

Л. М. Цыганкова
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИФАБУТИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
С ТЯЖЕЛЫМИ ПРОГРЕССИРУЮЩИМИ ФОРМАМИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины"

Рифабутин является спиро-пиперидил дериватом рифампицина SV с высокой антимикобактериальной активностью [14] — в отношении *M. Tuberculosis* (МБТ), *M. avium-intracellulare* [7, 8]. Активность рифабутина в 4–16 раз превышает активность рифампицина в отношении рифампицин-чувствительных МБТ, минимальная ингибирующая концентрация (МИК) рифабутина составляет 0,0037–0,015 мг/л [7, 8, 12, 13]. Рифабутин, по сравнению с рифампицином, за счет своей липофильности в несколько раз лучше проникает в микробную клетку, поэтому его широко использовали для лечения диссеминированных процессов, вызванных МАС-инфекцией (*Micobacterium avium complex*) [12]. Механизм действия и возникновения резистентности к рифабутину в отношении *M. tuberculosis* такой же, как и у рифампицина — угнетение ДНК-зависимой РНК полимеразы, в синтезе которой принимают участие 4 гена (*groA*, *groB*, *groC*, *groD*) [6, 10, 12]. Мутации, вследствие которых возникает нарушение информационной последовательности ДНК (перестановка азотистых оснований в нуклеотиде), происходят в *groB*, что приводит к резистентности к рифампицину и рифабутину (приблизительно в 23 кодонах). Степень резистентности к этим препаратам зависит от характера перестановки азотистых оснований в нуклеотиде, которые кодируют определенные аминокислоты, которые принимают участие в синтезе ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Так, например, мутации в кодоне 511, приводящие к замене лейцина на пролин, или в 516 — аспаргина на тирозин, не приводят к лекарственной устойчивости [6, 10]. Для рифабутина таких вариантов мутаций в *groB* несколько больше, чем для рифампицина, что позволило теоретически предположить возможность применения рифабутина у больных туберкулезом с резистентностью к рифампицину.

Рифабутин имеет отличную от рифампицина фармакокинетику, за счет чего он имеет определенные преимущества перед рифампицином. Рифампицин через систему цитохромов печени активизируется, образуя дезацетилрифампицин, который обладает антимикобактериальной активностью, биотрансформация достигает 90–95 %, тогда как только 60–70 % рифабутина превращается в активный дезацетилрифампицин, что позволяет его использовать у больных с нарушенной функцией печени. За счет лучшей липофильности и более медленного высвобождения из тканей рифабутин создает более высокие концентрации в легочной ткани, чем рифампицин, превосходящие в 6 раз концентрацию в плазме, что обеспечивает значительный постантибиотический эффект [5, 9, 11, 14].

Лечение прогрессирующих форм туберкулеза, характеризующихся быстрым размножением микобактерий туберкулеза, массивными инфильтративно-казеозными

поражениями в легких, множественными деструкциями легочной ткани, выраженным интоксикационным синдромом, представляет значительные трудности. Интенсивная химиотерапия с применением 5 противотуберкулезных препаратов 1-го ряда не всегда эффективна. Часто на фоне лечения продолжается прогрессирование болезни, что приводит к летальному исходу, хронизации туберкулеза, развитию мультирезистентности [1, 5, 6]. Учитывая более высокую активность рифабутина, преимущества его фармакокинетики, мы использовали этот препарат для лечения тяжелых форм впервые выявленного туберкулеза легких, которые обычно плохо поддаются лечению.

Целью данного исследования было сравнительное изучение активности рифабутина и рифампицина на одних и тех же штаммах МБТ и питательных средах, изучение эффективности рифабутина в лечении больных с прогрессирующими распространенными деструктивными формами впервые выявленного туберкулеза легких с чувствительными МБТ.

Объект и методы исследования

По единому протоколу открытого сравнительного проспективного рандомизированного исследования обследованы 26 больных с прогрессирующими распространенными деструктивными формами впервые выявленного туберкулеза легких, которые лечились в отделении фтизиатрии Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского. Одними из основных критериев включения пациентов в исследование эффективности рифабутина было наличие распространенного двухстороннего деструктивного процесса, признаков прогрессирования (интоксикационный синдром — фебрильная температура более 2-х недель, воспалительная реакция со стороны периферической крови; появление новых очагов, фокусов инфильтрации и деструкции в легочной ткани), выделение быстроразмножающихся МБТ (обильный рост в среде Левенштейна-Йенсена через 7–14 дней), чувствительных ко всем противотуберкулезным препаратам. Работа выполнена за средства государственного бюджета.

Основные клиничко-рентгенологические признаки туберкулезного процесса, наличие бактериовыделения (методом флотации и посева), показатели клинических анализов крови, мочи, биохимического исследования крови (определяли уровень билирубина, активность АЛТ) оценивали в начале исследования и каждые 2 месяца до 8 месяцев химиотерапии.

Изучение МИК рифабутина и рифампицина в отношении МБТ проводили с использованием лабораторного штамма H₃₇Rv на синтетической питательной среде Проскауера-Бека с добавлением 10 % лошадиной сыворотки методом серийных разведений препаратов (5–6-кратно). Бактериостатическое действие препаратов изучали в диапазоне 0,00125–0,6 мг/л по наличию полной задержки роста пленки микобактерий.

Клиническую эффективность рифабутина изучали у 13 больных с впервые выявленным прогрессирующим диссеминированным деструктивным туберкулезом легких, выделяющих чувствительные к противотуберкулезным препаратам МБТ — основная группа. Использовали рифабутин (торговое название — микобутин) в дозе 0,45 г 1 раз в день в сочетании с изониазидом в дозе 0,45 г, пиперазидом в разовой суточной дозе 2,0 г, стрептомицином в дозе 1,0 г, этамбутолом в дозе 1,2 г.

Контрольную группу составили 13 больных с аналогичными по тяжести и распространенности впервые выявленным диссеминированным туберкулезом легких с чувствительными МБТ, лечение которых проводили с использованием рифампицина в дозе 0,6 г и остальных противотуберкулезных препаратов, как и в основной группе.

Обе группы достоверно не отличались по возрасту ($35,6 \pm 6,2$ года — основная группа; $38,9 \pm 6,5$ года — контрольная группа), полу (преимущественно мужчины, 90 %) и (90 %), соответственно), длительности заболевания ($1,5 \pm 0,2$ мес и $1,2 \pm 0,3$ мес, соответственно). У больных обеих групп туберкулезный процесс характеризовался наличием множества каверн (более 3-х), массивными казеозными, инфильтративными и мягкоочаговыми изменениями в обоих легких, выраженным интоксикационным синдромом (фебрильная температура). У 4 больных основной группы и 3-х больных контрольной диссеминированный туберкулез был осложнен казеозной пневмонией, у 7 и 6 больных соответственно — кахексией. У 4-х больных основной группы и 3-х больных контрольной группы было разрушенное легкое.

Согласно протоколу исследования, клиническую эффективность лечения оценивали по комплексу клиничко-рентгенологических и микробиологических показателей по таким критериям: уменьшение клинических симптомов болезни (снижение температуры тела с фебрильной до субфебрильной, уменьшение кашля, количества мокроты, достоверное улучшение показателей периферической крови, прибавка массы тела); исчезновение клинических проявлений болезни; прекращение бактериовыделения (бактериоскопически и бактериологически); заживление каверн; регрессия каверн, инфильтративных и казеозных изменений в легких; состояние без перемен; ухудшение.

Безопасность лечения оценивали по частоте возникновения побочных явлений и изменениям показателей лабораторных исследований

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента [2].

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований *in vitro* установлено, что рифабутин имеет высокую активность в от-

ношении штамма МБТ H₃₇Rv, его МИК составляет 0,005 мг/л, что в 10 раз выше, чем у рифампицина, МИК которого — 0,05 мг/л.

Проводимая химиотерапия у больных основной и контрольной групп оценивалась каждые 2 месяца. Результаты после первых 2-х месяцев лечения приведены в таблице 1.

Через 2 месяца терапии у достоверно большего числа больных основной группы достигнут положительный клинический эффект — у 12 (92,3 %) против 6 (46,2 %), $p < 0,05$. Из них у 7 (53,8 %) больных произошло уменьшение клинических симптомов, у 4 (30,8 %) больных — прекращение бактериовыделения, у 5 (38,5 %) — исчезновение клинических симптомов болезни. Только у 1 больного оставалось состояние без клинических и рентгенологических перемен, тогда как в контрольной группе — у 5 человек. Более того, у 2 пациентов контрольной группы наступило ухудшение, что проявлялось отрицательной рентгенологической динамикой — появлением новых очагов диссеминации и деструкции легочной ткани. Учитывая более высокие результаты терапии с использованием рифабутина, у 2 пациентов контрольной группы, у которых произошло ухудшение, по медицинским и жизненным показаниям рифампицин был заменен на рифабутин.

Интенсивный этап химиотерапии с использованием 5-ти препаратов был продлен до 4-х месяцев, так как сохранялись клинические симптомы болезни и бактериовыделение у подавляющего большинства больных обеих групп. Результаты химиотерапии через 4 месяца приведены в таблице 2.

Через 4 месяца интенсивной химиотерапии в обеих группах у 100 % пациентов произошли положительные клиничко-рентгенологические изменения. Однако у больных основной группы эти изменения были более выраженными — у 13 (86,7 %) из них исчезли клинические проявления болезни и у 13 (86,7 %) произошло прекращение бактериовыделения, тогда как в контрольной группе аналогичные сдвиги были у 54,5 % и 45,6 % пациентов соответственно, что достоверно ниже, $p < 0,05$. Средние сроки исчезновения клинических проявлений болезни составили у больных основной группы ($1,9 \pm 0,4$) мес, у больных контрольной группы — ($3,3 \pm 0,4$) мес, $p < 0,05$. Все абациллированные больные были переведены на поддерживающий этап химиотерапии с применением 3 препаратов ежедневно: отменен стрептомицин, этамбутол и пиперазид использовались через день. Бактериовыделители продолжали интенсивную химиотерапию, у них сохранялась чувствительность ко всем препаратам.

Результаты химиотерапии через 8 месяцев приведены в таблице 3.

Таблица 1

Эффективность химиотерапии через 2 месяца

Группы больных	Всего больных	Уменьшение клинических симптомов		Исчезновение клинических симптомов		Прекращение бактериовыделения		Состояние без перемен		Ухудшение	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная	13	7 6	53,8 46,2	5	38,5	4	30,8	1	7,7	0	0
Контрольная	13			0	0	0	0	5	38,5	2	15,4
P		> 0,05		< 0,05		< 0,05		> 0,05		> 0,05	

Таблиця 2

Эффективность химиотерапии через 4 месяца

Группы больных	Всего больных	Исчезновение клинических симптомов		Прекращение бактериовыделения		Регрессия каверн, инфильтративных, казеозных изменений		Состояние без перемен	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная	15	13	86,7	13	86,7	15	100	0	0
Контрольная	11	6	54,5	5	45,6	11	100	0	0
P		< 0,05		< 0,05		> 0,05			

Таблиця 3

Эффективность химиотерапии через 8 месяцев

Группы больных	Всего больных	Прекращение бактериовыделения		Заживление каверн		Регрессия каверн, инфильтративных, казеозных изменений		Состояние без перемен	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная	15	15	100	6	40,0	15	100	0	0
Контрольная	11	7	63,6	4	36,4	11	100	0	0
P		< 0,05		> 0,05		> 0,05			

Результаты лечения через 8 месяцев были значительно выше у больных основной группы — прекращение бактериовыделения достигнуто у 100 % больных, хотя заживление каверн произошло только у 40 % пациентов. Низкая частота заживления каверн (по сравнению с прекращением бактериовыделения) обусловлена значительными деструктивными изменениями в легких — разрушенным одним легким или долей, гигантскими кавернами. У этих больных произошло очищение каверн от казеозных масс, уменьшение пораженного гемиторакса за счет смещения органов средостения или резкое уменьшение пораженной доли в объеме. Казеозные пневмонии разрешились отторжением казеозных масс с образованием гигантских каверн с тонкими стенками. Учитывая стойкое абациллирование (отсутствие МБТ при микроскопии и посеве мокроты более 4-х месяцев), отсутствие клинических симптомов болезни, отсутствие воспалительных и казеозных поражений в легочной ткани, наличие электрокардиографических и клинических признаков легочного сердца, эти больные не были направлены на хирургическое лечение. Антибактериальная терапия в поддерживающем режиме продолжалась до года.

У больных контрольной группы прекращение бактериовыделения достигнуто только у 63,6 % пациентов, что достоверно ниже, чем в основной группе. Причем из 7 пациентов контрольной группы, у которых не достигнуто заживление каверн, хирургическое лечение также было ограничено из-за двухстороннего поражения легочной ткани. Средние сроки прекращения бактериовыделения у больных основной группы составили (2,9 ± 0,3) мес против (4,2 ± 0,2) мес у больных контрольной группы.

Переносимость химиотерапии была удовлетворительной. У больных как основной, так и контрольной группы не было резких побочных реакций, которые бы требовали отмены химиотерапии. В контрольной группе 3 (27,3 %) пациента отмечали диспептические реакции, которые проявлялись тошнотой и снижением аппетита.

В результате динамического наблюдения за больными основной группы, у которых сохранялись каверны, через 6 мес (2 пациента), 1 год (3 пациента), 2 года (2 пациента) подтвержден стойкий клинический, рентгенологический и микробиологический эффект: у пациентов отсутствовали признаки обострения туберкулеза, отсутствовало бактериовыделение, продолжали определяться тонкостенные полости.

Из 7 больных контрольной группы, у которых достигнуто прекращение бактериовыделения, у 2 пациентов произошло обострение туберкулеза через 4 и 6 месяцев.

Проведенные исследования доказывают более высокую эффективность рифабутина у больных с тяжелыми прогрессирующими формами диссеминированного туберкулеза легких, что проявлялось быстрыми темпами исчезновения клинических проявлений болезни и прекращения бактериовыделения и большей частотой прекращения бактериовыделения. Кроме того, при использовании рифабутина у этих больных ни в одном случае не было ухудшения, тогда как в группе больных, лечившихся рифампицином, ухудшение на фоне химиотерапии было у 2 пациентов. При замене в режиме химиотерапии рифампицина на рифабутин у этих 2 больных достигнута положительная клинко-рентгенологическая динамика уже через 2 месяца лечения.

Выводы

Антимикобактериальная активность рифабутина в 10 раз выше, чем рифампицина, его МИК составляет 0,005 мг/л.

В лечении прогрессирующих распространенных деструктивных форм впервые выявленного туберкулеза легких с чувствительными к противотуберкулезным препаратам МБТ рифабутин является эффективным препаратом, позволяющим достичь 100 % абациллирования, выраженной и стойкой регрессии каверн, инфильтративных и казеозных поражений в легких у 100 % пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гуревич Г. Л.* Современные подходы к выявлению и лечению остро прогрессирующих форм туберкулеза легких // Медицинская панорама. — 2000. — № 7. — С. 22–26.
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. *Мишин В. Ю.* Современные аспекты патогенеза, диагностики, клиники и лечения остро прогрессирующего туберкулеза легких // Материалы XI Российского Национального конгресса "Человек и лекарство". — Москва, 2002. — Том 2. — С. 74–87.
4. *Мишин В. Ю.* Современные режимы химиотерапии туберкулеза легких, вызванного лекарственно-чувствительными и лекарственно-резистентными микобактериями // Русский медицинский журнал. — 2003. — Том 11. — № 21. — С. 1163–1168.
5. *Blaschke T. F., Skinner M. H.* The clinical pharmacokinetics of rifabutin // Clin. Infect. Dis. — 1996. — V. 22, suppl. 1. — P. 15–22.
6. *Bodmer T., Zurcher G., Imboden P., Telenti A.* Mutation position and type of substitution in the subunit of the RNA polymerase influence in-vitro activity of rifamycins in rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis // J. Antimicrob. Chemother. — 1995. — V. 135. — P. 345–348.
7. *Chen S. L., Yew W. W., Ma W. K., Girling D. J., Aber V. R., Felmingham D., Allen B. W., Mitchison D. A.* The early bactericidal activity of rifabutin measured by sputum viable counts in Hong Kong patients with pulmonary tuberculosis // Tubercle and Lung Disease. — 1992. — V. 73. — P. 33–38.
8. *Dhillon J., Dickinson J. M., Guy J. A. et al.* Activity of two long-acting rifamycins, rifapentine and FCE 22807, in experimental murine tuberculosis // Tubercle and Lung Dis. — 1992. — V.73, № 2. — P. 116–123.
9. *Kenny M. T., Strates B.* Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampicin // Drug Met. Rev. — 1981. — V. 12. — P. 159–218.
10. *Musser J. M.* Antimicrobial agent resistance in Mycobacteria: molecular genetic insights // Clinical Microbiology reviews. — 1995. — V. 8, № 4. — P. 496–514.
11. *Skinner M. H., Hsieh M., Torseth J. et al.* Pharmacokinetics of rifabutin // Antimicrob. Agents Chemother. — 1989. — V. 33. — P. 1237–1241
12. *Suzuki K., Tsuyuguchi K., Matsumoto H., Yamamoto T., et al.* Activity of KRM 1648 or rifabutin alone or in combination with clarithromycin against Mycobacterium avium complex in human alveolar macrophages // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 1997. — V. 1, № 5. — P. 460–468.
13. *Vankataraman P., Paramasivan C. N., Prabhakar R.* In vitro activity of Rifampicin, Rifampentine and Rifabutin against south Indian isolates of Mycobacterium tuberculosis // Ind. J. Tub. — 1993. — V. 40. — P. 17–20.
14. *Winstanley P. A.* The clinical pharmacology antituberculosis drugs // Clinical tuberculosis / Ed. P.Davies. — New York: Chapman and Hall Medical, 1994. — P. 129–140.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИФАБУТИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ПРОГРЕССИРУЮЩИМИ ФОРМАМИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Л. М. Цыганкова

Резюме

Проведена оценка эффективности рифабутин путем сравнительного проспективного рандомизированного исследования 26 больных с различными формами легочного туберкулеза (казеозная пневмония, распространенный деструктивный процесс) с чувствительными к противотуберкулезным препаратам МБТ. Больные были разделены на 2 группы: первая (основная) из которых принимала рифабутин в дозе 0,45 г в сочетании с изониазидом+пиразинамидом+стрептомицином+этамбутолом, а вторая (контрольная) — рифампицин 0,6 г в сочетании с той же комбинацией препаратов. Изучены результаты лечения после 2, 4, 8 месяцев. Клинические признаки туберкулеза исчезли быстрее у больных, принимающих рифабутин ($1,9 \pm 0,4$ мес против $3,3 \pm 0,4$ мес, $p < 0,05$); степень абациллирования мокроты была также выше в этой группе через 8 месяцев — 100 % и 63,6 % ($p < 0,05$), средние сроки прекращения бактериовыделения у больных основной группы составили ($2,9 \pm 0,3$) мес против ($4,2 \pm 0,2$) мес у больных контрольной группы, $p < 0,05$. Рифабутин более эффективен, в сравнении с рифампицином, в случае лечения прогрессирующих распространенных деструктивных форм впервые выявленного туберкулеза легких.

EFFICACY OF RIFABUTIN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE ADVANCED FORMS OF NEWLY DETECTED PULMONARY TUBERCULOSIS

L. M. Tsygankova

Summary

The efficacy of rifabutin was assessed in comparative prospective randomised trial in 26 patients with different forms of pulmonary tuberculosis (caseous pneumonia, extensive destructive lung lesions) with drug-susceptible MBT. Patients were randomised in 2 groups: first (main) — treatment with rifabutin in dose 0,45 g in combination with isoniazid+streptomycin+ethambutol+ pyrazinamide; second (control) — treatment with rifampicin 0,6 g with the same combination of previously mentioned drugs. We assessed the results of treatment after 2, 4, 8 months. The clinical symptoms of tuberculosis disappeared more quickly in patients, received rifabutin ($1,9 \pm 0,4$ months against $3,3 \pm 0,4$ months, $p < 0,05$); grade of sputum conversion was also higher in this group after 8 months — 100 % and 63,6 % ($p < 0,05$), mean terms of sputum conversion were ($2,9 \pm 0,3$ months against $4,2 \pm 0,2$ months, $p < 0,05$). Rifabutin was more effective in comparison with rifampicin in treatment of progressive destructive forms of newly detected pulmonary tuberculosis.