

ДОКЛІНІЧНІ АСПЕКТИ РИФАМІЦИНІВ У ФТИЗИАТРІЇ

М. М. Кужко, Н. М. Гульчук, М. Т. Клименко, М. І. Гуменюк

ДУ «Національний інститут фізіїатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ

Резюме. Застосування рифаміцину натрієвої солі має перевагу перед використанням рифампіцину за рівнем їх мінімальних інгібуючих концентрацій відносно тест-штаму МБТ H37Rv, величиною створюваних пікових концентрацій в сироватці крові та бактеріостатичною активністю крові.

Ключові слова: рифаміцин натрієва сіль, туберкульоз, рифампіцин.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РИФАМИЦИНОВ ВО ФТИЗИАТРИИ

**М. М. Кужко, Н. М. Гульчук,
М. Т. Клименко, Н. И. Гуменюк**

Резюме. Применение рифамицина натриевой соли имеет преимущество перед использованием рифампицина по уровню их минимальных ингибирующих концентраций в отношении тест-штамма МБТ H37Rv, величине создаваемых пиковых концентраций в плазме крови и бактериостатической активности крови.

Ключевые слова: рифаміцин натрієвая соль, туберкулез, рифампіцин.

PRECLINICAL ASPECTS OF RIFAMYCINS IN PHTISIOLOGY

**M. M. Kuzhko, N. M. Gulchuk,
M. T. Klimenko, M. I. Gumenyuk**

Summary. Application of rifamycin sodium salt is preferable to use rifampicin in terms of their minimum inhibitory concentrations relative to the test strain *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, the value generated by the peak concentration in the blood serum and bacteriostatic activity levels.

Keywords: rifamycin sodium salt, tuberculosis, rifampicin.

Адреса для листування:

Кужко Михайло Михайлович

ДУ «Національний інститут фізіїатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

03680, Київ, вул. М. Амосова, 10

Туберкульоз займає чільну позицію серед інфекційних захворювань за величиною резервуару інфекції [1]. Початок історії створення антимікобактеріальних препаратів покладено в 40-х роках минулого століття, коли були синтезовані, а згодом і введені до схем лікування основні хіміопрепарати. У зв'язку з необхідністю підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз легень в період епідемії оптимізація схем терапії не втрачає своєї актуальності. Наукові напрямки з пошуку більш ефективних способів лікування пов'язують з синтезом нових антимікобактеріальних препаратів, розробкою нових способів доставки і, нарешті, з поверненням до внутрішньовенного застосування вже відомих препаратів [2]. Серед протитуберкульозних засобів на сьогоднішній день основними залишаються ізоніазид, рифаміцини, піразинамід, етамбутол та їх комбінації. І якщо за бактеріцидним ефектом ізоніазид превалює над рифаміцинами, то першість в стерилізуючій дії (здатності вбивати популяції мікобактерій туберкульозу (МБТ), що повільно розмножуються) займають похідні рифаміцину [3–5].

Рифаміцини були відкриті у 1957 р. та відносяться до групи макролактамних антибіотиків, відомих під назвою ансаміцини. За сучасною номенклатурою продуцент рифаміцинів відноситься до *Amycolatopsis (Nocardia) mediterranei*. Цікавим є той факт, що в процесі життєдіяльності *Nocardia mediterranei* на середовищі, до складу якого входять кукурудза та соя, одночасно утворює рифаміцин А, В, С, D і Е, що мають різні властивості, однак серед даного рифаміцинового комплексу найбільшу стабільність має рифаміцин

В. Він не має вираженої активності щодо грамнегативних бактерій, і лише в процесі послідовних перетворень хімічним шляхом вдається отримати сполуки з широким спектром дії: водний розчин рифаміцину-В в умовах аерації перетворюється в рифаміцин-S (відбувається збільшення його біологічної активності) в подальшому відбувається його відновлення за допомогою аскорбінової кислоти з утворенням рифаміцину-SV, який серед зазначених похідних володіє найбільшою біологічною активністю і найменшою токсичністю. В подальшому введення зарядженої групи в процесі хімічного синтезу призводить до збільшення полярності рифаміцину-SV, що у свою чергу значно підвищує його бактеріцидну активність щодо грамнегативних бактерій [4, 6–8].

Клітинною мішенню рифаміцинів є РНК-полімераза (РНКП). Висока ефективність дії похідних рифаміцину пов'язана з їх здатністю інгібувати процес транскрипції в бактеріальній клітині. Рифаміцин зв'язується з РНКП в співвідношенні 1:1, запобігаючи початку розвитку ланцюга полінуклеотидів, що входять до складу РНК, а не його нарощування. рифаміцин не зв'язується з РНК-полімеразою ядра клітин ссавців і не впливає на їх відповідний синтез. Таким чином, ансаміцини блокують роботу прокариотичних РНКП ферментів, що каталізують біосинтез РНК, але в той же час не володіють здатністю зв'язуватися з РНК-полімеразою еукариот. Всі відомі мутації стійкості до рифаміцинів, виявлені в РНКП різних бактерій,

локалізуються в чотирьох районах в в-субодиноці РНКП [9–11].

Найбільш активними з препаратів рифаміцину є його напівсинтетичні похідні, до яких відносяться рифампіцин та рифаміцин SV натрієва сіль, що володіють високою активністю відносно МБТ та використовуються в лікуванні хворих на туберкульоз легень. Недоліком останнього є його низька біодоступність при пероральному прийомі, що нівелюється внутрішньовенним введенням препарату.

Рифаміцини переважно використовуються при туберкульозі, хоча вони також є високоефективними і при інших запальних захворюваннях, в тому числі викликаних полірезистентними стафілококами, гострому і хронічному остеомієліті, інфекціях сечо- і жовчовивідних шляхів. Рифаміцини добре проникають у всі тканини і рідини організму, включаючи цереброспінальну. Високі концентрації створюються в мокроті, плевральній рідині, в кістках. Рифаміцини піддаються біотрансформації в печінці. При її патології може бути кумуляція цих антибіотиків [12–14].

На сьогоднішній день в Україні зареєстровано декілька лікарських засобів з числа похідних рифаміцину (табл. 1).

Таким чином, серед зареєстрованих препаратів ансаміцинового ряду представлено лише 1 препарат для внутрішньовенного застосування, а саме Ріфонат.

Оскільки одним із шляхів підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз є внутрішньовенне застосування препаратів, в ході нашої подальшої роботи ми проводили порівняння різних режимів введення препаратів.

Нами було проведено дослідження 2 препаратів з числа ансаміцинів: рифаміцин SV натрієва сіль, концентрат 30 мг/мл для приготування розчину для інфузій — Ріфонат, («Юрія-Фарм», Україна) та рифампіцин, капсули для перорального прийому по 150 мг — Рифампіцин («Lupin Ltd.», Індія.).

В ході дослідження було проведено:

- визначення концентрацій досліджуваних препаратів в сироватці крові за допомогою хроматографічного методу (на високоефективному рідинному хроматографі фірми «Perkin Elmer», США) у дослідженні обчислювали дані 80 зразків крові, набраних у 20 пацієнтів;
- порівняння бактеріостатичної активності крові (БАК) відносно лабораторного штаму H37Rv за 42 зразками крові хворих, набраних у 14 пацієнтів;
- дослідження мінімальної інгібуючої концентрації Рифампіцину та Ріфонату на рідкому живильному середовищі Плоскауера-Бека з додаванням до нього *ex tempore* нормальної конячої сироватки. Дослідження проводили на тестштамі H37Rv.

Порівнювали 2 режими застосування препаратів. Пацієнти, що брали участь у дослідженні, отримували одноразово Ріфонат у дозі 450–600 мг внутрішньовенно крапельно. Через декілька днів хворі отримували препарат порівняння Рифампіцин в капсулах, у дозі 600 мг, одноразово, перорально.

Вибір термінів обстеження виходив з даних фармакодинаміки препаратів та особливостей розмноження МБТ, необхідності створення високих пікових концентрацій препаратів

Таблиця 1

Препарати похідних рифаміцину, що зареєстровані в Україні

Торгова назва	Діюча речовина	Форма випуску	Виробник	Термін дії посвідчення в Україні
Препарати для перорального прийому				
Макокс	Рифампіцин	Капсули по 150 мг	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія	з 23.07.2007 по 23.07.2012
Р-цин	Рифампіцин	Капсули по 150 мг	Люпін Лімітед, Індія	з 21.08.2008 по 21.08.2013
Рифампіцин	Рифампіцин	Капсули по 150 мг	ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна;	з 25.11.2011 по 25.11.2016
			ТОВ «Люм'єр Фарма», Україна;	з 15.02.2010 по 15.02.2015
			ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна;	з 23.07.2007 по 23.07.2012
			ВАТ «Луганський ХФЗ», Україна	з 19.04.2006 по 19.04.2011
Мікобутин	Рифабутин	Капсули по 150 мг	Пфайзер Італія С.р.л., Італія	з 02.02.2009 по 02.02.2014
Рифабутін	Рифабутин	Капсули по 150 мг	Люпін Лімітед, Індія	з 07.06.2011 по 07.06.2016
Рифапекс	Рифапентин	Капсули по 150 мг	Люпін Лімітед, Індія	з 11.07.2007 по 11.07.2012
Препарати для парентерального застосування				
Ріфонат®	Рифаміцин SV натрієва сіль	Концентрат для приготування розчину для інфузій, 30 мг/мл, флакони по 5, 15, 20 мл (150, 450, 600 мг відповідно)	«Юрія-фарм», Україна	з 23.03.2011 по 23.03.2016

у крові, а відтак і відповідних величин БАК для успішного лікування хворих на туберкульоз.

Визначення концентрацій досліджуваних препаратів рифаміцину

Результатами досліджень попередніх років було доведено, що антимікробний ефект препаратів ансаміцинового ряду залежить тільки від їх максимальної концентрації, тоді як термін контакту з МБТ не має суттєвого значення. Враховуючи дане положення нами було здійснено дослідження фармакокінетики препаратів в залежності від їх методу застосування [15].

Максимальна концентрація рифаміцину SV натрієвої солі після внутрішньовенного введення становить $(22,9 \pm 2,3)$ мкг/мл, що значно перевищує ($p < 0,05$) концентрацію рифампіцину в капсулах при прийомі в дозі 450–600 мг $(8,9 \pm 1,3)$ мкг/мл.

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації

Мінімальна інгібуюча концентрація Ріфонату у 10 разів менша за аналогічну концентрацію

В ОГ на 3-й годині спостереження високі рівні БАК визначались у $(62,5 \pm 17,1)$ % пацієнтів, середні рівні — у $(37,5 \pm 17,13)$ %. В КГ на тлі застосування рифампіцину високі рівні БАК були визначені у $(50,0 \pm 20,4)$ % пацієнтів. Слід зауважити, що, хоча сумарний показник середніх та високих рівнів БАК в ОГ та КГ групах спостерігали у 100 % випадків, кількість хворих, у яких було визначено високий рівень БАК, була більшою у ОГ, де застосовували внутрішньовенне введення Ріфонату (табл. 3).

На 6-й годині дослідження дані ОГ та КГ груп характеризувались подальшим зменшенням бактеріостатичної активності крові та виявленням її на низьких рівнях у $(37,5 \pm 17,1)$ та $(33,3 \pm 19,2)$ % хворих відповідно. В групі, де хворі отримували Рифампіцин перорально, в жодному випадку не визначали високі рівні БАК, проте спостерігали середні рівні даного показника — у $(66,7 \pm 19,2)$ % хворих. Внутрішньовенне застосування Ріфонату за сумарним показником середніх та високих БАК

Таблиця 2

Мінімальна інгібуюча концентрація Ріфонату і Рифампіцину відносно штаму H37Rv, мкг/мл

Препарат	Концентрація досліджуваного препарату мкг/мл									
	5	2,5	1,25	0,6	0,3	0,15	0,07	0,03	0,015	контроль
Рифампіцин	-	-	-	-	-	++	+++	++++	++++	++++
Ріфонат	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++++

Примітка. * — відмінність між показниками ОГ та КГ групами достовірна ($p < 0,05$).

Рифампіцину — 0,03 та 0,3 мкг/мл відповідно (табл. 2).

Бактеріостатична активність крові

Порівнювали 2 режими застосування препаратів: Ріфонат — внутрішньовенно (ОГ група); рифампіцин — перорально (КГ група). На 1-й годині дослідження у групах в 100 % випадків визначали середні та високі показники БАК. В ОГ високі показники БАК на 1-й годині дослідження спостерігались вірогідно частіше — у $(87,5 \pm 11,7)$ % пацієнтів, порівняно із КГ, де даних значень показник набував у $(33,3 \pm 19,2)$ % хворих ($p < 0,05$).

На 3-й годині після застосування препаратів проводили повторне визначення рівнів БАК.

було дещо нижчим порівняно із групою, де Рифампіцин застосовували перорально — $(62,5 \pm 17,1)$ та $(66,7 \pm 19,2)$ % відповідно, проте в даній групі у $(50,0 \pm 17,7)$ % випадків були визначені високі рівні БАК на відміну від КГ, де високих БАК не було зареєстровано.

Отже, враховуючи дані проведеного дослідження, як препарат вибору для лікування хворих на туберкульоз легень можна рекомендувати рифаміцин SV натрієву сіль (на тест штамі H37Rv в 10 разів активніший за рифампіцин), а його внутрішньовенне введення дозволяє створювати високий рівень бактеріостатичної активності крові та у 2,5 разу вищі пікові концентрації

Таблиця 3

Бактеріостатична активність крові відносно штаму H37Rv, (M ± m) %

Година дослідження	Група хворих	Величина бактеріостатичної активності крові							
		малі 1:2 – 1:4		середні 1:8 – 1:16		високі 1:32 – 1:512		середні та високі 1:8–1:512	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1-ша	ОГ(8)	-	-	1	$12,5 \pm 11,7$	7	$87,5 \pm 11,7^*$	8	100
	КГ(6)	-	-	4	$66,7 \pm 19,2^*$	2	$33,3 \pm 19,2$	6	100
3-тя	ОГ(8)	-	-	3	$37,5 \pm 17,13$	5	$62,5 \pm 17,1$	8	100
	КГ(6)	-	-	3	$50,0 \pm 20,4$	3	$50,0 \pm 20,4$	6	100
6-та	ОГ(8)	3	$37,5 \pm 17,1$	1	$12,5 \pm 11,7$	4	$50,0 \pm 17,7$	5	$62,5 \pm 17,1$
	КГ(6)	2	$33,3 \pm 19,2$	4	$66,7 \pm 19,2$	-	-	4	$66,7 \pm 19,2$

Примітка. * - відмінність між показниками ОГ та КГ групами достовірна ($p < 0,05$).

в сироватці крові хворих, ніж при пероральному застосуванні рифампіцину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 4. – С. 5–10.
2. Mitnick, C. D. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care [Text] / C. D. Mitnick, B. McGee, C. A. Peloquin // Expert Opin. Pharmacother. – 2009. – Vol. 10, – 3. – P. 381–401.
3. Егоров, А. М. Некоторые проблемы химиотерапии туберкулёза с учётом новых данных о его возбудителе [Текст] / А. М. Егоров, Ю. О. Сазыкин // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 5. – С. 11–15.
4. March, F. Molecular Genetics of Drug Resistant Mycobacterium tuberculosis / 1st ed. [Text] / F. March [et al.] // Intern. J. Tubercul. Lung Dis. – 1997. – Vol. 25. – P. 1044–1047.
5. Somoskovi, A. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis [Text] / A. Somoskovi [et al.] // Intern. J. Tubercul. Lung Dis. – 1998. – Vol. 2. – № 1. – P. 72–89.
6. Антибиотики, образуемые актиномицетами [Электронный ресурс] / Режим доступа:
7. Sensi, P. History of the Development of Rifampin [Text] / P. Sensi // Clin. Infect. Dis. – 1983. – Vol. 5. – № 3. – P. 402–406.
8. Merle, A. The Use of Rifampin in the Treatment of Nontuberculous Infections [Text] / A. Merle // Reviews of Infectious Diseases. – 1983. – Vol. 5. – 3. – P. 402–406.
9. Rattan, A., Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: molecular perspectives [Text] / A. Rattan, A. Kalia, N. Ahmad // Emerg. Infect. Dis. – 1998. – 4 (2). – P. 195–209.
10. Егоров, А. М. Химиотерапия туберкулеза. О традиционных и новых подходах к созданию антимикобактериальных лекарственных препаратов [Текст] / А. М. Егоров, Ю. О. Сазыкин // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – № 6. – С. 3–6.
11. Starke, J. R. Resurgence of tuberculosis in children / J. R. Starke // Pediatr. Pulmonol. – 1997. – V. 16. – P. 154–156.
12. Мишин, Ю. В. Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины [Текст] / Ю. В. Мишин // Consilium medicum Ukraina. – 2010. – Том 4, № 1. – С. 26–31.
13. Коровкин, В. С. Антибактериальная терапия туберкулеза легких [Электронный ресурс] / Режим доступа: antibakterialnaja_terapija_UBERK_LEGKIH.doc
14. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. [Текст] / Белоусов Ю. Б. // М. : МИА, 2010. – 872 с.