

# Новый противотуберкулёзный препарат Рифапекс

Г. Б. СОКОЛОВА, В. А. КРАСНОВ, Т. А. РЕЙХРУД, А. А. ЦЫБАНЕВ

Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Москва  
Новосибирский НИИ туберкулеза

## Rifapex, a New Antituberculosis Agent

G. B. SOKOLOVA, V. A. KRASNOV, T. A. REIKHRUD, A. A. TSYBANEV

I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow  
Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis

**Проведена оценка клинико-рентгенологической, бактериологической эффективности и безопасности лечения препаратом рифапексом (рифапентин) в комплексной терапии у 90 больных с впервые выявленным, лекарственно-чувствительным туберкулезом. Показана возможность эффективного использования рифапекса у больных и в острую фазу болезни, и в период долечивания, и при необходимости за короткое время подготовки пациента к операции.**

*Ключевые слова:* лекарственно-чувствительный туберкулез, комплексная терапия рифапентин.

**Clinico-roentgenologic and bacteriologic efficacy and safety of rifapex (rifapentin) were investigated in the complex therapy of 90 patients with newly recorded drug-susceptible tuberculosis. Pifapex was shown to be effective in the treatment of the patients during the acute phase of the disease, during the treatment completeness and during the short preoperative period.**

*Key words:* drug susceptible tuberculosis, complex therapy, rifapentin.

Рифапекс (рифапентин) — антибиотик рифамицинового ряда, обладающий профилем антимицробной активности, аналогичным рифампицину. Рифапекс (производства компании «Люпин Лтд.», Индия) представляет собой таблетки, покрытые оболочкой. Каждая таблетка содержит 150 мг активного ингредиента.

Неактивные ингредиенты рифапекса: стеарат кальция, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, микрокристаллическая целлюлоза, полиэтиленгликоль, модифицированный крахмал, пропиленгликоль, лаурилсульфат натрия, натриевая соль гликолята крахмал, красный оксид железа, диоксид титана.

**Механизм действия.** Рифапекс (Рифапентин) является циклопентиловым производным рифамицина. Его молекулярная формула:  $C_{47}H_{64}N_4O_{12}$ . Механизм действия рифапекса заключается в подавлении ДНК-зависимой РНК-полимеразы чувствительных штамов *Mycobacterium tuberculosis*. Рифапекс обладает бактерицидной активностью в отношении как внутриклеточных, так и внеклеточно расположенных *M.tuberculosis*.

Доказана перекрёстная устойчивость между рифампицином и рифапентином (рифапексом).

Рифапекс активен в отношении МБТ, устойчивых к изониазиду, этамбутолу и стрептомицину.

Рифапекс и его метаболит 25-дезацетилрифапекс накапливаются в образующихся из моноцитов макрофагах человека. Соотношения их внутриклеточных и внеклеточных концентраций составляют 24:9 и 7:1 соответственно [1].

Изученные нами основные фармакокинетические параметры рифапентина (рифапекса) и его метаболита у больных туберкулёзом лёгких представлены в табл. 1.

Рифапекс метаболизируется в печени. Его метаболит дезацетилрифапекс-25 сохраняет антимицробную активность. У больных туберкулёзом рифапекс связывается с белками плазмы на 97,7%, его метаболит — на 93,2%. Связывание происходит преимущественно с альбуминами.

Биодоступность рифапекса составляет 72%. Рифапекс выводится с фекалиями на 70% и с мочой — 17%. Кажущийся объем распределения составляет 70,2 л, что свидетельствует о хорошем проникновении препарата в ткани.

Установлено, что рифапекс (рифапентин) и его метаболит дезацетилрифапекс-25 ускоряют метаболизм ряда препаратов, применяемых с ним одновременно. К ним относятся: фенитоин, хинидин, дезопирамид, кларитромицин, хлорамфеникол, фторхинолоны I и II поколения, перораль-

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 127473, г. Москва, Достоевского ул., 4.  
НИИ фтизиопульмонологии

**Таблица 1. Фармакокинетические параметры рифапекса и 25-дезацетилрифапекса у больных туберкулёзом**

| Параметры                          | Рифапекс    | Деацетилрифапекс-25 |
|------------------------------------|-------------|---------------------|
| $C_{max}$ , МКГ/мл                 | 14,9±4,30   | 5,34±1,03           |
| $T_{max}$ , ч                      | 5,1±0,90    | 11,25±2,73          |
| $T_{1/2}$ , ч                      | 13,19±1,38  | 13,35±2,67          |
| $AUC_{(0-72\text{ ч})}$ , МКГ·ч/мл | 320,4±82,32 | 215,88±85,96        |

ные антикоагулянты, варфарин, бензодиазепины, барбитураты, блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, нифедипин, веропамил), кортикостероиды, сердечные гликозиды, теofilлин, амитриптилин. Способность рифапекса индуцировать ферменты, метаболизирующие вышеперечисленные препараты несколько менее выражена, чем у рифампицина, но более, чем у рифабутина.

Цель настоящего исследования исследования — оценка клиничко-рентгенологической, бактериологической эффективности и безопасности лечения рифапексом в комплексной терапии, впервые выявленного, лекарственно-чувствительного туберкулёза.

Критерии включения рифапекса в комплексную терапию туберкулёза:

- больные обоего пола;
- возраст от 28 до 60 лет;
- впервые диагностированный туберкулёз лёгких (все формы);
- лекарственно-чувствительный туберкулёз.

Открытое рандомизированное исследование рифапекса у больных проведено в НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова и в Новосибирском НИИ туберкулеза.

Продолжительность лечения — три месяца. Набор клинического материала осуществляли в течение 17 месяцев.

#### Противопоказания:

- гиперчувствительность к рифамицинам;
- заболевания печени в острой фазе, инфекционный гепатит, перенесённый менее года назад;
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в острой фазе;
- гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца в период обострения;
- тяжёлая почечная недостаточность;
- анемия и лейкопения;
- алкоголизм, наркомания.
- беременность и период лактации.

**Предупреждение.** Рифапекс может вызывать красно-оранжевое окрашивание мочи, пота, мокроты и слёзной жидкости, а также необратимое окрашивание контактных линз. Женщин следует предупреждать о возможности снижения эффективности системной гормональной контрацепции и рекомендовать им альтернативные методы предохранения от беременности.

С осторожностью применять при атеросклерозе сосудов головного мозга, нарушении мозгового кровообращения;

**Дизайн исследования.** Лечение рифапексом в комбинации с противотуберкулёзными препаратами I ряда проводилось в течение 3 месяцев. Число больных — 90. Полный курс лечения рифапексом проведён у 83 из 90 больных, 7 пациентов выбыли из-за нежелательных лекарственных явлений, связанных с препаратом.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от кратности приема рифапекса (2 или 3 раза в неделю), по 45 больных в группе. Исследования проводились в терапевтическом отделе НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова, в Новосибирском НИИ туберкулёза и в областном противотуберкулёзном диспансере под контролем ННИИТ. Общая продолжительность исследований в каждой группе — 3 месяца.

**Дозы и режимы лечения.** Рифапекс вводился внутрь. Препарат назначали до приёма пищи, 1 раз в сутки, в дозе 10 мг/кг массы тела (не менее 600 мг при массе тела 50—60 кг и 750 мг при массе тела 60 кг и более). Исключалась пища, богатая жирами. Рифапекс больные получали 2 или 3 раза в неделю. В воскресенье пациентам препараты не назначали. При сохранении чувствительности МБТ к ПТП в дни приёма рифапекса добавляли: изониазид — 15 мг/кг массы тела (при приёме 2 раза в неделю) и 10 мг/кг (при приёме 3 раза в неделю) на два приёма в сутки после еды; пипразинамид — 30 мг/кг массы тела (не более 2,5 г.) один раз в сутки после приёма пищи; этамбутол — 25 мг/кг (не более 2,0 г) до еды один раз в сутки. Все ПТП назначали с рифапексом 2 или 3 раза в неделю. По показаниям вводили стрептомицин или канамицин (16 мг/кг) от 1,0 до 1,5 г внутримышечно один раз в сутки 2 или 3 раза в неделю.

Всем больным, вошедшим в исследование, назначали пиридоксина гидрохлорид до 60 мг в сутки в дни приёма ПТП. Все препараты, принимаемые внутрь, запивали кипячёной водой.

#### Критерии оценки результатов лечения:

- клиничко-лабораторные;
- рентгенологические;
- микробиологические;
- частота и характеристика нежелательных явлений (обратимые, необратимые), выявленных на основании жалоб пациента или только при проведении лабораторных исследований; сроки их появления. Каждое нежелательное явление учитывалось и анализировалось с целью установления возможной связи с приёмом одного из препаратов, входящих в режим лечения. Это было

**Таблица 2. Состав больных, вошедших в исследование**

| Всего больных | М  | Ж  | Возраст | Впервые диагностированный туберкулёз | Наличие бактериовыделения |
|---------------|----|----|---------|--------------------------------------|---------------------------|
| 90            | 59 | 31 | 28—60   | 90                                   | 41                        |

**Таблица 3. Частота и характер туберкулёзной интоксикации у наблюдаемых больных**

| Всего больных | Характер интоксикации         |                                |                               |                                |
|---------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|               | выраженная                    |                                | умеренная                     |                                |
|               | I группа<br>(2 раза в неделю) | II группа<br>(3 раза в неделю) | I группа<br>(2 раза в неделю) | II группа<br>(3 раза в неделю) |
| 90            | 26                            | 27                             | 21                            | 16                             |

**Таблица 4. Формы туберкулёза у наблюдаемых больных**

| Форма туберкулёза    | Число больных                    |                                   | Число каверн                     |                                   | МБТ                              |                                   |
|----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                      | I группа<br>(2 раза<br>в неделю) | II группа<br>(3 раза<br>в неделю) | I группа<br>(2 раза<br>в неделю) | II группа<br>(3 раза<br>в неделю) | I группа<br>(2 раза<br>в неделю) | II группа<br>(3 раза<br>в неделю) |
| Инfiltrативная       | 23                               | 22                                | 16                               | 16                                | 14                               | 14                                |
| Очаговая             | 9                                | 5                                 | —                                | —                                 | —                                | —                                 |
| Диссеминированная    | 2                                | 2                                 | 1                                | 1                                 | 1                                | 2                                 |
| Фиброзно-кавернозная | 2                                | 3                                 | 2                                | 3                                 | 2                                | 3                                 |
| Туберкулёма          | 9                                | 13                                | 2                                | 3                                 | 2                                | 3                                 |
| Всего                | 45                               | 45                                | 21                               | 23                                | 19                               | 22                                |

**Таблица 5. Распространённость туберкулёзного процесса в лёгких**

| Группа больных                        | Распространённость процесса |          |        |            |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------|--------|------------|
|                                       | 2 лёгких                    | 1 лёгкое | 1 доля | 2 сегмента |
| I (приём препаратов 2 раза в неделю)  | 3                           | 4        | 7      | 31         |
| II (приём препаратов 3 раза в неделю) | 5                           | 3        | 8      | 29         |

**Таблица 6. Динамика исчезновения симптомов интоксикации**

| Всего больных с интоксикацией<br>в группах сравнения* | Кратность приема<br>рифампицина и др. ПТП | Исчезновение интоксикации, по месяцам, аб. (%) |           |           |                |
|---|---|--|-----------|-----------|----------------|
|   |   | 1  | 2         | 3         | Всего, абс., % |
| 43  | 2 раза в неделю                           | 5 (11,6)                                       | 10 (23,3) | 21 (48,8) | 36 (83,7)      |
| 40  | 3 раза в неделю                           | 8 (20,0)                                       | 14 (35,0) | 17 (42,5) | 39 (97,5)      |

**Примечание.** \* Семеро из 90 больных не вошли в разработку в связи с возникшими у них нежелательными явлениями, из них — двое, принимавшие рифампицин 2 раза в неделю и пятеро — 3 раза.

**Таблица 7. Частота и сроки прекращения бактериовыделения**

| Всего больных с интоксикацией<br>в группах сравнения* | Кратность приема<br>рифампицина и др. ПТП | Прекращение бактериовыделения, по месяцам, абс. (%) |   |   |                |
|---|---|---|---|---|----------------|
|   |   | 1   | 2 | 3 | Всего, абс., % |
| 19  | 2 раза в неделю                           | 2   | 6 | 7 | 15 (78,9)      |
| 22  | 3 раза в неделю                           | 4   | 9 | 8 | 21 (95,5)      |

**Примечание.** \* Бактериовыделение прекращалось в более короткие сроки в группе больных, принимавших рифампицин 3 раза в неделю ( $p < 0,05$ ).

необходимо для проведения индивидуальной коррекции нежелательного явления.

#### Критерии прерывания исследования:

- желание больного прекратить исследование (не отмечалось);
- нарушение протокола исследования пациентом (не было);
- серьёзные нежелательные явления, требующие отмены препарата (в 7 случаях).

**Замена больных.** Семеро больных, выбывших из исследования в связи с необратимыми нежела-

тельными явлениями, не заменялись другими пациентами.

Клиническая характеристика больных туберкулёзом лёгких представлена в табл. 2—5.

Туберкулёзная интоксикация (повышение температуры тела от субфебрильной у 37 до фебрильной у 16 больных, слабость, потливость, дефицит веса, депрессивное состояние) наблюдалась у 78 больных: выраженная — у 33, умеренная — у 45. Изменения гемограммы периферической крови имели 35 пациентов: лейкоцитоз от 7 200 до

8 700 в 15 случаях, от 12100 до 13400 — в 20. Ускоренное СОЭ — от 27 до 34 мм/ч у 47 больных и от 34 до 39 мм/ч — у 12, снижение уровня гемоглобина до 9,5 было отмечено у 22. Нарушение менструального цикла выявлено у 14 из 31 женщины.

Как видно из табл. 2—5, более 50% больных имели тяжёлый туберкулёз лёгких с выраженной интоксикацией, большой распространённостью процесса и бактериовыделением (60%).

В табл. 6 и 7 представлены полученные результаты.

По данным рентгенологического исследования, через 3 месяца лечения у группы больных, получавших рифапекс 3 раза в неделю, получена более выраженная регрессия пневмонических процессов, уменьшение размера очагов, фокусов, каверн, значительное уменьшение перикавертарной инфильтрации, истончение стенок каверн. Важно отметить, что у пациентов II группы, получавших рифапекс 3 раза в неделю, за 3 месяца лечения удалось успешно оперировать в 1,7 раза больше, чем среди аналогичных больных I группы.

Нежелательные явления наблюдались у 7 (7,8%) из 90 больных (2 из I группы, 5 — II). Во всех случаях они носили необратимый характер: у одного больного I группы и у четырёх больных II группы через 1,5—2 недели приема рифапекса наблюдалось повышение активности трансаминаз АЛТ и АСТ в 2,5—3 раза выше нормы без клинических симптомов медикаментозного поражения печени. После отмены рифапекса и проведения гепатотропной и дезинтоксикационной терапии нормализация АЛТ и АСТ наступила у больного I группы через 1,5 недели, у четырех больных II группы через 2 недели.

В одном случае в первый день приёма рифапекса (I группа) наблюдалась аллергическая реакция на препарат в виде дерматита в области верхних конечностей, лица и груди. Препарат был

отменен. После проведения десенсибилизирующей терапии (супрастин внутримышечно — 2 дня и тавегил внутрь — 5 дней) дерматит был ликвидирован. Из других ПТП у одного больного II группы через 2 мес лечения возникли боли в суставах верхних конечностей. Назначение десенсибилизирующей и дезинтоксикационной терапии не дало положительного результата — пиразинамид был отменен.

## Заключение

Клиническое трехмесячное исследование рифапекса в комплексе с изониазидом, этамбутолом, пиразинамидом и стрептомицином (или канамицином) у 90 впервые диагностированных больных с лекарственно-чувствительным туберкулёзом лёгких продемонстрировало эффективность и безопасность препарата. Нежелательные явления, вызванные рифапексом (7,8%), после его отмены были ликвидированы за короткий промежуток времени без каких-либо последствий со стороны органов больного и в, частности со стороны печени. Ценностью противотуберкулёзной терапии, включающей рифапекс, является возможность с эффектом использовать его у больных и в острую фазу болезни и в фазу долечивания, а при необходимости за короткое время подготовить пациента к операции. Удовлетворительная переносимость рифапекса позволяет рекомендовать его для проведения химиопрофилактики в различных возрастных группах. К срокам введения рифапекса (2 или 3 раза в неделю) следует подходить дифференцированно. При распространённых деструктивных процессах в лёгких препарат следует назначать 3 раза в неделю. При ограниченных формах туберкулёза, особенно в фазе долечивания или при проведении химиопрофилактики, использовать рифапекс 2 раза в неделю.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Vemon A., Burman W., Benatore D. et al.* Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet* 1999; 353: 1843—1847.
2. American Thoracic Society, CDC. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359—1374.