

УДК: 616.24 – 002.5 – 07- 085:578828

РИФАЦИНА В КОМБІНОВАНІЙ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, У ТОМУ ЧИСЛІ І ПРИ СУПУТНЬОМУ СНІДІ

(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ)

В.П. МЕЛЬНИК, Л.В. СТАДНІК, Т.Г. СВІТЛИЧНА,
В.І. ШЕСТАКОВ

*Медичний інститут Української асоціації народної медицини, кафедра
інфекційних захворювань, фтизіатрії і пульмонології, Київська міська
клінічна туберкульозна лікарня № 1 МОЗ України, Інститут здоров'я нації*

ключові слова:

**туберкульоз легень, рифацина, лікування, мікобактерії туберкульозу,
експеримент**

Світ переживає новий черговий наступ туберкульозу. Щорічно виявляють 7-10 млн. хворих на туберкульоз людей і помирають 3-3,5 млн. ВООЗ у квітні 1993 року проголосила туберкульоз глобальною небезпекою [1, 4, 5].

В Україні з 1995 року реєструється прогресуюча епідемія туберкульозу і лише в 2006 році ситуація дещо стабілізувалась. Але смертність залишається досить високою (22,1 на 100 тис. населення), причому вона складає 80 % померлих від усіх інфекційних захворювань разом узятих [4, 5].

Ефективність лікування хворих на туберкульоз за останні 5 років дещо покращилась, а за показниками бактеріальності у вперше діагностованих випадках перевищила критерії ВООЗ (85%) і складає 90,1%. Але лише у 79,9 % випадках загоюються каверни [1,4,5].

Особливо низька ефективність лікування туберкульозу у хворих на резистент-

ний туберкульоз та при супутній ВІЛ-інфекції, у таких хворих ефективність лікування зменшується в 3-4 рази, а смертність зростає в 5-10 разів [6].

Тому пошук нових лікарських засобів для підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз має надзвичайну актуальність.

У клініці фтизіатрії медичного інституту УАНМ протягом 10 років проводиться клінічна апробація нових препаратів та експериментальні дослідження в бактеріологічній лабораторії з вивчення антимікобактеріальної активності (мінімальна інгібуюча концентрація — МІК) різних засобів народної медицини [2] та сучасних антибіотиків і хіміопрепаратів [3], і бактеріостатичної активності крові (БАК) після їх прийому.

Одним із основних протитуберкульозних препаратів є рифампіцин, який разом з ізоніазидом належить до 1 ряду —

найбільш ефективних антимікобактеріальних препаратів. У 2007 році в клініці фтизіатрії Медичного інституту УАНМ, а в 2006 році в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського проведена клінічна апробація нового, похідного від рифампіцину препарату Рифацина виробництва фірми "Екофарм 2002", Болгарія.

Матеріали та методи дослідження

На першому етапі дослідження була вивчена антимікобактеріальна активність препарату Рифацина. Вміст капсули (300 мг) висипали в стерильну ступку і заливали 2 мл спирту та додавали 28 мл стерильної дистильованої води. Отримували розведення препарату, що містить 10 мг в 1 мл. Робили розведення 1 мкг/мл, 0,25 мкг/мл, 0,12; 0,06; 0,03; 0,15; 0,007 і 0,003 мкг/мл та контрольне розведення.

На поверхню кожної пробірки з препаратом та контрольної пробірки нанесли бактеріологічною лопаткою шматочки плівки заздалегідь вирошеного штаму мікобактерій туберкульозу (МБТ) $H_{37}K_v$. Посіви поміщали в термостат при температурі 37°C і слідували за ростом. Ріст плівки спостерігали лише в пробірках, що містять 0,003 та 0,007 мкг/мл, а починаючи з 0,015 і до 0,5 мкг/мл зареєстрована затримка росту. Таким чином, МІК (мінімальна інгібуєча концентрація) препарату Рифацина становила 0,015 мкг/мл, що вдвічі перевищує МІК ізоніазиду — основного антимікобактеріального препарату.

Для клініциста важливим компонентом ефективного лікування інфекційних захворювань є БАК після прийому препарату. Наші дослідження БАК щодо лабораторного штаму МБТ $H_{37}K_v$ показали високу БАК (1:256 — 1:512) в межах 6 годин, що перевищують показники БАК рифампіцину.

Таким чином, на експериментальному рівні в

умовах *in vitro* та *in vivo* нами доведена висока антимікобактеріальна активність препарату Рифацина, що дозволило в подальшому визначити його клінічну ефективність та переносимість.

Для проведення відкритого, порівняльного дослідження були сформовані I контрольна (30 хворих) та II основна (30 хворих) групи спостереження I категорії лікування. Це були хворі на вперше діагностований туберкульоз з бактеріовиділенням і деструкцією в легенях. Хворим призначали 5 антимікобактеріальних препаратів. У I контрольній групі в схему включали рифампіцин 10 мг/кг, а в основній — Рифацин також у дозі 10 мг/кг. Комбінована хіміотерапія включала піразинамід у добовій дозі 1,5-2,0 г; ізоніазид — 0,3-0,45 (5 мг/кг), етамбутол — 1,2 г та стрептоміцину сульфат — 0,75-1,0 г, а також піридоксин по 50 мг на добу.

У процесі лікування за показаннями застосовувались муколітики, антигістамінні препарати та вітаміни. Кожному пацієнту надавалась інформація про досліджуваний препарат та письмова згода на участь у дослідженні. Схема обстеження хворих представлена в табл. 1.

Таблиця 1

Дні дослідження	Скринінг		Період лікування			
	-1	0	2	10	30	60
Візити	0	1	2	3	4	5
Збір анамнезу та попередня оцінка відповідності пацієнта критеріям включення/виключення	*					
Отримання письмової згоди пацієнта	*					
Об'єктивні обстеження: - вимірювання частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, температури тіла, - аускультация серця та легень, - огляд шкіри та видимих слизових	*	*		*	*	*
Лабораторні дослідження: - загальний аналіз крові, - загальний аналіз сечі, - біохімічний аналіз крові		*			*	*
Бактеріоскопічний аналіз харкотиння на наявність КСП та бактеріологічний аналіз харкотиння на наявність МБТ		*			*	*
Рентгенографія органів грудної клітки	*				*	*
Виявлення і реєстрація можливих побічних ефектів			*	*	*	*
Оцінка ефективності і переносимості						*

Таблиця 2

Оцінка	Критерії оцінки
Препарат ефективний	<ul style="list-style-type: none"> • Позитивна динаміка клінічних проявів захворювання (зменшення кашлю, значне зменшення кількості і характеру мокроти, зменшення задишки, нормалізація температури тіла, відсутність пітливість, слабкості, втомлюваності, відсутність аускультативних змін при фізикальному обстеженні). • Позитивна динаміка даних рентгенографії ОГП (зменшення вогнищ розпаду, інфільтративних змін, динаміка загоєння порожнин розпаду). • Позитивна динаміка мікробіологічного дослідження харкотиння (значне зменшення або зникнення мікобактеріовиділення).
Препарат неефективний	Відсутність достовірного покращення показників, що вивчаються, або їх погіршення, наявність ускладнень.

- пітливість (0 — наявність; 1 — відсутність);
- слабкість (0 — наявність; 1 — відсутність);
- втомлюваність (0 — наявність; 1 — відсутність);
- притуплення легеневого тону (0 — наявність; 1 — відсутність);
- хрипи (0 — наявність; 1 — відсутність).

Бактеріоскопічний аналіз харкотиння на наявність КСП та бактеріологічний аналіз харкотиння на наявність МБТ
Оцінка ефективності препарату

Критеріями ефектив-

ності препарату були: При клінічному обстеженні хворих враховувався ступінь виразності наступних ознак (у балах):

- кашель (0 — відсутній; 1 — незначний; 2 — помірний; 3 — сильний);
- характер мокроти (0 — відсутня; 1 — слизова; 2 — слизово-гнійна; 3 — гнійна);
- кількість мокроти (0 — відсутня; 1 — незначна; 2 — помірна; 3 — значна);
- кров'яниста мокрота (0 — наявність; 1 — відсутність);
- задишка (0 — відсутня; 1 — незначна; 2 — помірна; 3 — сильна);
- температура тіла (0 — нормальна; 1 — субфебрильна — 36,9-37,4°C; 2 — фебрильна — 37,5-38,4 °C);

ності препарату були:

- динаміка клінічних проявів захворювання;
- динаміка даних рентгенографії;
- динаміка мікробіологічного аналізу мокроти.

Оцінка ефективності досліджуваного препарату проводилась дослідником і пацієнтом на підставі перерахованих вище критеріїв, представлених у табл. 2.

Оцінка переносимості препарату

Переносимість препарату оцінювалась на підставі суб'єктивних симптомів і відчуттів, що повідомлялись пацієнтом, і об'єктивних даних, отриманих дослідником у процесі лікування. Враховувалась ди-

Таблиця 3

Критерії оцінки переносимості препарату Рифацина

Оцінка	Критерії оцінки
Добра	При об'єктивному огляді в динаміці не виявляються будь-які патологічні зміни або клінічно значимі відхилення, дані лабораторного дослідження достовірно не змінюються і не виходять за межі норми, пацієнт не відмічає проявів побічних реакцій.
Задовільна	При об'єктивному огляді в динаміці виявляються незначні зміни непостійного характеру, що не потребують зміни схем лікування та проведення додаткових медичних заходів, та/або дані лабораторного дослідження дещо відхиляються від лабораторних норм та/або спостерігаються незначні побічні реакції, що не спричиняють серйозних проблем пацієнту і не потребують відміни препарату.
Незадовільна	При об'єктивному огляді в динаміці виявляються патологічні зміни, що потребують відміни препарату та проведення додаткових медичних заходів, та/або дані лабораторного дослідження мають клінічно значимі негативні зміни, що потребує додаткового обстеження та інтерпретації даних та/або має місце небажана побічна реакція, що чинить значний негативний вплив на стан хворого, потребує відміни препарату та проведення додаткових медичних заходів.

наміка лабораторних показників дослідження сечі, а також частота виникнення і характер побічних реакцій. Переносимість препарату оцінювалась дослідником за критеріями, які представлені в табл. 3.

Ми звертали увагу на наступні основні ускладнення при прийомі досліджуваного препарату: з боку травної системи: нудота, блювота, зниження апетиту, діарея, болі в епігастральній області, ерозивний гастрит, псевдомембранозний коліт; порушення функції печінки: гіпербілірубінемія, підвищення рівня лужної фосфатази, жовтяниця; порушення функції нирок: затримка сечовиведення, відхилення від нормальних рівнів залишкового азоту, сечовини в сироватці крові; з боку системи кровотворення: лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія; з боку центральної нервової системи: головний біль, втомлюваність, атаксія; з боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія; алергічні реакції: шкірна висипка, свербіж; з боку органів зору: увеїт; інші: червоно-коричневе фарбування сечі, калу, слини, мокрот, поту, сліз.

Отримані результати та їх обговорення

У процесі лікування у хворих обох груп відмічалась виражена позитивна динаміка клінічних симптомів. Так, у переважної більшості хворих обох груп покращилось самопочуття, значно зменшились задишка, кашель, кількість і характер харкотиння, припинилось кровохаркання. У 100% хворих обох груп нормалізувалась температура тіла. Також нами відмічена позитивна динаміка перкуторної та аускультативної картини.

Особливо слід відмітити (табл. 2), що при прийомі препарату Рифацина у середньому на 2 тижні раніше знижувались симптоми інтоксикації у досліджуваних хворих, ніж у контрольній групі (значно швидше зникали слабкість, знижувалась температура тіла, зникали задишка, кашель).

У групі хворих, які приймали препарат Рифацина (на 1 місяць раніше), достовірно швидше, залежно від характеру патології в легенях, відбувалось значне розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ запалення та загосення (рубцювання) порожнин розпаду. У хворих контрольної групи лише через 2 місяці лікування відбувались достовірні аналогічні позитивні зміни. Це свідчить про

значно більшу ефективність дослідного препарату порівняно з контрольним.

Нами вивчались показники загального аналізу крові при лікуванні препаратом Рифацина та препаратом порівняння рифампіцином.

Відмічено зменшення лейкоцитозу з $10,7 \pm 2,2$ до $8,3 \pm 2,1$ в основній групі, з $10,9 \pm 3,0$ до $7,6 + 3,3$ — в контрольній, відсутність паличкоядерного зсуву, зменшення ШОЕ (з $30,2 \pm 6,3$ до $20,4 \pm 3,6$ мм/год в основній групі та з $28,4 \pm 6,0$ до $17,2 \pm 4,4$ мм/год — у контрольній). Такі показники гемограми як ознаки зменшення активності інфекційного запалення збігалися з клініко-рентгенологічними даними.

Згідно з інструкцією до застосування обидва препарати (Рифацина та рифампіцин) можуть чинити негативну дію на показники біохімічного аналізу крові (підвищувати рівень білірубіну, АЛАТ, АсАТ, сечовини). Тому нами проводилось вивчення біохімічних показників крові в процесі комплексного лікування хворих обома препаратами. Отримані нами дані представлені у табл. 4.

Як видно із даних таблиці, більшість біохімічних показників знаходилось у межах норми. Аналіз цих даних свідчить про те, що досліджуваний препарат Рифацина виробництва фірми "Екофарм 2002", Болгарія будь-якої негативної дії на функцію нирок та печінки не чинив.

Одним із головних критеріїв ефективності протитуберкульозних препаратів є частота та строки припинення мікобактеріовиділення у хворих. Частота мікобактеріовиділення у хворих основної та контрольної груп наведені в табл. 5.

Мікобактеріовиділення методом мікроскопії харкотиння зареєстровано у всіх хворих як основної, так і контрольної груп, що було одним із критеріїв включення хворих у дослідження.

Як видно із табл. 5, мікобактерії виділяли всі хворі до початку лікування за даними мікроскопії мокрот. По закінченні лікування бактеріовиділення припинилось у всіх осіб I групи та у всіх хворих II групи. Як видно із наведеної таблиці, при лікуванні препаратом Рифацина мікобактеріовиділення припиняється значно раніше у більшого відсотку хворих, ніж у контрольній групі.

Динаміка показників біохімічного аналізу крові у хворих основної та контрольної груп до і після лікування ($M \pm n$)

Показники	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний білок, г/л	7,0±0,22	7,3±0,21	6,8±0,13	6,9±0,09
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,8±0,02	12,4±0,05	13,1±0,10	12,6±0,22
АлАТ, ммоль/л	0,52±0,01	0,49±0,05	0,47±0,05	0,52±0,01
АсАТ, ммоль/л	0,41 ±0,02	0,47±0,03	0,45±0,01	0,42±0,02
Залишковий азот, ммоль/л	21,3±0,2	21,4±0,15	21,8±0,12	20,4±0,12
Сечовина, ммоль/л	4,3±0,08	4,5±0,06	4,3±0,07	4,4±0,05
Цукор крові, ммоль/л	4,7±0,05	4,4±0,04	4,8±0,03	4,6±0,04

Примітка. Достовірної відмінності між показниками не виявлено.

Нами відмічено достовірне, порівняно з контрольною групою, припинення мікобактеріовиділення у хворих основної групи в середньому на 2 тижні, ніж при лікуванні із застосуванням рифампіцину.

Протягом проведеного лікування не зареєстровані побічні явища після прийому препарату Рифацина, а також не було зареєстровано індивідуальної непереносимості препарату. Таким чином, на основі проведеного дослідження можна відзначити, що препарат Рифацина має добру переносимість у 100% хворих.

Водночас, у 2 (6,7 %) хворих II групи в перші дні прийому рифампіцину відмічалась гіпертермія (до 38-39°C), а також незначне підвищення печінкових проб — АлАТ (до 0,64 ± 0,02), АсАТ (до 0,55 ± 0,02). Цим хворим упродовж кількох днів була проведена дезінтоксикаційна та десенсибілізуюча терапія, проведено контрольне дослідження біохімічних показників крові. Після проведеної терапії всі вище перераховані дані нормалізувались і хворі продовжували комплексну терапію із застосуванням рифампіцину (цим хворим у

Таблиця 4 подальшому доза препарату була розділена на 2 прийоми).

Що стосується аналізу сумарної ефективності лікування хворих основної та контрольної груп нами були отримані наступні дані: висока ефективність спостерігалась у 26 (86,7 %) хворих, які приймали препарат Рифацина; помірною ефективністю — у 4 (13,3%) хворих.

Висока ефективність препарату порівняння Рифампіцина була відмічена у 20 (66,7%) хворих контрольної групи; помірною ефективністю — у 10 (33,3 %) хворих.

Препарат Рифацина, що вивчався, добре переносився пацієнтами, давав позитивний клінічний ефект, можливих ускладнень та побічної дії у хворих ми не спостерігали.

Нами також вивчена ефективність та переносимість Рифацина в комбінованому лікуванні 20 хворих на СНІД-асоційований туберкульоз.

Нами встановлена добра переносимість препарату Рифацина у хворих на туберкульоз та СНІД, а також достатньо висока його ефективність у комбінації з іншими антимікобактеріальними препаратами при кількості CD4 більше 200 клітин в 1 мкл.

Висновки

1. Рифацина (капсули по 300 мг) виробництва фірми "Екофарм 2002", Болгарія є високоефективним протитуберкульозним засобом, його МІК удвічі перевищує ізоніазид, а БАК — протягом 6 годин перевищує БАК рифампіцину.
2. В обстежених хворих на вперше діагностований туберкульоз легень I категорії лікування при застосуванні препарату Рифацина: відмічається виражена позитивна динаміка клінічних симптомів — достовірно на 2 тижні раніше зникають симптоми інтоксикації (нормалізується температура тіла, покращується самопочуття),

Динаміка зміни мікобактеріовиділення у хворих обох груп до та в процесі лікування

Групи хворих	Динаміка частоти мікобактеріовиділення за період мікроскопічного обстеження харкотиння			
	До лікування	30-й день лікування	45-й день лікування	60-й день лікування
Основна (I)	100	51,1±2,6	0	0
Контрольна (II)	100	40,2±2,0	15,2±1,4*	0

Примітка. * Достовірна відмінність показника ($p < 0,05$) між групами хворих.

Таблиця 5

зменшуються кашель, задишка порівняно з хворими контрольної групи; достовірно на 1 місяць раніше відмічається позитивна рентгенологічна динаміка захворювання (відбувається загоєння порожнин розпаду, відмічається значне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін) порівняно з пацієнтами контрольної групи; достовірно на 2 тижні

раніше припиняється мікобактеріовиділення порівняно з пацієнтами контрольної групи.

3. Рифацина добре переноситься хворими, не викликає функціональних порушень печінки та нирок (підвищення білірубину, печінкових проб, сечовини), що особливо важливо у хворих на СНІД-асоційований туберкульоз.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Медичні аспекти боротьби з туберкульозом/ Фещенко Ю.І., Мельник В.М.// Український пульмонологічний журнал. — 2005. — № 2. — С. 5 — 8.
2. Порівняльні результати вивчення антимікобактеріальної активності деяких засобів народної медицини *in vitro* та *in vivo* / Мельник В.П., Панасюк О.В., Панасюк В.О. та ін.// Фітотерапія. Науково-практичний часопис. — 2006. — № 4. — С. 17-21.
3. Результати вивчення *in vitro* антимікобактеріальної активності препаратів фторхінолонового ряду та деяких інших груп/ Мельник В.П., Панасюк О.В., Панасюк В.О. та інші.// Збірник

наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2007. — Вип. 16. — Кн. 2. — С. 426 — 431.

4. Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шляхи її поліпшення/ Фещенко Ю.І., Мельник В.М.// Український пульмонологічний журнал. — 2004. — № 2. — С. 6 — 11.
5. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 1996 — 2006 рр.). — К., 2007.
6. Туберкулез и синдром приобретенного иммунодефицита/ Мельник В.П., Леоненко О.М., Колос Л.А.// Український пульмонологічний журнал. — 2003. — №3. — С. 13-15.

УДК: 616.24 — 002.5 — 07-085:578828
В.П. Мельник, Л.В. Стадник, Т.Г. Светличная,
В.И. Шестаков

РИФАЦИНА В КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, В ТОМ ЧИСЛЕ И ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕМ СПИДЕ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ)

*В работе приведены данные по исследованию антимикобактериальной активности препарата Рифацина (МИК и БАК) *in vivo* и *in vitro*, а также данные по изучению клинической эффективности применения препарата у больных впервые диагностированным туберкулезом легких I категории в сравнении с антимикобактериальным препаратом рифампицином. Доказана высокая антимикобактериальная активность препарата Рифацина, его клиническая эффективность, хорошая переносимость, отсутствие осложнений и выраженных побочных действий. Положительный клинический эффект достигался в среднем на $1 \pm 0,15$ месяца раньше по сравнению с препаратом рифампицин.*

UDC: 616.24 — 002.5 — 07-085:578828
V.P. Melnyk, L.V. Stadnyk, T.G. Svitlychna,
V.I. Shestakov

RIFACINA IN THE COMBINED ANTIMIKOBACTERIAL THERAPY OF PA- TIENTS BY PULMONARY TUBERCULOSIS, IN- CLUDING AT CONCOMITANT AIDS (CLINICAL-EXPERIMENTAL GROUND)

*In work information is resulted on research of antimikobakterial activity of preparation of Rifacina (MIK and TANK) *in vivo* and *in vitro* and also information on the study of clinical efficiency application of preparation for patients by the first diagnosed pulmonary tuberculosis of the I category by comparison to antimikobakterial preparation of rifampicin. High antimikobakterial activity of preparation of Rifacina is proved, his clinical efficiency, good bearableness, absence of complications and expressed side actions. A positive clinical effect was arrived at on the average on $1 \pm 0,15$ month before, as compared to preparation of rifampicin.*