберкулёз, а в когорте ранее лечёных пациентов данный показатель составил 21,4% (24 445 пациентов).

Современным стандартом лечения активной формы впервые выявленного туберкулёза является назначение комбинации из четырёх препаратов, а именно изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола. Этот режим является высокоэффективным при лечении случаев заболевания, вызываемых чувствительными формами возбудителей, при этом показатели частоты развития тяжёлых нежелательных реакций являются низкими. Тем не менее, у многих пациентов отмечаются неприятные побочные реакции, при этом степень соблюдения режима лечения на фоне относительно продолжительного курса является незначительной. Такое недостаточное соблюдение схемы терапии часто приводит к отсутствию эффекта и развитию лекарственной устойчивости.

Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью МБТ в значительном числе случаев предопределяет неудачный исход терапии и высокую

вероятность рецидива. Для лечения МЛУ ТБ применяются режимы из 4—5 препаратов резервного ряда. Эти лекарственные средства являются менее эффективными и более токсичными, чем химиопрепараты основного ряда, при этом требуется более длительное их назначение — не менее 15—18 мес. Случаи отсутствия эффективности встречаются часто, при этом для достижения клинического излечения может потребоваться хирургическое вмешательство на поражённых отделах лёгких.

В этой связи разработка и клиническое исследование новых классов противотуберкулёзных препаратов, эффективных в лечении туберкулёза, в т.ч. с множественной лекарственной устойчивостью, является актуальной задачей современной фтизиатрии.

Новый противотуберкулёзный препарат Тиозонид производства АО «Фарм-Синтез» должен обеспечить:

- повышение эффективности стандартной химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулёза;
- повышение эффективности химиотерапии туберкулёза с множественной и обширной лекарственной устойчивостью микобактерий;
- уменьшение общей продолжительности эффективной терапии МЛУ ТБ и/или значимое снижение общего количества назначаемых препаратов.

Материалы и методы

Исследуемый лекарственный препарат: Тиозонид, капсулы, производства АО «Фарм-Синтез», Россия. Тиозонид является синтетическим противомикробным средством, действующим на микобактерии туберкулёза как на чувствительные штаммы *M.tuberculosis* типа H37Rv, так и на резистентные к препаратам первой линии штаммы CN-37, CN-40 и MS-115. В ходе исследований *in vitro* была выявлена его активность также в отношении атипичных микобактерий *M.smegmatis* NCTC 8159 и *M.fortuitum* NCTC 389. Оказывает бактериостатическое действие. Предполагается, что блокируется специфический бактериальный фермент, нарушая синтез АТФ в клетке *M.tuberculosis*. Метаболизм препарата преимущественно происходит с помощью системы ферментов цитохрома P450.

Дизайн исследования: открытое одноцентровое проспективное исследование с последовательным набором 4 групп здоровых добровольцев мужского пола с эскалацией дозы (25, 200, 400 и 600 мг). Каждая из групп (10 добровольцев) подразделялась на 3 когорты (1-я и 2-я по 3 добровольца, 3-я — 4 добровольца) для последовательного включения добровольцев в исследование после промежуточной оценки параметров безопасности. Исследование для

каждого добровольца состояло из периода скрининга, госпитализации и периода «наблюдения» на протяжении 28 дней с момента приёма препарата.

Этические аспекты проведения исследования: Протокол исследования, Брошюра исследователя, Информационный листок добровольца с формой информированного согласия были одобрены Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (протокол № 54 от 16 января 2013 г.), а также Локальным комитетом по этике (протокол № 02-13 от 06.02.2013 г.).

Данное исследование проводилось с соблюдением требований законодательных документов и этических принципов, изложенных в ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (№ 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., с последующими дополнениями) трёхсторонним соглашением о надлежащей Клинической Практике (ICH GCP) и регламентировалось действующим законодательством: Конституция РФ; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТР52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»; Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; Постановление Правительства РФ от 13 сентября 2010 г. №714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»; Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 августа 2010 г. №774 н «О Совете по этике»; Федеральный закон от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ (в редакции от 25 июля 2011 г.) «О персональных данных».

План исследования: после подписания Формы информированного согласия и получения результатов скрининга (обследование на серологические маркеры ВИЧ, вирусных гепатитов В и С, сифилиса, общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, клиническая оценка состояния здоровья) Главный исследователь принимал решение о соответствии добровольца критериям включения в исследование.

Клиническая фаза исследования состояла из: периода скрининга, периода стационарного наблюдения и периода амбулаторного наблюдения.

Общая продолжительность исследования для добровольца до 43 дней.

Длительность периода скрининга до 14 дней. Длительность периода приёма препарата, включающего в себя период стационарного наблюдения — 2 сут (48 ч), период амбулаторного наблюдения — 28 сут (визиты в исследовательский центр на 3-и, 4-е, 5-е, 6-е, 7-е, 14-е и 28-е сутки).

Схема процедур и этапов представлена в табл. 1.

Оценка безопасности и переносимости проводилась по следующим параметрам:

1. Нежелательные реакции/явления и серьёзные нежелательные реакции/явления (НЯ и СНЯ): вся информация по нежелательным реакциям/явлениям регистрировалась после приёма препарата. Их частота, тяжесть (по классификации СТСАЕ) и связь с исследуемым препаратом сведена в таблицы и, при необходимости, проведён анализ между группами.
2. Данных рутинных лабораторных обследований (в основном, параметров общего клинического и биохимического анализа крови) и данные измерений жизненно-важных функций (АД, ЧСС, ЧДД и температура тела). Кроме того, лабораторные и инструментальные результаты и результаты врачебных осмотров и измерений жизненных функций сведены в таблицы относительно нормальных лабораторных значений.
3. Наличие / отсутствие дозолимитирующей токсичности.
4. Количество случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ и СНЯ.

Статистическая обработка результатов: количественные значения параметров сведены в таблицы при помощи таких показателей обобщающей статистики, как количество данных, количество пропущенных данных, среднее, стандартное отклонение, медиана, Q1 и Q3, минимальные и максимальные значения. Полученные данные обобщены при помощи дискретных групп, в которых представлены частота случаев и проценты.

По всем демографическим и исходным данным представлена описательная статистика и таблицы, вычислены и сравнены с исходными данными по критерию достоверности Стьюдента–Фишера показатели жизненно важных функций и данные клинического и биохимического анализов крови. Частота и тяжесть нежелательных явлений суммирована.

Результаты исследования

Исследование было проведено строго по утверждённому Протоколу, изменений в исследовании и запланированном объёме анализов не было.

Добровольцы в ходе исследования получали качественное, сбалансированное питание. В меню включались диетические блюда, исключалась жирная и жареная пища и напитки, содержащие кофеин.

В соответствии с Протоколом питания добровольцев во время проведения исследования было стандартизировано, так, добровольцам через 4 ч после приёма препарата был предложен завтрак, через 7 ч — обед, через 9 ч — полдник, а через 12 ч — ужин. На следующий день добровольцам был предложен завтрак, обед и ужин в соответствии с режимом работы столовой лечебного учреждения.

Таблица 1

Схема процедур и этапов

Процедуры	Скрининг -14 ÷ -1 (сут)	Сутки исследования																																				
		1														2																						
		Часы после приёма препарата																																				
		0	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	24	36	48	72	96	120	144	168	7	14	28													
Получение информированного согласия	•																																					
Оценка критериев включения/исключения	•																																					
Сбор анамнеза	•																																					
Анализ крови на ВИЧ, сифилис, маркеры гепатита В и С	•																																					
Физикальный осмотр	•																																					
Общий анализ крови, б/х анализ крови	•												•				•																	•	•			
Общий анализ мочи	•											•					•																		•	•		
Госпитализация	•											•					•																					
Температура тела	•																																					
АД, ЧСС, ЧД	•													•																						•	•	
ЭКГ	•																																				•	
Приём препарата	•																																					
Регистрация нежелательных реакций/явлений	•																																				•	
Тест на запах алкоголя	•																																					
Тест мочи на содержание наркотических средств и ЛС	•																																					
Промежуточный отчёт	•																																					
Решение об эскалации дозы	•																																					
Оценка комплаентности	•																																				•	•

Каждому добровольцу были подробно объяснены правила приёма исследуемого препарата. Персонал клиники, на базе которой проводилось исследование, систематически проверял соблюдение добровольцами данных правил.

Исследователь следил за тем, чтобы капсула исследуемого препарата проглатывалась целиком, не ломаясь и не разжёвываясь. После приёма препарата руки и ротовая полость добровольца были проверены, чтобы убедиться в том, что он действительно принял препарат.

Характеристика добровольцев.

В исследовании приняли участие 40 здоровых добровольцев-мужчин. Возраст добровольцев был от 18 до 45 лет, индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 32 кг/м². Добровольцы были разделены на 4 группы, каждая из которых получала однократно перорально препарат Тиозонид в дозе 25, 200, 400 или 600 мг. Сопоставимость групп определялась путём вычисления критерия достоверности ($t_{\text{выч}}$) разности средних показателей возраста, роста, массы тела и ИМТ между группами 2, 3 и 4 по отношению к группе 1. Результаты вычислений представлены в табл. 2.

Из представленных результатов видно, что группы 1, 2, 3 и 4 по возрасту, росту, массе и ИМТ являются сопоставимыми ($t_{\text{выч}} < t_{\text{таб}}$ для $p=0,05$).

У добровольцев, набранных для проведения данного исследования, не было аллергологического анамнеза и аллергии на лекарственные препараты. В группах 1, 3 и 4 все 100% участников были некурящими. Во 2-й группе 1 из 3 добровольцев был курящим. В состав 3-й и 4-й групп вошли добровольцы, не употребляющие алкоголь, а в составе групп 1

и 2 находилось по 1 участнику, употребляющему алкоголь в минимальных количествах, разрешённых Протоколом. Все участники употребляли чай и кофе.

До приёма препарата была проведена клиническая оценка состояния каждого добровольца. Значения жизненно-важных показателей (температура тела, артериальное давление, ЧСС и ЧД) при поступлении в стационар всех добровольцев были в пределах нормы.

При объективном осмотре, по завершении исследования по всем органам и системам состояние добровольцев было удовлетворительным. По окончании исследования кожные покровы, мягкие ткани, кости, суставы и лимфатические узлы добровольцев остались в норме. Патологии или отклонений от нормы дыхательной, сердечно-сосудистой, мочеполовой и эндокринной систем у добровольцев не наблюдалось. Желудочно-кишечный тракт, как и нервно-психический статус, добровольцев находится в норме. По данным физикального осмотра, все добровольцы по окончании исследования оставались «здоровыми» и их статус не изменился.

Показатели ЧСС, ЧДД и температуры тела добровольцев на скрининге и по окончании исследования находились в пределах нормы и статистически ($t_{\text{выч}} < t_{\text{таб}}$) не отличались от показателей, полученных до приёма препарата. В качестве примера в таблице 3 приведены изменения жизненно важных показателей у добровольцев, принимавших 600 мг препарата (4-я группа).

Сравнительный анализ показателя САД на скрининге колебался от 118 до 124 мм рт. ст. и в среднем составил 121,4±0,57 мм рт. ст. По окончании исследования САД колебался от 118 до 122 мм рт. ст. и в среднем составил 119,6±0,38 мм рт. ст. Как видно из

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа групп по антропометрическим данным

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		$t_{\text{таб}}$
	$M \pm m$	$t_{\text{выч}}$	$M \pm m$	$t_{\text{выч}}$	$M \pm m$	$t_{\text{выч}}$	$M \pm m$	$t_{\text{выч}}$	
Возраст, лет	26,9±1,82	-	25,4±1,43	0,65	26,9±2,32	0,00	22,9±0,81	2,00	2,26
Рост, см	174,9±2,04	-	173,9±1,64	0,38	175,8±1,46	0,36	179,5±1,14	1,97	2,26
Масса, кг	67,7±1,75	-	72,9±2,95	1,52	73,95±2,56	2,01	74,5±2,94	1,99	2,26
ИМТ, кг/м ²	22,2±0,45	-	24,2±1,14	1,63	23,7±0,55	2,11	22,96±0,78	0,84	2,26

Таблица 3

Сравнительный анализ жизненно важных показателей до и после проведения исследования по 4-ой группе (600 мг)

Показатель	Норма	Скрининг			Заключительное обследование			$t_{\text{таб}}$	$t_{\text{выч}}$
		X_{max}	X_{min}	$M \pm m$	X_{max}	X_{min}	$M \pm m$		
САД, мм рт.ст	100–130	118	124	121,4±0,57	118	122	119,6±0,38	2,61 [⊙]	2,26
ДАД, мм рт.ст	60–85	76	80	78,4±0,47	74	80	76,2±0,72	2,56 [⊙]	2,26
ЧСС, уд/минуту	60–80	64	76	71,2±1,33	64	78	71,8±1,43	0,70	2,26
ЧДД, в минуту	16–20	16	17	16,0±0,00	16	16	16,1±0,10	1,00	2,26
Температура тела, °С	36,4–36,8	36,2	36,6	36,40±0,04	36,2	36,6	36,45±0,04	0,88	2,26

Примечание: [⊙] — при $t_{\text{выч}} \geq t_{\text{таб}}$ разница достоверна для уровня значимости 0,05.

представленных данных колебания значений САД до и после окончания исследования находились в пределах нормы — 100—130 мм рт. ст., а разница между средними показателями составила 1,5% и хотя и являлась достоверной ($t_{\text{выч}} > t_{\text{таб}}$ для уровня значимости 0,05), но не превышала допустимую норму колебания (САД до 30 мм рт. ст.), связанного с суточными колебаниями САД, а также колебаниями, связанными с самой процедурой измерения АД.

Сравнительный анализ показал, что значения ДАД во время скринингового обследования колебались от 76 до 80 мм рт. ст. и в среднем составили $78,4 \pm 0,47$ мм рт. ст.

По окончании исследования значения ДАД колебались от 74 до 80 мм рт. ст. и в среднем составили $76,2 \pm 0,72$ мм рт. ст. Как видно из представленных данных, колебания ДАД находились в пределах нормы — 60–85 мм рт. ст., а разница между средними показателями составила 2,9% и хотя являлась достоверной ($t_{\text{выч}} > t_{\text{таб}}$ для уровня значимости 0,05), но не превышала допустимую норму колебания (ДАД до 10 мм рт. ст.), связанного с суточными колебаниями ДАД, а также колебаниями, связанными с самой процедурой измерения АД.

По инструментальному (ЭКГ) обследованию клинически значимой отрицательной динамики в процессе проведения исследования выявлено не было.

Все нежелательные явления были отмечены только по лабораторным показателям при удовлетворительном объективном состоянии и без какого-либо нарушения самочувствия добровольцев. Нежелательных явлений, по данным объективного осмотра и ЭКГ, не выявлено. Были зафиксированы следующие НЯ:

- ОРВИ I степени тяжести у 1 (10%) добровольца 2-й группы;
- микрогематурия I степени тяжести у 1 (10%) добровольца 2-й группы;
- лейкоцитурия I степени тяжести у 1 (10%) добровольца 2-й группы;
- протеинурия II степени тяжести у 2 (20%) добровольцев 3-й группы;
- лейкоцитоз I степени тяжести у 3 (30%) добровольцев 2-й группы;
- гипергликемия I степени тяжести у 3 (30%) добровольцев 2-й группы;
- нейтропения I степени тяжести у 1 (10%) добровольца и II степени тяжести у 1 (10%) добровольца 1-й группы;
- ретикулоцитоз I степени тяжести у 3 (30%) добровольцев 1-й группы;

Литература

1. Хоменко А.Г. Клинические и эпидемиологические аспекты контролируемой химиотерапии укороченной длительности. Проблемы туберкулеза. 1998; 4: 16–20.
2. Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких: Учебное пособие для врачей. М.: 2005.
3. Перельман М.И. Туберкулёз в России. Consilium Medicum. 2001; 3: 12: 564–568.
4. Мишин В.Ю. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулёзом лёгких при химиотерапии основными препаратами. Проблемы туберкулеза. 2003; 7: 24–29.
5. Мишин В.Ю. Диагностика и химиотерапия туберкулёза органов дыхания. Проблемы туберкулеза. 2005; 3: 47–64.
6. Демихова О.В. Изучение специфической противотуберкулезной активности препарата Тиозонид формы П1 и П2 при экспериментальном туберкулезе у мышей. М.: ГУ ЦНИИТ РАМН, 2009.

- повышение уровня мочевины I степени тяжести у 3 (30%) добровольцев 1-й группы;
- гипербилирубинемия II степени тяжести у 1 (10%) добровольца 2-й группы и 1 (10%) добровольца 4-й группы и I степени тяжести — у 1 (10%) добровольцев 4-й группы;
- эозинофилия I степени тяжести у 2 (20%) добровольцев 1-й группы и 1 (10%) добровольца 3-й группы;
- повышение уровня КФК I степени тяжести у 5 (50%) добровольцев 1-й группы, 2 (20%) добровольцев 2-й группы и 3 (30%) добровольцев 3-й группы и III степени тяжести — у 1 (10%) добровольца 4-й группы.

Анализ представленных нежелательных явлений во всех четырёх группах добровольцев показал, что эскалация дозы исследуемого препарата не повлияла на количество и степень их тяжести. Связь с исследуемым препаратом зарегистрированных нежелательных явлений не выявлена.

Выводы

В ходе проведённого исследования препарат Тиозонид показал хорошую переносимость и безопасность, так как:

1. Обнаруженные НЯ не выявили определённой или достоверной связи с исследуемым препаратом. Разрешение всех зарегистрированных НЯ было полным, а эскалация дозы не повлияла на количество, степень тяжести и связь с исследуемым препаратом.
2. По результатам врачебных осмотров, проведённых в ходе исследования, а также сравнительного анализа обобщённых данных врачебного осмотра до (скрининг) и по окончании исследования у добровольцев не было выявлено каких-либо отклонений в состоянии их здоровья.
3. По результатам мониторинга жизненно-важных показателей, проведённых в процессе исследования, а также сравнительного анализа обобщённых результатов жизненно-важных показателей до (скрининг) и по окончании исследования получено, что достоверных изменений у добровольцев по жизненно-важным показателям не было.
4. Результаты мониторинга ЭКГ в ходе исследования, а также сравнительного анализа обобщённых результатов ЭКГ до (скрининг) и по окончании исследования, не выявили клинически значимых изменений угрожающих жизни и здоровью добровольцев.