

Й. Б. Бялик, Л. М. Циганкова, Ж. Е. В'ялих
ТУБЕРКУЛОСТАТИЧНА АКТИВНІСТЬ РИФАБУТІНУ (МІКОБУТІНУ)
І ЙОГО КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ ДЕСТРУКТИВНИМ
ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України

Створення та всебічне вивчення нових протитуберкульозних препаратів, розробка ефективних режимів хіміотерапії із застосуванням цих препаратів у хворих деструктивним туберкульозом легень залишаються вкрай актуальними завданнями фтизіатрії, тим більше, що у різних країнах світу збільшується частота хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ). Хоч рифабутін був синтезований 17–18 років тому, але значно пізніше він привернув до себе особливу увагу фтизіатрів своєю високою бактеріостатичною дією на МБТ — близькою або навіть вищою, ніж у рифампіцину та ізоніазиду.

Але багато аспектів протитуберкульозної дії рифабутіну в експериментальних умовах, його ефективності та переносимості у хворих з різними формами туберкульозу легень, в тому числі з резистентними штамми МБТ, не з'ясовано або по цих питаннях існують суперечливі дані. Відсутні обґрунтовані показання для застосування цього препарату.

В першу чергу потребує з'ясування дуже важливе питання про частоту перехресної резистентності МБТ між рифампіцином і рифабутіном, який по хімічній структурі є одним із похідних (дериватом) рифаміцину SV, а саме спіро-піпериділ-рифаміцином, тобто рифабутін в певній мірі відрізняється від рифампіцину. За даними літератури, серед штамів МБТ, резистентних до рифампіцину, частота резистентності до рифабутіну коливається від 100 % до 50 % і менше, а інші штами залишаються чутливими до рифабутіну. Відповідно існують різноманітні дані про ефективність рифабутіну при хіміорезистентності МБТ, особливо при наявності резистентності до рифампіцину.

Всі ці питання були предметом наших досліджень.

Для вивчення *in vitro* бактеріостатичної дії рифабутіну (мікобутін компанії Pfizer Inc.) на мікобактерії і зіставленні її з такою рифампіцину було використано 6 стандартних лабораторних (музейних) штамів — 3 людського типу мікобактерій туберкульозу (H₃₇Rv, H₃₂ і Academia), 1 бичачого типу (M. bovis) і 2 штами атипичних мікобактерій (фотохромогенні M. kansasii і нефотохромогенні M. avium). Крім того, бактеріостатична дія препаратів була вивчена на 33 штаммах МБТ, виділених від хворих на туберкульоз легень, із яких 9 були чутливі до всіх протитуберкульозних препаратів (рифампіцину, ізоніазиду, стрептоміцину, етамбутолу, етіонаміду, канаміцину і фторхінолонів), до яких визначалась чутливість МБТ, а 24 були резистентні до 1–6 препаратів, в тому числі 20 — резистентні до 10–50 мкг/мл рифампіцину.

Дослідження *in vitro* проводились на щільному яєчно-середовищі Левенштейна-Йенсена (відносно всіх штамів), на кров'яному середовищі методом мікрокультивування (відносно 5 лабораторних і 28 виділених від хворих штамів) і на рідкому синтетичному середовищі Проскауера-Бека з 10 % вмістом нормальної кінської сироватки (3 лабораторних і 5 виділених від хворих штамів).

Отримані дані відносно мінімальної бактеріостатичної, або затримуючої чи інгібуючої концентрації (МІК) рифабутіну і рифампіцину відносно лабораторних штамів мікобактерій на різних поживних середовищах подані в табл. 1.

Із табл. 1 видно, що МІК рифабутіну відносно лабораторних штамів МБТ проявлялась при дуже низьких концентраціях препарату — від 0,01 до 0,08 мкг/мл. При цьому на рідких середовищах — Проскауера-Бека і кров'яному — МІК рифабутіну відносно лабораторних штамів МБТ людського типу була найнижчою — 0,01–0,04 мкг/мл, а на щільному середовищі Левенштейна-Йенсена дорівнювала 0,04–0,08 мкг/мл. МІК рифабутіну щодо лабораторного штаму бичачого типу на середовищі Левенштейна-Йенсена була також низькою — 0,08 мкг/мл. Всі ці дані свідчать про дуже високу бактеріостатичну активність рифабутіну відносно лабораторних штамів МБТ.

Як свідчать дані табл. 1, МІК рифабутіну відносно всіх лабораторних штамів МБТ на всіх середовищах була в 2–7 разів нижчою, ніж рифампіцину, тобто рифабутін проявляє в 2–7 разів більшу бактеріостатичну активність, ніж рифампіцин.

Щодо атипичних мікобактерій, то на кров'яному і Левенштейна-Йенсена середовищах МІК рифабутіну відносно M. kansasii становила 0,3 мкг/мл проти 5,0 мкг/мл рифампіцину, а відносно M. avium — відповідно 0,6–1,25 мкг/мл і 5–10 мкг/мл, тобто рифабутін був *in vitro* ефективним відносно і цих штамів, причому в 8–16 разів більш активним, ніж рифампіцин. Ці дані експериментально обґрунтовують перспективність застосування рифабутіну при інфекціях, викликаних атипичними мікобактеріями.

Рифабутін проявляв високу активність і щодо виділених від вперше виявлених хворих туберкульозом легень МБТ, чутливих до рифампіцину. Так, серед 13 таких штамів, що були досліджені на середовищі Левенштейна-Йенсена, 2 затримувались в рості концентрацією рифабутіну 0,04 мкг/мл, 3 — 0,08 мкг/мл, 4 — 0,15 мкг/мл і 4 — 0,3 мкг/мл, між тим як МІК рифампіцину становила для 2 із цих штамів 0,15 мкг/мл, для 2 — 0,3 мкг/мл, для 2 — 0,6 мкг/мл і для 7 — 1,25 мкг/мл. На кров'яному середовищі із 8 досліджених штамів (чутливих до рифампіцину) МІК рифабутіну складала у 4 штамів 0,08 мкг/мл і у 4 — 0,15 мкг/мл, а рифампіцину у 4 — 0,3 мкг/мл і у 4 — 0,6 мкг/мл. На середовищі Проскауера-Бека (досліджено 5 штамів) рифабутін затримував ріст 1 штаму при мінімальній концентрації 0,04 мкг/мл, 3 — при 0,08 мкг/мл і 1 — при 0,15 мкг/мл, а рифампіцин затримував ріст 1 штаму концентрацією 0,15 мкг/мл, 1 — 0,3 мкг/мл і 3 — 0,6 мкг/мл.

Таким чином, бактеріостатична активність рифабутіну відносно виділених від хворих штамів МБТ, чутливих до рифампіцину, була на всіх середовищах, як правило, в 4–7 разів більшою, ніж рифампіцину.

При вивченні бактеріостатичної дії рифабутіну на виділені від хворих штами МБТ, резистентні до рифампіцину, штами були поділені на 2 групи: штами з високою резистентністю до рифампіцину (10–20 мкг/мл

REKLAMA

Таблиця 1

Мінімальна бактеріостатична концентрація рифабутину і рифампіцину відносно лабораторних штамів мікобактерій на різних поживних середовищах

Лабораторні штами мікобактерій		Мінімальна затримуюча ріст мікобактерій концентрація рифабутину і рифампіцину (в мкг/мл) на поживних середовищах					
		Левенштейна-Йенсена		Кров'яне		Проскауера-Бека	
		рифабутін	рифампіцин	рифабутін	рифампіцин	рифабутін	рифампіцин
Штами мікобактерій туберкульозу	H ₃₇ Rv	0,04	0,15	0,02	0,04	0,01	0,04
	H ₃₂	0,08	0,15	0,02	0,08	0,04	0,08
	Academia	0,08	0,3	0,02	0,08	0,02	0,04
	M.bovis	0,08	0,6	—	—	—	—
Штами атипичних мікобактерій	M.kansasii	0,3	5,0	0,3	5,0	—	—
	M.avium	1,25	10,0	0,6	5,0	—	—

на середовищі Левенштейна-Йенсена і 5–10 мкг/мл на кров'яному) і штами з високою резистентністю до рифампіцину (відповідно 40–50 мкг/мл і 20–50 мкг/мл на цих середовищах).

Із 10 штамів МБТ з невисокою резистентністю до рифампіцину 8 (80,0 %) залишались чутливими до рифабутину. Так, на середовищі Левенштейна-Йенсена ріст 3 штамів затримувався концентрацією рифабутину 0,6 мкг/мл, 1 — 1,25 мкг/мл, 2 — 2,5 мкг/мл і 2 — 5 мкг/мл, а на кров'яному середовищі МІК рифабутину становила у 1 штаму — 0,3 мкг/мл, у 3 — 0,6 мкг/мл, у 2 — 1,25 мкг/мл і у 2 — 2,5 мкг/мл.

Все ж таки можна відмітити, що у порівнянні з чутливими до рифампіцину МБТ, МІК рифабутину щодо штамів з невисокою стійкістю до рифампіцину помітно збільшувалась — з 0,04–0,3 мкг/мл до переважно 0,6–5,0 мкг/мл на середовищі Левенштейна-Йенсена і з 0,08–0,15 мкг/мл до, як правило, 0,3–2,5 мкг/мл на кров'яному середовищі. Але, враховуючи в декілька разів більшу, ніж у рифампіцину, бактеріостатичну активність рифабутину, можна розраховувати на його ефект і в цих випадках.

Лише 2 штами (20 %) із цієї групи з резистентністю до 20 мкг/мл рифампіцину на середовищі Левенштейна-Йенсена і 10 мкг/мл на кров'яному були стійкими відповідно до 10 мкг/мл і 5 мкг/мл рифабутину.

Зовсім інша картина виявилась відносно штамів із високою резистентністю до рифампіцину. Так, у 9 (90 %) із 10 штамів з резистентністю до 40–50 мкг/мл рифампіцину на середовищі Левенштейна-Йенсена і 20–50 мкг/мл на кров'яно-му мала місце повна перехресна резистентність до рифабутину. Вона досягала 20–50 мкг/мл рифабутину на середовищі Левенштейна-Йенсена і 10–50 мкг/мл рифабутину на кров'яному. Лише 1 штам (10 %) із стійкістю до 40 мкг/мл і 20 мкг/мл рифампіцину відповідно на середовищах Левенштейна-Йенсена і кров'яному залишався чутливим до рифабутину, але чутливість до нього значно зменшилась — МІК рифабутину становила 5 мкг/мл на обох середовищах.

Таким чином, отримані дані свідчать про неповну перехресну резистентність МБТ між рифампіцином і рифабутіном, дозволяють диференційовано підходити до призначення рифабутину хворим з резистентністю до рифампіцину, особливо в залежності від її ступеня і розраховувати на можливість певного ефекту рифабутину при цих ситуаціях. Але отримані дані показують, що найбільшу

ефективність рифабутін може проявити при наявності чутливості МБТ до рифампіцину.

Що стосується штамів, чутливих до рифампіцину, але стійких до інших протитуберкульозних препаратів, то не відмічено перехресної резистентності між ними і рифабутіном.

Клінічна ефективність та переносимість рифабутину (мікобутину) була вивчена у 54 хворих деструктивним туберкульозом легень, що вже раніше тривало і (або) багаторазово, часто несистематично і в кінцевому рахунку не ефективно, лікувались основними і нерідко резервними протитуберкульозними препаратами (ПТП) і, як правило, виділяли резистентні до деяких або багатьох із них МБТ. З моменту виявлення туберкульозу до призначення рифабутину у 9 хворих пройшло від 6 до 11 міс, у 13 — від 1 до 2 років, у 15 — від 3 до 5 років і у 17 — від 6 до 17 років. Інфільтративний туберкульоз легень мав місце у 26 осіб (48,2 %), дисемінований — у 18 (33,3 %) і фіброзно-кавернозний — у 10 (18,5 %). У подавляючій більшості хворих — 44 (81,5 %) — деструктивний процес був поширеним, з наявністю крупних або чисельних каверн і казеозних утворень, і лише у 10 (18,5 %) — обмеженим. У всіх осіб в легенях виявлялись також інфільтративні і вогнищеві зміни, часто і свіжі вогнища бронхогенного обсіменіння, а також ділянки казеозу.

МБТ були виявлені у всіх хворих, із них у 43 (79,6 %) бактеріовиділення було масивним. 3 хворих (5,6 %) виділяли стійкі до 1 препарату МБТ, 7 (13 %) — до 2 препаратів, 19 (35,2 %) — до 3-х, 8 (14,8 %) — до 4-х, 11 (20,4 %) — до 5 і 2 (3,7 %) — навіть до 6 ПТП. Лише у 4 осіб (7,4 %) залишалась чутливість МБТ до всіх ПТП при наявності клінічної резистентності до деяких або багатьох із них. Резистентність до рифампіцину (10–20 мкг/мл) визначалась у 41 хворого (75,9 %), до ізоніазиду — у 37 (68,5 %), до стрептоміцину — у 38 (70,4 %), до інших препаратів (канаміцину, етамбутолу, етіонаміду, фторхінолонів) — рідше (у 31 — 11 % випадків). В цілому мультирезистентність мала місце у 33 хворих (61,1 %), полірезистентність — у 14 (25,9 %). До всіх ПТП резистентність МБТ визначалась на середовищі Левенштейна-Йенсена.

Рифабутін застосовувався в капсулах, що містили 0,15 г препарату, призначався перорально один раз на добу щоденно або через день вранці натще. У 20 хворих його добова доза складала 0,3 г, у 20 — 0,45 г і у 8 осіб доза рифабутину коливалась від 0,45–0,3 г до 0,3–0,15 г.

Рифабутін сполучався з 3–5 іншими ПТП, переважно резервними, іноді основними, до яких залишалась чутливість МБТ — етіонамідом (протіонамідом), канаміцином або амікацином, фторхінолонами (ципрофлоксацином чи офлоксацином), кларитроміцином, етамбутолом, піразинамідом і (або) ізоніазидом. Ці препарати в загальноприйнятій дозах застосовувались щоденно або інтермітуюче (через день, 2–3 рази на тиждень). Загальна інтенсивність хіміотерапії складала 4–5 препаратів в день. Рифабутін в таких режимах застосовувався у 15 хворих 2–3 міс, у 31 — 3,5–5 міс і у 8 — 6–8 міс.

Комбінована хіміотерапія з включенням рифабутіну приводила вже на першому етапі лікування до помітних клінічних результатів. Так, за 2–4 тижні знижувалась або нормалізувалась температура, зменшувались симптоми інтоксикації, кашель, харкотиння, анорексія, покращувалось самопочуття хворих. Потім ці симптоми продовжували зменшуватись або зникали. Харкотиння втрачало свій гнійний характер. Повне зникнення цих симптомів за 2–6 міс настало у 28 із 54 хворих (51,9 %) і помітне зменшення — у 18 (33,3 %). ШОЕ нормалізувалася за 2–6 міс у 27 осіб (50,0 %) і помітно знизилась у 19 (35,2 %). Лейкоцитоз, паличкоядерний зсув вліво і лімфопенія зникли в 87–71 % випадків, звичайно в перші 1–2 міс.

Вже через 15–30 днів від початку застосування рифабутіну значно зменшувалась масивність бактеріовиділення: кількість МБТ, що виявлялись при бактеріоскопії харкотиння, зменшувалась з 5–50 в кожному полі зору до 1–3, а потім і до окремих особин в препараті. В наступні тижні лікування МБТ все рідше виявлялись методами флотації та висіву або вже зовсім не виявлялись.

Через 1 міс хіміотерапії МБТ зникли у 3 (5,6 %) із 54 хворих, через 2 міс — у 8 (14,7 %), через 3 міс — у 8 (14,8 %), через 4 міс — у 5 (9,3 %), через 5 міс — у 3 (5,6 %) і через 6–7 міс — у 2 (3,7 %). Таким чином, припинення бактеріовиділення, підтвержене багаточисельними дослідженнями харкотиння методами флотації та висіву, було досягнуто більш як у половини хворих — 29 (53,7 %). Середні строки абацільювання були досить швидкими і становили $(3,14 \pm 0,27)$ міс. Ще у 13 хворих (24,1 %) помітно зменшилась масивність бактеріовиділення. Ці результати слід оцінити як значні, оскільки вони були досягнуті при тяжкому хронічному деструктивному хіміорезистентному туберкульозі.

Розсмоктування інфільтративних, казеозних і м'яковогнищевих утворень в легнях починалось на 1–2-му міс лікування і досягало свого максимуму через 3–6 міс. Повне або значне їх розсмоктування (іноді і ущільнення) було досягнуто у 28 хворих (51,9 %), часткове — у 18 (33,3 %). Рифабутін як потужний антибіотик особливо впливав на регресію цих утворень, причому в значно більшій мірі, ніж інші антибіотики — канаміцин, амікацин і стрептоміцин.

Зменшення розмірів порожнин розпаду, розсмоктування та відторгнення розміщених в них казеозних мас, потоншення стінок каверн відбувалось на 1–5-му міс прийому рифабутіну в комбінації з іншими препаратами. З 3–5-го міс наставало або повне загоєння порожнин розпаду, але частіше — подальша їх регресія в більш повільному темпі. Через 3 міс від початку хіміотерапії каверни загоїлись у 1 хворого (1,9 %), через 4 міс — у 3 (5,5 %), через 5 міс — у 4 (7,4 %), через 6 міс — у 2 (3,7 %) і через 7 міс — у 1 (1,9 %). В цілому загоєння каверн було досягнуто у 11 хворих (20,4 %), а середні строки їх загоєння склали $(4,9 \pm 0,38)$ міс.

У більшості хворих — 34 (63 %) — внаслідок тяжкого і занедбаного процесу була досягнута лише часткова, але досить виражена регресія каверн — зменшення розмірів і зникнення частини порожнин розпаду, потоншення їх стінок. У всіх цих хворих ці зміни супроводжувались вираженим розсмоктуванням інфільтративних та м'яковогнищевих утворень і у 18 — припиненням бактеріовиділення.

Таким чином, повна або часткова регресія каверн констатована у подавляючій більшості хворих — 45 (83,3 %). Лише у 9 (16,7 %) найбільш тяжких хворих з полікавернозним процесом і великими кавернами розміри і кількість їх не зменшились.

В цілому безпосередні результати застосування рифабутіну в комплексній терапії можна було визначити у 11 хворих (20,4 %) як значне поліпшення (загоєння каверн, абацільювання і ліквідація інших проявів туберкульозу), у 18 (33,3 %) — як поліпшення (припинення бактеріовиділення, часткова регресія каверн, ліквідація або значне зменшення інших проявів активного процесу), у 17 (31,5 %) — як часткове поліпшення (перш за все симптоматичне, а також часткове розсмоктування інфільтративно-вогнищевих утворень, часто помірна регресія каверн і зменшення масивності бактеріовиділення), а у 8 (14,8 %) найбільш тяжких хворих з хронічним полікавернозним процесом і мультирезистентністю переважно до 4–6 препаратів картина хвороби або суттєво не змінилася (у 6), або погіршилася (у 2). Таким чином, більш як у половини досить тяжкого контингенту хворих були отримані виражені позитивні результати.

Із 21 хворого з резистентними МБТ до 4–6 ПТП бактеріовиділення припинилось у 6 (28,6 %), а порожнини розпаду загоїлись лише у 2 (9,5 %), а серед 33 осіб, виділявших резистентні до 1–3 препаратів або повністю чутливі МБТ, результати були значно кращі — абацільювання досягнуто у 23 (69,7 %), а загоєння каверн — у 9 (27,3 %); різниця по припиненню бактеріовиділення високо достовірна: $P < 0,01$.

Бактеріовиділення припинилось у 19 (46,3 %) із 41 хворого з резистентними до рифампіцину МБТ і у 10 (76,9 %) із 13 осіб, що виділяли чутливі до рифампіцину МБТ, а порожнини розпаду загоїлись відповідно у 7 (17,1 %) і 4 (30,8 %); різниця по абацільюванню достовірна: $P < 0,05$. Все ж таки результати лікування хворих з рифампіцино-резистентними МБТ вказують на можливість ефективного застосування рифабутіну і у цих хворих — перш за все, як свідчать дані досліджень *in vitro*, при невисокій резистентності МБТ до рифампіцину.

Порівняння результатів хіміотерапії з включенням і без включення рифабутіну наведено в табл. 2. В контрольній групі із 52 хворих деструктивним хіміорезистентним туберкульозом, що була ідентичною основній групі по характеру і давності процесу, лікарській резистентності МБТ, попередньому лікуванню та віково-статевому складу, застосовувались такі ж по інтенсивності і близькі по складу режими хіміотерапії, як і в основній групі, але без рифабутіну.

Табл. 2 демонструє значно більш високі і більш швидкі результати при застосуванні рифабутіну: бактеріовиділення припинилось у 53,7 % хворих, а без рифабутіну — лише у 30,2 % ($P < 0,02$), а середні строки абацільювання становили відповідно $(3,14 \pm 0,27)$ міс і $(4,45 \pm 0,43)$ міс ($P < 0,01$). В основній групі загоєння каверн відбулося у 20,4 % хворих, часткова регресія — у 63,0 %, а в цілому регресія каверн — у 83,3 %, між тим як в контрольній групі ці зрушення мали місце лише

Таблиця 2

Ефективність хіміотерапії хворих деструктивним хіміорезистентним туберкульозом легень із
і без застосування рифабутіну

Режими хіміотерапії	Кількість хворих	Припинення бактеріовиділення			Регресія каверн						
		частота		середні строки (в міс)	загоєння			часткова регресія		всього	
		абс.	%		частота		середні строки (в міс)	абс.	%	абс.	%
					абс.	%					
З рифабутіном	54	29	53,7*	3,14±0,27*	11	20,4	4,91±0,37*	34	63,0	45	83,3*
Без рифабутіну	53	16	30,2*	4,45±0,43*	6	11,3	6,46±0,70*	26	49,1	32	60,4*

Примітка: * — достовірна різниця між основною і контрольною групами ($P < 0,05 - 0,01$)

відповідно в 11,3 %, 49,1 % і 60,4 %; різниця між основною і контрольною групами по сумарній регресії каверн достовірна ($P < 0,01$), а окремо по загоєнню каверн і по частковій їх регресії, хоч і не досягла достовірного рівня ($P > 0,1$), але показує явну тенденцію до збільшення частоти цих зрушень при застосуванні рифабутіну. Крім того, цей препарат достовірно — з (6,46±0,70) до (4,91±0,37) міс, ($P < 0,05$) — скорочував строки загоєння порожнин розпаду.

Таким чином, застосування рифабутіну підвищувало частоту припинення бактеріовиділення і загоєння каверн в 1,8 рази, а у відсотках частота абацілювання і сумарної регресії каверн збільшувалась на 23 %, Крім того, строки абацілювання і загоєння порожнин розпаду скорочувались на 1,3–1,5 міс. Значно кращу ефективність лікування в основній групі ми пояснюємо дуже високою — в декілька разів більшою, ніж у рифампіцину — бактеріостатичною активністю рифабутіну і його здатністю впливати на штами з невисокою резистентністю до рифампіцину.

Що стосується переносимості рифабутіну, то були відмічені лише температурні реакції — підвищення температури до 37,5–39,5 °C через 10–18 годин після прийому препарату. Вони мали місце у 10 хворих (18,5 %), із них у 5 (9,3 %) температура підвищувалась кожний раз із вказаним інтервалом після повторного прийому рифабутіну, навіть в меншій дозі, внаслідок чого препарат відмінили. У 5 інших хворих після зменшення дози (з 0,45–0,3 г до 0,3–0,15 г) або після переходу із щоденного на інтермітуючий прийом рифабутіну температурні реакції послаблювались, зникали і, як правило, не повторювались. Інших проявів (свербіж, висип, гіперемія шкіри та слизових, еозинофілія тощо), характерних для алергічних реакцій, не відмічалось. Побічні реакції від інших препаратів в основній і контрольній групах носили звичайний, як правило, помірний характер і суттєво не відрізнялись (35–36 % випадків).

Висновки

1. Рифабутін проявляє дуже високу бактеріостатичну активність відносно штамів МБТ хворих — в середньому в 3–7 разів більшу, ніж рифампіцин. МІК рифабутіну щодо лабораторних і виділених від хворих штамів МБТ, чутли-вих до рифампіцину, коливається на рідких поживних середовищах Проскауера-Бека і кров'яному в межах 0,01–0,15 мкг/мл, а на щільному середовищі Левенштейна-Йенсена — 0,04–0,3 мкг/мл.

2. Має місце часткова перехресна резистентність МБТ між рифабутіном і рифампіцином. При невисокій резистентності МБТ до рифампіцину (10–20 мкг/мл на середовищі Левенштейна-Йенсена і 5–10 мкг/мл на кров'яному), хоча МІК рифабутіну щодо таких штамів збіль-

шується, вони, як правило, залишаються чутливими до рифабутіну. При високій резистентності до рифампіцину (40–50 мкг/мл на обох середовищах) у 90 % штамів виникає повна перехресна резистентність до рифабутіну (20–50 мкг/мл).

3. У хворих деструктивним, раніше неефективно лікованим, хіміорезистентним туберкульозом легень рифабутін в комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами проявив значну ефективність і сприяв припиненню бактеріовиділення в 53,7 % випадків і частковій або повній регресії каверн — в 63 %. Ці результати були на 23 % вище і досягались на 1,3–1,5 міс швидше, ніж при режимах хіміотерапії без рифабутіну.

4. Рифабутін найбільш ефективний при збереженні чутливості МБТ до рифампіцину. Але можливо його застосування і при невисокій резистентності до рифампіцину, особливо тоді, коли доведено збереження чутливості МБТ до рифабутіну. При високій резистентності до рифампіцину (40–50 мкг/мл) застосування рифабутіну недоцільне.

ТУБЕРКУЛОСТАТИЧНА АКТИВНІСТЬ РИФАБУТИНУ (МІКОБУТИНУ) І ЙОГО КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ ДЕСТРУКТИВНИМ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

Й. Б. Бялик, Л. М. Циганкова, Ж. Е. В'ялик
Резюме

Доведена більша бактеріостатична активність і клінічна ефективність рифабутіну у порівнянні із рифампіцином. Встановлена часткова перехресна резистентність МБТ між рифабутіном і рифампіцином, яка при високій резистентності до рифампіцину виникає у 90 % штамів. Частота припинення бактеріовиділення під впливом рифабутіну в комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами була на 23 %, а часткова або повна регресія каверн досягалась на 1,3–1,5 міс. швидше, ніж при режимах хіміотерапії без рифабутіну.

TUBERCULOSTATIC ACTIVITY OF RIFABUTIN (MYCOBUTIN) AND ITS CLINICAL EFFICACY IN PATIENTS WITH DESTRUCTIVE RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

I. B. Byalyk, L. M. Tsygankova, Zh. E. Vyalykh
Summary

It has been proved the higher bacteriostatic activity and clinical efficacy of rifabutin in comparison with rifampicin. The partial cross resistance of mycobacterium tuberculosis to rifampicin and rifabutin (almost in 90 % of cases) was registered. During the treatment with rifabutin in combination with other antituberculosis medicines the rate of sputum abacilation was 23 % higher, and the rate of partial or complete cavern regression — 1,3–1,5 months faster, than in those regimens without rifabutin.