

## БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РИФАПЕНТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С СОХРАНЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Н. В. ЛИТВИНОВА, Т. Н. ИВАНУШКИНА, Л. В. СЛОГОЦКАЯ, Д. А. ИВАНОВА, С. Е. БОРИСОВ

### THE SAFETY AND EFFICACY OF RIFAPENTINE USED TO TREAT DRUG-SUSCEPTIBLE PULMONARY TUBERCULOSIS

N. V. LITVINOVA, T. N. IVANUSHKINA, L. V. SLOGOTSKAYA, D. A. IVANOVA, S. E. BORISOV

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом»  
Департамента здравоохранения города Москвы

Проведено сравнительное исследование безопасности и эффективности применения рифапентина (Рифапекс, «Lipin Ltd», Индия) и рифампицина при лечении 65 больных туберкулезом органов дыхания без лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*. Больные основной группы (41 человек) получали рифапентин 3 раза в неделю, больные группы сравнения (24 человека) – рифампицин в стандартном режиме три раза в неделю согласно инструкции по применению. Длительность наблюдения составляла 12 нед. Частота нежелательных побочных реакций на фоне лечения с применением рифапентина составила 63,4%, рифампицина – 70,8% (различия статистически незначимы). Отмена препарата в связи с побочными реакциями проведена у 2 (4,9%) больных основной группы и у 5 (20,8%) – группы сравнения ( $p = 0,09$  по точному критерию Фишера). Эффективность лечения сопоставима в обеих группах: у всех пациентов достигнуты прекращение бактериовыделения, исчезновение респираторных жалоб и симптомов интоксикации, выраженная рентгенологическая динамика в виде уменьшения инфильтративных изменений, уплотнения и уменьшения очагов (анализ эффективности проводили у 35 пациентов: 20 – основной и 15 – группы сравнения). Полученные данные (сопоставимая эффективность и переносимость, меньшая по сравнению с рифампицином частота неустраняемых побочных реакций) являются основанием для применения рифапентина у больных туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

**Ключевые слова:** рифапентин, лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза, нежелательные побочные реакции.

A comparative investigation was conducted to study the safety and efficacy of rifapentine (Rifapex, Lipin Ltd, India) used to treat 65 patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis. A study group of 41 patients took rifapentine thrice weekly; a comparison group of 24 patients received a standard thrice-weekly regimen of rifampicin according to the manufacturer's guidelines. The follow-up lasted 12 weeks. The rates of adverse reactions during treatment with rifapentine and rifampicin were 63.4 and 70.8%, respectively (the differences were statistically insignificant). A drug was discontinued because of side effects in 2 (4.9%) and 5 (20.8%) patients in the study and comparison groups, respectively ( $p = 0.09$ , Fisher's exact test). Therapeutic effectiveness was comparable in both groups: all the patients ceased to excrete bacteria, had none complaints or symptoms of intoxication, showed pronounced X-ray changes as reductions in infiltrative changes, consolidation, and foci (the effectiveness was analyzed in 35 patients (20 from the study group and 15 from the comparison one). The findings (comparable efficacy and tolerability, the lower rate of unremovable adverse reactions associated with rifapentine than that with rifampicin) provide a basis for using rifapentine in patients with drug-susceptible tuberculosis.

**Key words:** rifapentine, drug susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis*, adverse reactions.

При совершенствовании режимов этиотропной терапии туберкулеза основными направлениями должны стать сокращение сроков лечения и числа необходимых суточных доз препаратов, сокращение числа и выраженности побочных эффектов лечения, создание препаратов, активных в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ) с лекарственной устойчивостью [2, 3, 8, 18].

Одним из важных направлений совершенствования химиотерапии туберкулеза является создание аналогов имеющих противотуберкулезных средств с улучшенными фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами, в том числе сниженным риском лекарственных взаимодействий и лучшей биодоступностью. За счет этого

предполагается достичь снижения частоты и/или выраженности побочных эффектов, влияющих на приверженность больных к лечению и препятствующих полноценной реализации плана химиотерапии [3, 5].

Так, продолжается разработка аналогов и производных рифампицина [7, 11, 16]. Главным стимулом при этом служит стремление избавиться от свойственных рифампицину недостатков – быстрой селекции устойчивых штаммов МБТ [22], разнообразных побочных эффектов [10], многообразных лекарственных взаимодействий вследствие индукции цитохрома P450 [9].

За счет химической модификации нафталанового кольца рифампицина создано большое число



его производных [11, 19], часть из которых включена во фтизиатрическую практику (рифабутин, рифапентин).

Рифапентин представляет собой циклопентиловое производное рифампицина и имеет тот же механизм действия – подавление ДНК-зависимой РНК-полимеразы МБТ. Поэтому существует полная перекрестная лекарственная устойчивость между рифапентином и рифампицином. Преимуществом рифапентина является долгий срок его сохранения в плазме крови (14-18 ч), наибольший из используемых в настоящее время в клинической практике аналогов рифампицина [9, 13, 20]. Это позволяет использовать препарат в интермиттирующем режиме, что облегчает привлечение пациентов к лечению и особенно удобно в фазе продолжения лечения и при лечении латентной туберкулезной инфекции [12].

Способность рифапентина индуцировать ферменты, метаболизирующие различные лекарственные препараты (CYP3A4 и CYP2C8/9), зависит от его дозы и частоты применения (наименьшая – при пероральной дозе 600 мг с интервалом 72 ч) и выражена несколько менее, чем у рифампицина (примерно на 15%), но выше, чем у рифабутина [13]. Однако в отличие от рифабутина рифапентин не является субстратом для ферментной системы цитохрома P450, и поэтому (как и рифампицин) сам не подвергается изменениям в ходе лекарственных взаимодействий.

В экспериментальных и клинических исследованиях при замене рифампицина рифапентином в рамках стандартной лекарственной комбинации оказалось возможным сократить срок терапии, необходимый для достижения стабильного излечения, с 6 мес. до 10-12 нед. [15, 20]. Некоторые авторы считают, что замена рифампицина рифапентином позволит сократить сроки лечения больных туберкулезом без лекарственной устойчивости МБТ; необходимы дальнейшие клинические исследования, в том числе с тщательной оценкой безопасности и переносимости нового препарата.

Цель исследования – сравнительная оценка безопасности и эффективности стандартных режимов химиотерапии с применением рифампицина и его аналога рифапентина у больных туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

### Материалы и методы

Проспективное, сравнительное, открытое, нерандомизированное исследование проведено на базе Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. В исследование включены 65 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в возрасте от 18 до 80 лет (медиана 28 лет), 37 мужчин и 28 женщин с сохраненной лекарственной чувствительностью *M. tuberculosis*, госпитализированных для прове-

дения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии.

Всем больным назначали химиотерапию по I стандартному режиму. Больные основной группы (41 человек) в составе схемы лечения получали рифапентин (Рифапекс, «Lupin Ltd», Индия) в дозе 400-600 мг три раза в неделю. Пациенты группы сравнения (24 человека) в составе режима химиотерапии получали рифампицин в дозе 450-600 мг/сут ежедневно. Кроме исследуемых препаратов, в составе I стандартного режима пациенты получали изониазид, пиразинамид, этамбутол в стандартных рекомендуемых дозах; при наличии противопоказаний к этамбутолу вместо последнего назначали канамицин (у 40% пациентов, 49,3% в основной и 33,3% в контрольной группе).

Основные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

В обеих группах преобладали больные инфильтративным туберкулезом с распространенностью процесса в пределах 1-2 сегментов; приблизительно у трети пациентов в каждой группе определяли рентгенологические признаки деструкции легочной ткани. Бактериовыделение отмечали у 44,6% больных, чаще в группе сравнения ( $p = 0,016$  по точному критерию Фишера). Значимые межгрупповые различия по другим клинико-демографическим параметрам отсутствовали.

В ходе исследования проводили мониторинг состояния больных с помощью общепринятых клинико-лабораторных и рентгенологических исследований, регламентированных Приказом № 109 [6].

При оценке безопасности учитывали частоту и спектр всех нежелательных побочных реакций (НПР), частоту НПР 3-4-й степени тяжести по критериям токсичности отделения микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергических и инфекционных болезней США – Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) [14], а также частоту отмены исследуемого препарата в связи с развившейся НПР. Степень достоверности причинно-следственной связи между приемом препарата и развитием НПР определяли с помощью алгоритма Наранжо [1] и экспертной оценки.

Критериями эффективности лечения служили частота прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, динамика инфильтративных и очаговых изменений, сроки достижения положительной рентгенологической динамики.

Планируемый срок наблюдения составлял 12 нед. от начала терапии исследуемыми препаратами.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2003 и SPSS 11.5. При оценке межгрупповых различий использовали критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера для качественных признаков, критерий



Таблица 1

## Основные клинические характеристики больных основной и контрольной групп\*

| Клинико-рентгенологические параметры                             | Всего,<br>n = 65  | Основная<br>группа,<br>n = 41 | Группа<br>сравнения,<br>n = 24 | p**         |
|------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------|
| Возраст, лет                                                     | 28<br>(23,0-34,5) | 29<br>(24,0-33,5)             | 27<br>(22-44)                  | 0,96        |
| Мужской пол                                                      | 37 (56,9)         | 22 (53,7)                     | 15 (62,5)                      | 0,49        |
| Клинические формы туберкулеза:                                   |                   |                               |                                |             |
| - инфильтративный                                                | 42 (64,6)         | 25 (61,0)                     | 17 (70,8)                      | 0,59        |
| - очаговый                                                       | 20 (30,8)         | 14 (34,1)                     | 6 (25,0)                       | 0,58        |
| - фиброзно-кавернозный                                           | 0                 | 0                             | 0                              | 1,0         |
| - туберкулема                                                    | 2 (3,1)           | 1 (2,4)                       | 1 (4,2)                        | 1,0         |
| - диссеминированный                                              | 1 (1,5)           | 1 (2,4)                       | 0                              | 0           |
| Деструкция легочной ткани<br>без четких указаний размера         | 23 (35,4)         | 15 (36,6)                     | 8 (33,3)                       | 0,96        |
| - полость до 3 см                                                | 10 (15,4)         | 7 (17,1)                      | 3 (12,5)                       |             |
| - полость более 3 см                                             | 10 (15,4)         | 6 (14,6)                      | 4 (16,7)                       |             |
| - полость более 3 см                                             | 3 (4,6)           | 2 (4,9)                       | 1 (4,2)                        |             |
| Бактериовыделение, определяемое методами:                        | 29 (44,6)         | 16 (39,0)                     | 14 (58,3)                      | <b>0,02</b> |
| - люминисцентной микроскопии                                     | 8 (12,3)          | 1 (2,4)                       | 7 (29,2)                       |             |
| - культуральным                                                  | 13 (20,0)         | 9 (22,0)                      | 4 (16,7)                       |             |
| - обоими методами                                                | 8 (12,3)          | 5 (12,2)                      | 3 (12,5)                       |             |
| Распространенность:                                              |                   |                               |                                |             |
| - 1-2 сегмента                                                   | 47 (72,3)         | 32 (78)                       | 15 (62,5)                      | 0,25        |
| - доля                                                           | 12 (18,5)         | 6 (14,6)                      | 6 (25,0)                       | 0,33        |
| - две доли                                                       | 4 (6,2)           | 3 (7,3)                       | 1 (4,2)                        | 1,0         |
| - оба легких                                                     | 2 (3,1)           | 0                             | 2 (8,3)                        | 0,55        |
| Клинико-лабораторные признаки синдрома интоксикации              | 17 (26,2)         | 12 (29,3)                     | 5 (20,8)                       | 0,56        |
| Одышка при нагрузке                                              | 10 (15,4)         | 4 (9,8)                       | 6 (25,0)                       | 0,15        |
| Кашель                                                           | 15 (23,1)         | 7 (17,1)                      | 8 (33,3)                       | 0,22        |
| Субфебрилитет                                                    | 10 (15,4)         | 7 (17,1)                      | 3 (12,5)                       | 0,73        |
| Дефицит питания (индекс массы тела $\leq 18$ кг/м <sup>2</sup> ) | 11 (16,9)         | 6 (14,6)                      | 5 (21,7)                       | 0,50        |

Примечание: \* – значения показателей представлены в виде абсолютного числа и доли больных (в %) либо в виде медианы и интерквартильного размаха (для количественных показателей), \*\* по критерию  $\chi^2$  (точному критерию Фишера) либо критерию Манна – Уитни.

Манна – Уитни для количественных переменных. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Фактические сроки наблюдения варьировали от 1 до 12 нед. (медиана 12 нед., интерквартильный размах 4,5-12,0 нед.); 30 пациентов досрочно выбыли из исследования по различным причинам, в том числе в связи с переводом в другое лечебное учреждение (5 человек); модификацией режима химиотерапии (решением врачебной комиссии в связи с распространенностью и деструктивным характером процесса) – 6 (9,2%) больных; из-за нарушения режима, отказа от дальнейшего участия в исследовании (12 человек) и развитием НПР (7 человек). В связи с этим оценку безопасности и переносимости препаратов провели у всех 65 включенных в исследование пациентов, тогда как оценку эффективности – только у 35 пациентов, завершивших 12-недельный курс терапии (20 пациентов в основной группе и 15 – в группе сравнения).

## Оценка безопасности и переносимости

НПР развились у 43 (66,1%) больных, всего 69 НПР: у 26 больных основной группы (63,4%, 41 НПР) и 17 – группы сравнения (70,8%, 28 НПР); различия статистически незначимы,  $p > 0,05$  по точному критерию Фишера. У одного больного за время лечения могло развиваться от одной до трех НПР (одна реакция отмечена у 48,8%, две – у 41,9%, три – у 9,3% всех больных с НПР).

Спектр НПР представлен в табл. 2. Следует отметить, что у пациентов основной группы, получавших рифапентин, реже развивались кожные аллергические НПР ( $p = 0,02$  по критерию Фишера); значимых межгрупповых различий по частоте других типов НПР не обнаружено.

Тяжелые побочные реакции (3-4-й степени токсичности по критериям DMID) развились у 19 больных (29,2%, всего 21 НПР), 10 (24,4%) – основной группы и 9 (37,5%) – группы сравнения; различия статистически незначимы,  $p = 0,26$  по точному критерию Фишера.

Таблица 2

## Спектр НПР в группах исследования

| Характер побочной реакции        | Основная группа, n = 41 | Контрольная группа, n = 24 | p*           |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------|
| Аллергические                    | 8 (19,5 %)              | 8 (33,3%)                  | 0,13         |
| - отек Квинке                    | 1 (2,4%)                | 1 (4,2%)                   | 1,0          |
| - кожная сыпь ± зуд              | 0                       | 3 (12,5%)                  | <b>0,020</b> |
| - аллергический риноконъюнктивит | 0                       | 1 (4,2%)                   | 1,0          |
| - эозинофилия > 10%              | 7 (17,1%)               | 3 (12,5%)                  | 0,73         |
| Боли в суставах, гиперурикемия   | 10 (24,4%)              | 8 (33,3%)                  | 0,44         |
| Гепатотоксические                | 13 (31,7%)              | 8 (33,3%)                  | 1,00         |
| Снижение слуха                   | 1 (2,4%)                | 1 (4,2%)                   | 1,0          |
| Диспепсия                        | 2 (4,9%)                | 2 (8,3%)                   | 0,62         |
| Нефротоксические                 | 4 (9,8%)                | 0                          | 0,29         |
| Лейкопения                       | 2 (4,9%)                | 0                          | 0,53         |
| Акине                            | 1 (2,4%)                | 0                          | 1,0          |
| Фарингомикоз                     | 0                       | 1 (4,2%)                   | 1,0          |
| Всего НПР                        | 41                      | 28                         | -            |

Примечание: \* по критерию  $\chi^2$  (точному критерию Фишера).

Спектр тяжелых НПР представлен лекарственным поражением печени (с повышением уровня трансаминаз более чем в 5 раз от верхней границы нормы – у 11 больных); гиперурикемией с повышением уровня мочевой кислоты более 12 мг % (у 4 больных); аллергическими реакциями (отек Квинке – у 2 больных, эозинофилия выше 20% – у 2 больных) и снижением слуха (также у 2 больных). Значимых межгрупповых различий по спектру тяжелых НПР не отмечено.

Причинно-следственная связь НПР с тем или иным противотуберкулезным препаратом была установлена у 32 из 43 больных с развившимися НПР (74,4%), в 82,6% случаев от общего числа зарегистрированных НПР. Степень достоверности этой связи по алгоритму Наланжо в большинстве случаев расценивали как «возможную».

Большинство развившихся НПР (27 НПР, у 38,5% больных) было ассоциировано с приемом рифампицина (15 НПР у 34,1% больных группы сравнения) либо рифапентина (12 НПР у 45,8% больных основной группы), без значимых межгрупповых различий. Вторым по частоте «виновником» НПР являлся пиразинамид (22 НПР, у 32,3% больных), далее канамицин (9 НПР, у 13,8% больных). Значимых межгрупповых различий по частоте развития НПР, ассоциированных с теми или иными препаратами, не обнаружено.

Отмена препарата в основной группе потребовалась у 2 (4,9%) пациентов, в случаях гепатотоксической реакции и развития высокой эозинофилии (до 37% без клинических симптомов аллергии). В последнем случае эффект от отмены рифапентина оказался неполным, количество эозинофилов снизилось только после отмены канамицина, что указывает на возможное отсутствие причинно-

следственной связи НПР с приемом исследуемого препарата. Еще у 2 пациентов основной группы с лекарственным поражением печени (бессимптомным повышением трансаминаз в 5-6 раз от верхней границы нормы) решение об отмене препарата не принято ввиду значительной положительной динамики биохимических тестов на фоне гепатотропной терапии.

В группе сравнения рифампицин вынуждены были отменить у 5 больных (20,8%, при оценке межгрупповых различий  $p = 0,09$  по точному критерию Фишера); у всех 5 причиной отмены послужило развитие тяжелого лекарственного поражения печени.

Отмена других противотуберкулезных препаратов потребовалась в 12 случаях НПР (7 – в основной группе, 5 – в группе сравнения).

В основной группе отменяли канамицин (у 4 больных в связи с эозинофилией) и пиразинамид (в 2 случаях в связи с гепатотоксической реакцией и высоким уровнем гиперурикемии). Одной пациентке по решению лечащего врача на 5-й неделе наблюдения назначили протионамид; после приема первой дозы препарат был отменен в связи с развитием отека Квинке и распространенной гиперемии кожных покровов; в течение суток после отмены симптомы полностью исчезли.

В группе сравнения отменяли канамицин и стрептомицин (из-за снижения слуха в двух случаях), пиразинамид (в связи с артралгиями и гиперурикемией в одном случае и при гепатотоксической реакции – в другом), этамбутол (в связи с развитием отека Квинке у одного больного). Еще у одной пациентки группы сравнения тяжелая гепатотоксическая реакция была купирована после отмены метронидазола, получаемого параллельно с противотуберкулезной терапией в связи с сопутствующей неспецифической инфекцией.



Значимость межгрупповых различий по частоте отмены исследуемого препарата не подтверждена ( $p = 0,09$  по точному критерию Фишера).

### Оценка эффективности

При отборе больных для анализа эффективности выяснилось, что имевшиеся межгрупповые различия в частоте бактериовыделения нивелированы (табл. 3).

В процессе лечения уже к 4-й нед. у всех пациентов (100%) отмечали прекращение бактериовыделения с помощью методов люминесцентной микроскопии и посева на жидкие среды. Достоверных межгрупповых различий не выявлено.

Рентгенологическая динамика была положительной у всех пациентов.

**Закрытие полостей распада** отмечено у 2 из 6 пациентов основной группы и у одного из 5 пациентов группы сравнения (33,3 и 20% соответственно, различия недостоверны). В основной группе закрытие полостей (в том числе одной крупной размером более 3 см) отмечено к 4-й и 8-й нед. исследования; у единственного больного группы сравнения исходно минимальный участок деструкции перестал определяться только к 12-й нед.

**Уменьшение размеров полости** отмечено у 3 (75%) пациентов контрольной группы и у 4 (80%) больных в группе сравнения в сроки от 4 до 12 нед.; различия статистически незначимы.

**Уменьшение инфильтрации** достигнуто у 19 (95,0%) больных основной группы с полным исчезновением признаков инфильтрации у одного пациента и у 14 (93,3%) больных группы сравнения ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения уменьшение инфильтрации определяли раньше (у всех – на 4-й нед. лечения), тогда как в основной группе у большинства больных (68,4%) регресс инфильтративных изменений фиксировали только на 8-й неделе ( $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ).

**Уменьшение очаговых изменений** отмечено в обеих группах уже к 4-й неделе терапии у всех пациентов. Достоверных различий не выявлено.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительной переносимости и безопасности рифапентина в составе комбинированной химиотерапии туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью *M. tuberculosis*. Общая частота и спектр НПР за период наблюдения соответствовали

Таблица 3

Клинические характеристики больных основной и контрольной групп, отобранных для анализа эффективности<sup>1</sup>

| Клинико-рентгенологические параметры <sup>2</sup>     | Всего, n = 35     | Основная группа, n = 20 | Группа сравнения, n = 15 | p <sup>3</sup> |
|-------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------|----------------|
| Возраст, лет                                          | 28<br>(23,0-34,5) | 29,5<br>(25,0-39,5)     | 26<br>(22-44)            | 0,44           |
| Мужской пол                                           | 18 (51,4)         | 8 (40,0)                | 10 (66,7)                | 0,18           |
| Клинические формы туберкулеза:                        |                   |                         |                          |                |
| - инфильтративный                                     | 25 (71,4)         | 14 (70,0)               | 11 (73,3)                | 1,00           |
| - очаговый                                            | 10 (28,6)         | 6 (30,0)                | 4 (26,7)                 | 1,00           |
| Деструкция легочной ткани без четких указаний размера | 11 (31,4)         | 6 (30,0)                | 5 (25,0)                 | 0,76           |
| - полость до 3 см                                     | 4 (11,4)          | 3 (15,0)                | 1 (6,7)                  |                |
| - полость более 3 см                                  | 5 (14,3)          | 2 (10,0)                | 3 (20,0)                 |                |
| Бактериовыделение, определяемое методами:             | 15 (42,9)         | 7 (35,2)                | 8 (53,3)                 | 0,32           |
| - только люминесцентной микроскопии                   | 2                 | 0                       | 2 (13,3)                 |                |
| - только культуральным                                | 8 (22,9)          | 4 (20,0)                | 4 (26,7)                 |                |
| - обоими методами                                     | 5 (14,3)          | 3 (15,0)                | 2 (13,3)                 |                |
| Распространенность:                                   |                   |                         |                          |                |
| в пределах доли                                       | 33 (94,3)         | 20 (100)                | 13 (86,7)                | 0,18           |
| в пределах двух долей одного легкого                  | 1 (2,9)           | 0                       | 1 (6,7)                  | 0,43           |
| поражены оба легких                                   | 1 (2,9)           | 0                       | 1 (6,7)                  | 0,43           |
| Клинико-лабораторные признаки синдрома интоксикации   | 13 (37,1)         | 8 (40,0)                | 5 (33,3)                 | 0,74           |
| Одышка при нагрузке                                   | 8 (22,9)          | 3 (15,0)                | 5 (33,3)                 | 0,25           |
| Кашель                                                | 9 (25,7)          | 3 (15,0)                | 6 (40,0)                 | 0,13           |
| Субфебрилитет                                         | 7 (20,0)          | 4 (20,0)                | 3 (20,0)                 | 1,00           |

Примечание: <sup>1</sup> – в анализ включены данные пациентов, закончивших исследование в соответствии с протоколом (анализ «per protocol»);

<sup>2</sup> – значения показателей представлены в виде абсолютного числа и доли больных (в %) либо в виде медианы и интерквартильного размаха (для количественных показателей);

<sup>3</sup> – по критерию  $\chi^2$  (точному критерию Фишера) либо критерию Манна – Уитни.

ожидаемым при лечении впервые выявленных больных туберкулезом [4, 5, 10]. При отсутствии значимых межгрупповых различий в общей частоте НПР на фоне приема рифапентина реже отмечали кожные аллергические реакции ( $p < 0,05$ ). Данный факт является весьма важным и выгодным для рифапентина: именно аллергические реакции являются частым, грозным и непредсказуемым осложнением, ограничивающим назначение эффективной терапии больным туберкулезом.

Частота тяжелых НПР (3-4-й степени тяжести по критериям токсичности) также приблизительно одинакова в исследуемых группах, что согласуется с результатами систематического обзора X. F. Gao et al. [17]. Следует отметить, что в группе рифапентина необходимость в отмене препарата была меньше: за исключением одного (2,4%) больного, большинство ассоциированных с рифапентином НПР удалось купировать симптоматическими мерами, в то время как в группе рифампицина препарат отменяли у 20,8% больных. Этот факт также подчеркивает преимущества использования рифапентина.

Оценивать эффективность лечения при столь малом объеме выборки представляется некорректным; тем не менее ни по одному из выбранных критериев оценки эффективности не отмечено значимых межгрупповых различий. Это также согласуется с ранее полученными данными [11, 12, 15, 17, 21]. При анализе рентгенологической динамики можно лишь констатировать тенденцию к лучшему эффекту в отношении деструктивных изменений и замедленной динамике инфильтративного компонента в группе больных, получавших рифапентин.

Дополнительным преимуществом рифапентина при сопоставимой эффективности является более привлекательная для больных схема назначения. Предполагается, что лучший комплаенс и лучшая переносимость обеспечат непрерывность интенсивной фазы химиотерапии.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что применение рифапентина в режиме 3 раза в неделю является достойной и несколько более безопасной альтернативой ежедневному назначению рифампицина при лечении больных туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А. В., Лепехин В. К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008.
2. Богородская Е. М., Чернов М. Н., Стерликов С. А. и др. Модификации стандартных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом: распространение, причины назначения, исходы // Туб. – 2012. – № 4. – С. 9-17.
3. Борисов С. Е., Ивапушкина Т. Н., Литвинова Н. В. и др. Пути повышения эффективности этиотропного лечения больных туберкулезом // В сб. науч. трудов к 70-летию В. И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2011. – С. 70-97.
4. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М. и др. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. – 2012. – № 12. – С. 15-22.
5. Мишин В. Ю., Чузанов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочные действия противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М., 2004. – 206 с.
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003.
7. Соколова Г. Б., Визель А. А. Противотуберкулезные препараты // В кн.: Фтизиатрия. Национальное руководство / Под ред. М. И. Перельмана. – М., 2007. – С. 414-416.
8. Фриден Т. (ред.). Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг. Вопросы и ответы / Пер. с англ. – ВОЗ. – Женева. – 2004. – 387 с.
9. Acocella G. Clinical pharmacokinetics of rifampicin // Clin. pharmacokinetic. – 1978. – Vol. 3. – P. 108-127.
10. Aquinas S. M., Allan W. G. L., Horsfall P. A. L. et al. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong // Br. Med. J. – 1972. – Vol. 1, № 5803. – P. 765-771.
11. Aristoff P., Garcia G., Kirchhoff P. et al. Rifamycins – obstacles and opportunities // Tuberculosis. – 2010. – Vol. 90, № 2. – P. 94-118.
12. Benator D., Bhattacharya M. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 528-534.
13. Burman W., Gallicano K., Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacologists of the rifamycin antibacterials // Clin. Pharmacokinetic. – 2001. – Vol. 40. – P. 327-341.
14. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table – DRAFT // Microbiology and infectious diseases clinical research policies, guidance, and tools / National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf> (дата обращения: 09.07.2013)
15. Dorman S., Goldberg S., Stout J. et al. Substitution of rifapentine for rifampin during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis: study 29 of the tuberculosis trials consortium // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 206. – P. 1030-1040.
16. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1999. – Vol. 3. – P. 231-279.
17. Gao X. F., Li J., Yang Z. W. et al. Rifapentine vs. rifampicin for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2009. – Vol. 13, № 7. – P. 810-819.
18. Ginsberg A. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead // Tuberculosis (Edinb.). – 2010. – Vol. 90, № 3. – P. 162-167.
19. Mitnick C., McGee B., Peloquin C. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care // Expert Opin. Pharmacother. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 381-401.



20. Sirgel F. A., Fourie P. B., Donald P. et al. The early bactericidal activities of rifampin and rifapentine in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 172, № 1. – P. 128-135.

21. Temple M. E., Nahata M. C. Rifapentine: its role in the treatment of tuberculosis // Ann. Pharmacother. – 1999. – Vol. 33, № 11. – P. 1203-1210.

22. Wallis R., Weyer K., Fourie P. Acquired rifamycin resistance: pharmacology and biology // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 223-230.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Слюгоцкая Людмила Владимировна**

Московский городской научно-практический  
центр борьбы с туберкулезом Департамента  
здравоохранения города Москвы,  
доктор медицинских наук, заведующая  
научно-клиническим отделом,  
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.  
E-mail: lvi186@yandex.ru

Поступила 10.04.2013

# РЕВОЛЮЦИОННЫЙ ПРОРЫВ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА



## Препарат **“РИФАПЕКС”**

Эффективный. Безопасный. Более удобный для пациента.

**РИФАПЕКС (Рифапентин), производное Рифамицина, в отличие от Рифампицина:**

- обладает более продолжительным действием
- токсическое воздействие на печень снижено в 11 раз
- может назначаться амбулаторно в режиме 2-3 раза в неделю

**НОВАЯ НАДЕЖДА ПРИХОДИТ С ПРЕПАРАТОМ “РИФАПЕКС”**

Представительство в РФ: “ЛЮПИН Лтд.”  
119571, г. Москва, ул. 26 Бакинских комиссаров, дом 9, офис - 40;  
Тел./факс: (495) 434-64-08/81-52. E-mail: [info@lupinpharma.ru](mailto:info@lupinpharma.ru)  
[www.lupinworld.com](http://www.lupinworld.com)



реклама

ЛСР-002590/09



**LUPIN**