

С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, Л. М. Циганкова, М. С. Кутищенко
ЕФЕКТИВНІСТЬ РИФАПЕНТИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
ІЗ НОВИМИ ВИПАДКАМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

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

Існує багато причин, що пояснюють складну епідеміологічну ситуацію з туберкульозу. Одними з них є вади хіміотерапії [1, 4]. Перш за все, це стосується несистематичного прийому протитуберкульозних препаратів хворими, що у свою чергу приводить до розвитку вторинної резистентності. Несистематичний прийом протитуберкульозних препаратів пов'язаний із низькою прихильністю хворих до лікування та намаганням ухилитися від прийому великої кількості протитуберкульозних препаратів (близько 15 таблеток), котрі необхідно прийняти пацієнту за один день протягом інтенсивної фази лікування, погану переносимість протитуберкульозної хіміотерапії [1, 4, 14].

Ключовим моментом в досягненні виліковування від туберкульозу є контрольоване лікування, яке має бути забезпечене як на стаціонарному, так і на амбулаторному етапах хіміотерапії. Лікування, яке включає рифампіцин, вимагає контролю за прийомом препаратів, оскільки до рифампіцину швидко розвивається медикаментозна резистентність при нерегулярному прийомі [14]. Згідно сучасним нормативним документам, якщо неможливо забезпечити контроль за проковтуванням рифампіцину, препарат не призначають у підтримуючу фазу. Замість рифампіцину призначають етамбутол, тривалість підтримуючої фази подовжується до 6 міс — 6НЕ. Для забезпечення контрольованого прийому рифампіцину пацієнтами, які живуть далеко від кабінетів контрольованого лікування, рифампіцин замінюють на рифапентин, який має пролонговану дію і дозволяє відвідувати кабінет контрольованого лікування 2 або 1 раз на тиждень [3].

За останні 10 років найбільшим досягненням в протитуберкульозній хіміотерапії є створення рифапентину [7, 10]. Розробка нових протитуберкульозних препаратів спрямована на створення препаратів з більшою активністю, ніж вже існуючі, або з пролонгованою дією, або з унікальним механізмом дії, який дозволяє уникати перехресної медикаментозної резистентності МБТ [7].

Рифапентин є похідним рифампіцину, який значно переважає рифампіцин за активністю у відношенні мікобактерій туберкульозу, фармакокінетичними властивостями (має тривалу дію 36–72 години та кращий профіль безпечності у відношенні гепатотоксичності) [9, 11 10].

Так само як і рифампіцин, він за механізмом дії блокує ДНК-залежну РНК-полімеразу, тим самим порушуючи синтез білка в бактеріальній клітині. Діє бактерицидно на МБТ, які активно розмножуються та персистують. МІК рифапентину в 6 разів вища, ніж рифампіцину (0,005 мкг/мл) [8].

Оскільки рифапентин є похідним рифампіцину, то за класифікацією він належить до протитуберкульозних препаратів I ряду, які застосовують для лікування нових випадків туберкульозу. Однак, зважаючи на значно вищу вартість рифапентину у порівнянні з рифампіцином, рифапентин не належить до основних протитуберкульоз-

них препаратів I ряду, а входить до резерву цієї групи. Рифапентин застосовують для лікування нових випадків туберкульозу за спеціальними показаннями: у дітей та дорослих з високим ризиком гепатотоксичних реакцій, у випадках, коли неможливо забезпечити щоденний контрольований прийом протитуберкульозних препаратів на амбулаторному етапі [5, 6, 13].

Рифапентин нещодавно був ухвалений Управлінням по лікарським препаратам та харчовим продуктам США (FDA) завдяки своїм унікальним властивостям, таким, як найбільша тривалість дії серед усіх рифампіцинів, зручність при лікуванні в інтермітуючому режимі, активність у відношенні МБТ не менша ніж у рифабутину, вища, ніж у рифампіцину, та вища, ніж у цих двох препаратів у відношенні *M. avium intracellulare* [9].

Рифапентин за рахунок його більшої активності може бути застосованим у хворих, які раніше лікувались рифампіцином, із невисоким ступенем резистентності до нього — 10 мкг/мл. Препарат має пролонговану дію і може застосовуватись для контрольованого лікування 1 раз на тиждень у хворих, які далеко живуть від лікувального закладу і не можуть відвідувати його щоденно або через день. При цьому ізоніазид видають пацієнту на руки для щоденного прийому, крім днів, коли він відвідує кабінет контрольованого лікування для прийому рифапентину [3, 10].

Тривають клінічні дослідження по вивченню ефективності та переносимості рифапентину в різних дозах [13, 14]. При цьому отримані різні результати — від високої частоти рецидивів туберкульозу через недостатню ефективність одноразового прийому на тиждень у підтримуючій фазі хіміотерапії до високої ефективності як по безпосереднім, так і за віддаленими результатами. Виникнення рецидивів туберкульозу в клінічних дослідженнях в Гонк Конзі пояснюють застосуванням рифапентину китайського виробництва, у якого була нижча біодоступність [6]. Такі ж протиречливі дані щодо переносимості рифапентину. Воск N.N. та співавт. в клінічних дослідженнях виявили більшу частоту побічних реакцій від рифапентину, ніж від рифампіцину [13], тоді як Langdon G. та співавт. доповідають про добру переносимість цього препарату [9].

Вітчизняний досвід застосування пролонгованих рифампіцинів відсутній. Ці препарати не набули повсюдного застосування у зв'язку із відсутністю у нашій країні до останніх років чітких стандартизованих схем лікування, тому отримання власного досвіду застосування пролонгованих рифампіцинів є дуже актуальним на даний час. Рифапентин має більш високу вартість порівняно із рифампіцином, тому важливо встановити його ефективність та частоту побічних ефектів, а також визначити показання до його застосування, з метою раціонального використання коштів на протитуберкульозне лікування.

Матеріали та методи

Було проведено відкрите, рандомізоване, контрольоване клінічне дослідження з метою встановлення ефек-

тивності та переносимості режимів лікування із застосуванням рифапентину у комплексному лікуванні хворих із новими випадками туберкульозу. Застосовували рифапентин під торговою назвою "Рифапентин", виробництва ТОВ "Львівтехнофарм" (Україна).

У дослідженні приймали участь 40 пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень (1 клінічна категорія). В основній та контрольній групах було по 20 осіб.

Розподілення пацієнтів в групи порівняння здійснювалось рандомізовано методом випадкових чисел. В основній групі чоловіків було 15 (75 %), жінок — 5 (25 %), в контрольній — відповідно 14 (70 %) та 6 (30 %), $p > 0,05$. Вік хворих в групах порівняння становив $(31,5 \pm 2,0)$ та $(34,5 \pm 2,0)$ років, що вірогідно не відрізнялось, $p > 0,05$.

Мікобактерії туберкульозу виділяли 17 хворих (85 %) основної групи та 16 (80 %) — контрольної. У 10 (50 %) пацієнтів основної групи бактеріовиділення визначено як методом мікроскопії, так і методом засіву на середовище Левенштейна-Йенсена, у 7 (35 %) — лише методом засіву. У інших 3 (29,2 %) пацієнтів бактеріовиділення не визначалось жодними методами, але у легенях мав місце поширений туберкульозний процес. У 12 (60 %) хворих контрольної групи бактеріовиділення визначено як методом мікроскопії, так і методом засіву; у 4 (20 %) — тільки методом посіву.

У 10 (50 %) хворих основної групи визначено деструктивний туберкульоз із наявністю середніх (5 хворих) та дрібних (5 хворих) каверн. У 7 (35 %) хворих основної групи каверни не визначалися, у 3 (15 %) із них мав місце ексудативний плеврит туберкульозної етіології.

У 11 (55 %) хворих контрольної групи визначено деструктивний туберкульоз із наявністю середніх (5 хворих) та дрібних каверн (6 хворих). У 7 (35 %) хворих контрольної групи каверни не визначалися, у 2 (10 %) із них мав місце ексудативний плеврит туберкульозної етіології.

Клінічні прояви хвороби та інтоксикаційний синдром (кашель із харкотинням слизового характеру, субфебрильна температура (до 38°C), схуднення, зсув лейкоцитарної формули вліво, прискорення ШОЕ) були у 19 (95 %) пацієнтів основної групи та у 17 хворих основної групи (85%).

Супутні захворювання: у 1 (5 %) хворого був хронічний гепатит та ще у 1 (5 %) — хронічний холецистит, у стадії ремісії. В 1 (5 %) хворого контрольної групи був цукровий діабет, в 2 (10 %) — обструктивний бронхіт.

Отже клінічна характеристика свідчила, що хворі в групах порівняння не відрізнялись — в обох групах переважали чоловіки молодого віку. Туберкульозний процес у переважної більшості пацієнтів був деструктивний з бактеріовиділенням.

Рифапентин призначали 2 рази на тиждень зранку після сніданку у дозі 0,6 г (4 таблетки) у комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами, які складають режим для лікування хворих 1 категорії (ізоніазид 450 мг, піразинамід 2000 мг, етамбутол 1200 мг).

В контрольній групі пацієнти отримували рифампіцин щоденно протягом усього курсу хіміотерапії (6 міс) у дозі 0,6 г у комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами, які складають режим для лікування хворих 1 категорії (ізоніазид 450 мг, піразинамід 2000 мг, етамбутол 1200 мг).

Оцінювали наступні показники ефективності лікування туберкульозу:

— динаміка клінічних проявів хвороби: кашель, кількість харкотиння, підвищення температури тіла, виснаження, схуднення;

— динаміка даних лабораторного та рентгенологічного обстеження: відхилення у загальному аналізі крові (анемія, лейкоцитоз, зсув формули вліво, підвищення ШОЕ) та їх динаміка (покращання, нормалізація), даних оглядової рентгенографії та томографії легень (наявність або відсутність розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін у легенях, регресія каверн), динаміка бактеріовиділення (припинення, зменшення масивності);

— наявність побічних ефектів від застосування рифапентину (переносимість препарату) оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів та скарг, які доповідались пацієнтами у процесі лікування та об'єктивного спостереження за хворими (реєстрація лікарем алергічних проявів або змін лабораторних показників).

Ефективність рифапентину оцінювали по динаміці основних клінічних симптомів туберкульозу та рентгенологічних даних, лабораторними показниками через 2 місяці комплексного лікування у порівнянні із цими показниками на початку лікування.

Наприкінці лікування (через 6 місяців) ефективність лікування оцінювали за наступними показниками: ефективне лікування (припинення бактеріовиділення, зникнення клінічних проявів хвороби, розсмоктування та/або ущільнення запальних явищ в легенях); неефективне лікування (продовження бактеріовиділення).

Переносимість рифапентину оцінювали на підставі клінічних та лабораторних даних.

З лабораторних показників, які характеризують переносимість протитуберкульозної хіміотерапії, оцінювали відхилення у біохімічному аналізі крові (підвищення рівню білірубину та АЛТ), загальному аналізі сечі (протеїнурія, циліндрурія), загальному аналізі крові (кількість лейкоцитів та лімфоцитів, рівень гемоглобіну). Переносимість досліджуємого препарату вважалась задовільною, якщо були незначні побічні прояви, які не спричиняли серйозних проблем пацієнту і не вимагали відміни препарату, незадовільною — у разі виникнення небажаних побічних ефектів, які незадовільно впливали на стан хворого, та призводили до відміни препарату і застосування додаткових медичних призначень.

Дані клінічного, бактеріологічного обстеження й результатів лікування пацієнтів оброблювалися та обчислювалися за параметричними й непараметричними методами статистики за допомогою інтегрованого пакета для статистичного аналізу "Excel". Обраховувалися й визначалися: середня арифметична показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Два порівнюваних значення вважали клінічно еквівалентними якщо 95 % довірчий інтервал знаходився у межах ± 5 % різниці відношення значення показника до лікування/значення показника після лікування [2].

Результати та їх обговорення

Динаміка клінічних симптомів туберкульозу під впливом лікування наведена на рис. 1.

У 10 (50%) хворих основної групи та у 9 (45 %) хворих — контрольної клінічні симптоми захворювання зникли через 1 місяць. Через 2 міс лікування клінічні симптоми

зникли ще в 9 (45 %) та 9 (45 %) хворих відповідно, що разом за 2 міс становило 95 % та 90 %. У решти — 5 % та 10 % хворих клінічні симптоми туберкульозу зникли через 3 місяці, що разом за 3 міс становило відповідно 100 % та 100 %. Тобто в усіх хворих основної та контрольної груп під впливом лікування зникли клінічні симптоми захворювання. Частота та динаміка зникнення симптомів захворювання була однаковою в обох групах пацієнтів.

У табл. 1 наведена динаміка рентгенологічних змін, бактеріовиділення у хворих на вперше діагностований туберкульоз наприкінці основного курсу хіміотерапії (через 6 міс).

Отже, як свідчать дані табл. 1, у пацієнтів основної та контрольної груп досягнуто однаково високих результатів лікування наприкінці основного курсу хіміотерапії. Інфільтративні та вогнищеві зміни в легенях розсмоктались та ущільнились в 95 % хворих обох груп, бактеріовиділення припинилось в 94,1 % хворих основної групи та у 93,7 % хворих — контрольної, а загоєння каверн відповідно — у 90,0 % та 81,8 %, що вірогідно не відрізнялось, $p > 0,05$. Неефективним (збереження бактеріовиділення та відсутність повного розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін в легенях) лікування було у 5 % хворих кожної групи. У цих пацієнтів визначили первинну мультирезистентність МБТ та перевели на лікування індивідуальними режимами лікування із застосуванням протитуберкульозних препаратів II ряду.

На рис. 2 наведена динаміка припинення бактеріовиділення у пацієнтів на вперше діагностований туберкульоз легень.

Як свідчать дані рис. 2 у хворих основної та контрольної груп припинення бактеріовиділення відбувалось протягом перших 2 місяців та лише в одного хворого після 3-х місяців лікування. Відмінності в термінах припинення бактеріовиділення між групами не було, $p > 0,05$.

Дані про переносимість хіміотерапії наведені у табл. 2.

За даними таблиці 6 побічні явища у вигляді гепатотоксичних реакцій від режиму лікування, який включав



Рис. 1. Динаміка клінічних симптомів туберкульозу під впливом лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

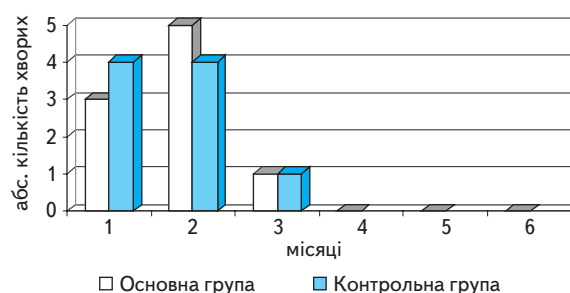


Рис. 2. Динаміка припинення бактеріовиділення у пацієнтів на вперше діагностований туберкульоз легень

рифампентин, виникли у 2 (10,0 %) хворих, а від режиму, що включав рифампіцин, — у 15,0 %, що вірогідно не відрізнялось, $p > 0,05$. Гепатотоксичні побічні реакції були у вигляді транзиторного підвищення у крові рівня АЛТ без або зі клінічними проявами (нудота, зниження апетиту) та не вимагали скасування хіміотерапії та рифампентину або рифампіцину. Рівень АЛТ нормалізувався під дією гепатотропних препаратів.

Таблиця 1

Рентгенологічні зміни, припинення бактеріовиділення у хворих основної та контрольної груп під впливом лікування (через 6 місяців лікування)

Показники	Основна група n=20		Контрольна група n=20	
	абс. число	%	абс. число	%
Повне розсмоктування та ущільнення інфільтративних змін у легенях	19	95,0	19	95,0
Загоєння каверн**	9	90,0	9	81,8
Припинення бактеріовиділення*	16	94,1	15	93,7

Примітки: * — кількість хворих із бактеріовиділенням в основній групі становила 17, в контрольній — 16. ** — кількість хворих із кавернами в основній групі становила 10, в контрольній — 11.

Таблиця 2

Переносимість хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень основної та контрольної груп

Побічні явища, що виникли впродовж лікування		Основна група		Контрольна група	
		абс. число	%	абс. число	%
Гепатотоксичні	підвищення у крові рівня АЛТ без клінічних проявів	1	5,0	2	10,0
	підвищення у крові рівня АЛТ із наявністю клінічних проявів	1	5,0	1	5,0
Усього		2	10,0	3	15,0

Таким чином, у цілому рифапентин виявив добру переносимість, оскільки побічні реакції були нерізкими та не вимагали відміни препарату у жодному випадку. Кількість гепатотоксичних реакцій, які проявлялись транзиторним підвищенням АЛТ, від застосування рифапентину була невеликою і не відрізнялась від такої при застосуванні рифампіцину.

Проведені дослідження у хворих на вперше діагностований туберкульоз довели, що рифапентин та рифампіцин мають еквівалентну високу ефективність в комплексному лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень — припинення бактеріовиділення досягли відповідно у 94,1 % та 93,8 % пацієнтів.

Зручний режим призначення (2 рази на тиждень в інтенсивну фазу та 1 раз на тиждень — у підтримуючу фазу) негативно не вплинув на ефективність препарату. Рифапентин має задовільну переносимість, яка не відрізняється від переносимості рифампіцину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Жангиреев А. А., Исманов Ш. Ш., Берикова Э. М. Лечение больных впервые выявленным туберкулезом легких в режиме DOTS-стратегии // Пробл. туберкулеза. — 2000. — № 3. — С. 23–25.
2. Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабич П. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Морион: Киев, 2000. — 320 с.
3. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. "Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз".
4. Питання епідеміології та програмні принципи боротьби з туберкульозом в сучасних умовах / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. П. Костроміна, О.В. Деркач, О.О. Речкіна // Укр. пульмонол. журн. — 2000. — № 3. — С. 5–8.
5. Черенько С. О., Литвиненко Н. А., Циганкова Л. М. та співавт. Рациональне застосування протитуберкульозних препаратів II ряду. — Київ, 2006.
6. Bioavailability of Chinese rifapentine during a clinical trial in Hong Kong / C.M. Tam, S.L. Chan, C.W. Lam // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 1997. — V. 1. — P. 411–416.
7. Blake M.J., Abdel-Rahman S. M., Jacobs R. F. et al. Pharmacokinetics of Rifapentine in Children // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2006. — V. 25, № 5. — P. 405–409.
8. Global Alliance for TB drug development / Scientific blueprint for TB drug development // Tuberc. — 2001. — V. 81, suppl. 1. — P. 1–52.
9. Langdon G., Wilkins J. J., Smith P. J. Consecutive-dose pharmacokinetics of rifapentine in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2004. — V. 8, № 6. — P. 862–867.
10. Lounis, N., Roscigno G. In Vitro and In Vivo Activities of New Rifamycin Derivatives Against Mycobacterial Infections // Current Pharmaceutical Design. — 2004. — V. 10, № 26. — P. 3229–3238.
11. Mitchison D.A. Development of rifapentine: the way ahead // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 1998. — V. 2. — P. 612–615.
12. Nahid, P., Pai, M., Hopewell P.C. Advances in the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis // Proceedings of the American Thoracic Society. — 2006. — V. 3, № 1. — P. 103–110.
13. Prospective, Randomized, Double-Blind Study of the Tolerability of Rifapentine 600, 900, and 1,200 mg Plus Isoniazid in the Continuation Phase of Tuberculosis Treatment / N. N. Bock, T. R. Sterling, C. D. Hamilton et al. // Am. J. Respir. Crit. Med. — 2002. — V. 165. — P. 1526–1530.
14. Rifapentin and isoniazid in the continuation phase of a 6-month regimen. Final report at 5 years: prognostic value of various measures / C.M. Tam, S.L. Chan, K.M. Kam et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2002. — V. 6, № 1. — P. 3–10.
15. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: The organization, 2006. — p. 361.

ЕФЕКТИВНІСТЬ РИФАПЕНТИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ НОВИМИ ВИПАДКАМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко,
Л. М. Циганкова, М. С. Кутишенко

Резюме

У відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні, яке включало 40 хворих із новими випадками туберкульозу, вивчали ефективність та переносимість пролонгованого рифампіцину — рифапентину. Рифапентин та рифампіцин мають еквівалентну ефективність в комплексному лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень — припинення бактеріовиділення досягли відповідно у 94,1% та у 93,8 % пацієнтів. Рифапентин має задовільну переносимість, яка не відрізняється за переносимістю від рифампіцину та викликає транзиторне підвищення АЛТ, що не вимагало відміни препарату в 10 % випадків.

EFFICACY OF RIFAPENTIN IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED LUNG TUBERCULOSIS

S. O. Cherenko, N. A. Litvinenko,
L. M. Tsygancova, M. S. Kutishenko

Summary

In open randomized controlled trial, which involved 40 patients with newly diagnosed lung tuberculosis, there were studied an efficacy and tolerability of rifapentin — long-acting rifampicin. Both rifapentin and rifampicin have equivalent efficacy in complex treatment of patients with newly diagnosed lung tuberculosis. Smear conversion was achieved in 94,1 % and 93,8 % patients, respectively. Rifapentin had good tolerability (equal to rifampicin). In 10 % of cases rifapentin caused transient elevation of ALT level, which did not require the withdrawal from the drug.