

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ АНТИБИОТИК РИФАПЕНТИН: ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

А. Г. САМОЙЛОВА, Е. И. ВЕСЕЛОВА, О. В. ЛОВАЧЕВА, Г. Д. КАМИНСКИЙ

Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ, Москва, Россия

Противотуберкулезная химиотерапия является основным компонентом терапии и предполагает длительное применение оптимальной комбинации лекарственных препаратов. Высокая заболеваемость туберкулезом отмечается в группах риска (лица, получающие иммуносупрессивную терапию, лица, живущие с ВИЧ, и т. д.), такие пациенты, помимо противотуберкулезной химиотерапии, получают лечение по основному заболеванию. Одновременное использование в схемах лечения большого количества препаратов может снижать приверженность к лечению пациента, ухудшать переносимость препаратов и увеличивать частоту нежелательных побочных реакций. Одним из путей снижения полипрагмазии является использование в схемах лечения препаратов пролонгированного действия. Одним из них является рифапентин, рекомендованный в РФ для терапии латентной туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В обзоре представлены сведения об эффективности, о переносимости и безопасности применения препарата рифапентин в схемах лечения активной и латентной туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: рифапентин, активная и латентная туберкулезная инфекция, противотуберкулезная химиотерапия

Для цитирования: Самойлова А. Г., Веселова Е. И., Ловачева О. В., Каминский Г. Д. Противотуберкулезный антибиотик рифапентин: перспективы клинического использования // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 55-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-55-61

THE ANTI-TUBERCULOSIS ANTIBIOTIC OF RIFAPENTINE: PERSPECTIVES OF CLINICAL USE

A. G. SAMOYLOVA, E. I. VESELOVA, O. V. LOVACHEVA, G. D. KAMINSKIY

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Anti-tuberculosis chemotherapy makes a main component of therapy and involves the long-term treatment with the optimal combination of drugs. Tuberculosis incidence has been noted to be high in the risk groups (those receiving immunosuppressive therapy, people living with HIV, etc.); such patients are treated for their main disease in addition to anti-tuberculosis chemotherapy. A large number of drugs used simultaneously in treatment regimens can reduce patient's adherence to treatment, deteriorate drug tolerance and increase the frequency of adverse reactions. Using slow-release drugs within treatment regimens is one of the ways to reduce polypragmasy. One of them is rifapentine, recommended in the Russian Federation for the treatment of latent tuberculosis infection in patients with HIV infection.

The review presents information about the efficacy, tolerability and safety of rifapentine within treatment regimens for active and latent tuberculosis infection.

Key words: rifapentine, active and latent tuberculous infection, anti-tuberculosis chemotherapy

For citations: Samoylova A.G., Veselova E.I., Lovacheva O.V., Kaminskiy G.D. The anti-tuberculosis antibiotic of rifapentine: perspectives of clinical use. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 12, P. 55-61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-55-61

Рифапентин – полусинтетический антибиотик из группы рифампицина – циклопентил рифампицин, имеющий схожий с рифампицином спектр противомикробной активности. Как и рифампицин, рифапентин ингибирует ДНК-зависимую РНК полимеразу микобактерии туберкулеза (МБТ). Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) рифапентина (от 0,01 до 0,06 мг/мл) в 2-4 раза ниже, чем у рифампицина. Активный метаболит рифапентина – 25 дезацетил рифапентин. Рифапентин и его активный метаболит накапливаются вне- и внутриклеточно в соотношении 1:24 и 1:7 соответственно, основные клетки, в которых концентрируется препарат, – это макрофаги. Показатель вне- и внутриклеточной концентрации препарата в 4-5 раз пре-

вышает аналогичный показатель рифампицина, что делает возможным его использование для лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) [1-3].

Абсолютная биодоступность рифапентина неизвестна. Относительная биодоступность 600 мг рифапентина у пациентов с туберкулезом составила около 70% по сравнению со здоровыми взрослыми добровольцами. Биодоступность препарата значительно увеличивается в случае его приема после богатой жирами пищи. Период полувыведения препарата составляет около 15 ч. Рифапентин на 97-99% связывается с белками плазмы (преимущественно с альбумином) [3].

Сравнительная характеристика рифампицина и рифапентина представлена в табл. [3].

Таблица. Сравнительная характеристика рифампицина и рифапентина**Table 1. Comparative characteristics of rifampicin and rifapentine**

| Показатели | Рифампицин | Рифапентин |
|-------------------------------|---|-----------------|
| МИК | 0,125-0,25 мг/мл | 0,01-0,06 мг/мл |
| Период полувыведения | 2 ч | 15 ч |
| Связывание с белками плазмы | 80-85% | 97-99% |
| Связь с приемом пищи | нет | есть |
| Фармакокинетика | нелинейная | нелинейная |
| Индукция печеночных ферментов | 3-кратная | 4,5-кратная |
| Доза препарата | мг/кг | фиксированная |
| Накопление в полостях | достаточное | недостаточное |
| Эффективность | сравнительная эффективность высоких доз препаратов определяется | |

Взаимодействие с препаратами

Наибольший интерес в клинической практике представляют сведения о взаимодействии рифапентина с другими противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами. Рифапентин влияет на метаболизм других лекарственных средств за счет активации фермента CYP3A4 из комплекса цитохрома P450. Выраженность воздействия зависит от кратности приема препарата (максимально при ежедневном употреблении, минимально – при приеме 1 раз в неделю) [3].

В исследованиях показано, что при ежедневном приеме рифапентина концентрация моксифлоксацина снижается значительно, тогда как прием рифапентина 1 раз в неделю значимого влияния на метаболизм моксифлоксацина не оказывает [3, 8, 13].

Прием бедаквилина в комбинации с ежедневным приемом рифапентина (или рифампицина) был безопасным для здоровых добровольцев. При этом в опытах на мышах продемонстрировано, что совместное применение этих препаратов снижает системное влияние бедаквилина и уменьшает его терапевтическую эффективность [22].

Учитывая распространенность ВИЧ-инфекции и необходимость лечения ЛТИ в группе ВИЧ-позитивных пациентов, проводилась оценка взаимодействия рифапентина с препаратами, используемыми в схемах антиретровирусной терапии. В силу того, что нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП) метаболизируются CYP3A4, то совместное применение этих препаратов с рифапентином может приводить к снижению концентрации ННИОТ, ИП в крови и потере их терапевтического эффекта. Взаимодействие с разными препаратами из групп ННИОТ и ИП с рифапентином требует дальнейшего изучения. На сегодняшний день есть данные о применении рифапентина и эфавиренза (из группы ННИОТ) [17]. В исследовании изучалось влияние ежедневного приема рифапентина с изониазидом в течение 4 нед. на концентрацию эфавиренза. Противотуберкулезные препараты применялись для лечения ЛТИ у больных с ВИЧ-инфекцией, получавших эфавиренз не менее 4 нед. к момен-

ту начала приема рифапентина. Показано, что в 88,2% случаев концентрация эфавиренза была выше 1 мг/л (минимальная концентрация для получения терапевтического эффекта) в конце 2-й и 4-й нед. приема рифапентина с изониазидом. У 95% пациентов, имевших к началу проведения курса (рифапентин + изониазид) неопределяемую вирусную нагрузку (менее 40 копий/мл), через 8 нед. вирусная нагрузка была неопределяемой [17].

Совместное применение долутегравира (ингибитор интергазы) и препаратов (рифапентин + изониазид) при 12-недельной схеме лечения ЛТИ показало, что отмечается снижение концентрации долутегравира на 2-й нед. лечения, зафиксированы развитие гриппоподобных симптомов, повышение уровня трансаминаз, интерферона-гамма, С-реактивного белка и других воспалительных цитокинов в 2 случаях из 4 (3-я нед. лечения), рост уровня трансаминаз мог быть результатом повышения концентрации изониазида на фоне долутегравира [6]. Использование ралтегравира (ингибитор интегразы) в комбинации с рифапентином показало, что 600 мг рифапентина еженедельно на концентрацию ралтегравира не влияют, а применение 900 мг рифапентина снижает его концентрацию. Изменение фармакокинетики ралтегравира значимого влияния на его эффективность не оказывало. Переносимость ралтегравира и рифапентина в терапии ВИЧ-инфекции и ЛТИ была хорошей [20].

По данным проведенных исследований установлено, что рифапентин может использоваться как для лечения активного туберкулеза (в интенсивной и фазе продолжения), так и ЛТИ.

1. Применение рифапентина для лечения активного туберкулеза

1.1 Рифапентин в схемах лечения туберкулеза (интенсивная фаза)

В 2012 г. опубликованы результаты исследования по эффективности схем терапии в интенсивной фазе лечения туберкулеза с применением рифапентина или рифампицина [10]. У 531 пациента с легочным туберкулезом и положительным результатом исследования мокроты сравнивали 2 схемы терапии в интенсивной фазе: рифампицин в дозе 10 мг/кг

или рифапентин в дозе 10 мг/кг с приемом 5 дней в неделю в течение 8 нед. совместно с изониазидом¹, этамбутолом, пиразинамидом. По окончании 8 нед. регистрировали результаты посевов на жидкие и твердые питательные среды. Отсутствие роста МБТ на твердых средах получено у 145/174 (83,3%) пациентов в группе рифампицина и у 171/198 (86,4%) пациента группы рифапентина, на жидких средах – в 65,1 и 67,9% соответственно. Прервали лечение из-за побочных реакций в группах рифапентина 14,5% пациентов, рифампицина – 15,7%.

По этим данным схема лечения с применением рифапентина была значительно эффективнее и значительно безопаснее, чем схема с использованием рифампицина [10].

В 2015 г. приведены результаты рандомизированного многоцентрового исследования по применению рифапентина в схемах лечения больных легочным туберкулезом с положительным результатом посева мокроты на МБТ [9]. Пациенты в течение 8 нед. получали рифампицин (10 мг/кг) или рифапентин в дозах 10-15-20 мг/кг один раз в день 7 раз в неделю в дополнение к ежедневному приему изониазида, пиразинамида, этамбутола и пиридоксина в дозах, соответствующих стандартам лечения активной фазы болезни. Прием рифампицина осуществлялся до еды (прием пищи ухудшал абсорбцию препарата), а рифапентина – после приема пищи, содержащей повышенное количество жиров (более 28 г), что повышает биодоступность препарата. По окончании 8 нед. все пациенты переводились на стандартную схему с приемом 2 препаратов (изониазид + рифампицин). Получены следующие результаты: на момент завершения интенсивной фазы лечения отсутствие роста МБТ (на твердых средах) отмечалось у 81,3% пациентов в группе получавших рифампицин против 92,5% ($p = 0,097$), 89,4% ($p = 0,29$) и 94,7% ($p = 0,049$) в группах получавших 10; 15; 20 мг/кг рифапентина соответственно. На жидких средах культуры были негативны у 56,3% (группа рифампицина) пациентов против 74,6% ($p = 0,042$), 69,7% ($p = 0,16$) и 82,5% ($p = 0,004$) (группы рифапентина в дозировке 10; 15; 20 мг/кг) соответственно. Число лиц, не закончивших лечение по причинам, не связанным с микробиологической устойчивостью возбудителя, составило 8,2% (группа рифампицина), 3,4; 2,5; 7,4% (группы 10, 15, 20 мг/кг рифапентина) соответственно [9].

Ежедневный прием рифапентина хорошо переносился и был безопасным. Высокая доза рифапентина обеспечивала более высокую частоту отрицательных результатов посева (как на жидких, так и на твердых средах) по окончании интенсивной фазы лечения [9].

В 2016 г. опубликованы данные по лечению легочного туберкулеза с применением схемы, включающей рифапентин и моксифлоксацин [13]. В исследовании участвовал 121 ВИЧ-негативный пациент с туберкулезом легких, положительным анализом мокроты на МБТ, нормальным уровнем печеночных и почечных показателей биохимического анализа крови.

Исследовательская схема лечения состояла из рифапентина, моксифлоксацина, изониазида и пиразинамида, стандартная схема – из рифампицина, этамбутола, изониазида и пиразинамида. Лекарства принимались один раз в день, 7 дней в неделю, в течение 8 нед. Доза рифапентина составляла приблизительно 7,5 мг/кг (300 мг для лиц с массой тела 45 кг или менее и 450 мг для всех остальных), а доза рифампицина – приблизительно 10 мг/кг (450 мг для лиц с массой тела 45 кг или менее, 600 мг для всех остальных). Доза моксифлоксацина составляла 400 мг. Дозы изониазида, пиразинамида, этамбутола и пиридоксина соответствовали стандартным рекомендациям. После завершения 8-недельной интенсивной фазы лечения пациенты переводились на фазу продолжения по стандартной схеме: изониазид и 600 мг рифампицина в день в течение 4 мес.

Число пациентов с отрицательным результатом культурального исследования после интенсивной фазы лечения составило 46/49 (93,9%) в исследуемой группе против 41/45 (91,1%), $p = 0,71$, в контрольной группе (при использовании плотных сред) и 36/38 (94,7%) в исследуемой группе против 26/36 (72,2%), $p = 0,01$, в контрольной группе (при использовании жидких сред).

Среди зарегистрированных участников 12/62 (19%) в исследуемой группе против 9/59 (15%), $p = 0,63$, в контрольной группе прекратили лечение из-за нежелательных реакций на препараты. Не было различий по частоте побочных эффектов 3-го или более высокого уровня: в исследуемой группе – 5/62 (8%), в контрольной – 6/59 (10%), $p = 0,76$ [13].

1.2 Рифапентин в схемах лечения ТБ (фаза продолжения)

В 2002 г. представлены результаты рандомизированного клинического исследования, в котором сравнивали два режима лечения лекарственно-чувствительного легочного туберкулеза в фазе продолжения. Первая схема включала 600 мг рифапентина и 900 мг изониазида один раз в неделю, вторая схема – 600 мг рифампицина и 900 мг изониазида 2 раза в неделю [4]. В исследование включены пациенты, получившие в интенсивной фазе лечения в течение 2 мес. химиотерапию, включавшую изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол. По завершении исследования получены следующие результаты: применение рифапентина + изониазида 1 раз в неделю в фазе продолжения лечения по сравнению со схемой рифампицин + изониазид 2 раза в неделю давало более высокий показатель рецидивов заболевания (9,2% против 5,6% соответственно). Проведен

¹ Здесь и далее в схемах с использованием изониазида все пациенты получали пиридоксин в соответствии со стандартными рекомендациями.

анализ случаев с развитием рецидива. После исключения случаев легочного туберкулеза с наличием полости распада в легком и случаев с сохранением положительных анализов мокроты на МБТ по истечении 2-месячной интенсивной фазы лечения риск рецидива стал сопоставим в обеих группах: 6/210 (2,9%) в группе с однократным в неделю приемом препаратов и 6/241 (2,5%) в группе с двукратным в неделю приемом препаратов (относительный риск – 1,15; 95%-ный ДИ 0,38-3,50; $p = 0,81$) [4, 15].

В том же году опубликованы данные о переносимости различных доз рифапентина (600, 900, 1 200 мг) в комбинации с изониазидом (15 мг/кг) в фазе продолжения лечения туберкулеза. Все пациенты в группах были ВИЧ-негативны и имели активный туберкулез при положительном результате посева мокроты на МБТ [10]. Исследование показало, что применение один раз в неделю рифапентина в дозе 900 мг в сочетании с изониазидом было безопасным и хорошо переносилось [10].

В 2014 г. представлены данные рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность применения трех разных схем терапии у 827 лиц с легочным туберкулезом, 28% из них были ВИЧ-позитивны. Контрольная схема – 6 мес. – включала рифампицин и еще три препарата (изониазид, этамбутол, пиразинамид) 4 мес. ежедневно, затем 2 мес. ежедневно рифампицин + изониазид; 1-я схема – 4 мес., в течение первых 2 мес. принимался моксифлоксацин ежедневно, остальные три препарата те же, а затем 2 мес. однократно в неделю моксифлоксацин и рифапентин 1 200 мг; 2-я схема – 2 мес. моксифлоксацин ежедневно + 3 те же препарата, а затем 2 мес. дважды в неделю моксифлоксацин + рифапентин 900 мг. Эффективность 1-й и контрольной схемы была сопоставима, эффективность 2-й схемы была ниже. Неблагоприятные реакции отмечались у 4,9% пациентов контрольной группы, у 3,2% – в группе с лечением по 1-й схеме и у 18,2% – в группе с лечением по 2-й схеме. В исследовании не представлена информация о частоте неблагоприятных исходов у лиц из групп риска (ВИЧ-позитивных или пациенты с кавернами в легких) [12].

II. Применение рифапентина для лечения латентной туберкулезной инфекции

С 2003 по 2014 г. в Великобритании, Франции, Испании проведен ряд исследований для выявления групп риска прогрессии ЛТИ в активный туберкулез, сравнения схем терапии ЛТИ по эффективности, безопасности, рискам лечения ЛТИ с исходом в туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью [11].

К группам риска в странах с высоким и средним уровнем доходов и заболеваемостью менее 100 на 100 тыс. населения отнесли лиц (взрослых и детей): живущих с ВИЧ; имевших контакт с больным легочным туберкулезом; получающих лечение антибиотиками к фактору некроза опухоли; находящихся на

гемодиализе; готовящихся к пересадке органов или костного мозга страдающих силикозом. У заключенных, работников здравоохранения и мигрантов из стран с высокой заболеваемостью туберкулезом, бездомных и лиц, употребляющих инъекционные наркотики, систематическое обследование и лечение ЛТИ рекомендовано в зависимости от эпидемиологической ситуации по туберкулезу и материальных ресурсов данного региона. Для диагностики ЛТИ должны использоваться современные кожные тесты и тесты с определением интерферона-гамма, синтезируемого сенсибилизированными Т-клетками на фоне стимуляции их специфическими белками МБТ [11].

В исследованиях сравнивали 4 схемы терапии ЛТИ: 1) изониазид 6 или 9 мес.; 2) рифампицин + изониазид 3-4 мес.; 3) рифампицин 3-4 мес.; 4) рифапентин + изониазид один раз в неделю – 3 мес.

По результатам сравнения эффективность примененных схем сопоставима, наиболее частым и значимым побочным эффектом была гепатотоксичность (проводился контроль уровня АЛТ, АСТ, билирубина). При схеме с использованием рифапентина частота негативного влияния на печень была несколько ниже [11].

Схемы, включающие препараты группы рифампицина, в том числе схема рифапентин + изониазид 1 раз в неделю, были предпочтительнее в связи с более высокой приверженностью пациентов к лечению и лучшим условием для контролируемого лечения. Трехмесячный режим рифапентин + изониазид имел по этим показателям преимущества перед остальными, более длительными режимами [11]. Это исследование установило, что риск развития туберкулеза с лекарственной устойчивостью на фоне проводимого лечения ЛТИ (изониазидом или препаратами из группы рифампицина) не увеличивается [11].

В 2011 г. также проводили исследование лечения ЛТИ в группах риска у жителей Северной и Южной Америки. Сравнивали монотерапию – изониазид 300 мг ежедневно в течение 9 мес. и двухкомпонентную терапию – рифапентин + изониазид 900 мг один раз в неделю в течение 12 нед. Активный туберкулез развился в 0,19% случаев двухкомпонентной терапии против 0,43% – при монотерапии. Закончили лечение 82,1 и 69% ($p < 0,001$) при двухкомпонентной и монотерапии соответственно. Выраженная гепатотоксичность отмечалась у 0,4 и 2,7% ($p < 0,001$) лечившихся соответственно [18].

В 2017 г. опубликован обзор предшествующих исследований с метаанализом по оценке эффективности лечения ЛТИ короткими схемами лечения с применением препаратов группы рифампицина, в том числе схемы рифапентин + изониазид один раз в неделю в течение 12 нед. По результатам метаанализа показано, что короткие схемы (3-4 мес.) с рифапентином или рифампицином в комбинации

с изониазидом были эффективнее, чем более длительный прием только изониазида [16].

В 2011 г. опубликованы результаты исследования по сравнению эффективности режимов лечения ЛТИ у ВИЧ-положительных лиц, не получающих антиретровирусную терапию. Пациентов разделили на группы, в которых использовали следующие схемы терапии ЛТИ: 900 мг изониазида и 900 мг рифапентина один раз в неделю – 12 нед.; 600 мг рифампицина и 900 мг изониазида дважды в неделю – 12 нед.; непрерывный курс изониазида ежедневно по 300 мг в течение 6 лет; в контрольной группе – 300 мг изониазида ежедневно – 6 мес. Эффективность изучаемых схем была схожей с контрольной схемой, максимальное число побочных эффектов отмечалось при непрерывном длительном курсе изониазида. Таким образом, короткие схемы с рифапентином и рифампицином могут применяться для лечения ЛТИ у ВИЧ-положительных лиц [14].

III. Применение рифапентина у детей^{2,3}

С 2001 по 2010 г. проведены исследования в группе детей в возрасте от 2 до 17 лет. Менее 1% детей были ВИЧ-положительными, 93% имели контакт с большим активным туберкулезом. Сравнивали две

схемы лечения ЛТИ у детей по эффективности и безопасности [15, 19, 21]. Первая схема: ежедневный прием изониазида в возрастной дозировке в течение 9 мес., вторая схема – изониазид + рифапентин 1 раз в неделю 3 мес. Завершили лечение 88% в случае применения двухкомпонентной терапии против 81% при монотерапии. Частота побочных явлений была схожей, наиболее часто встречались сыпь, гриппоподобный синдром и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Не было ни одного случая развития активного туберкулеза у детей, получавших рифапентин с изониазидом, при монотерапии установлено 3 случая развития активного туберкулеза. Режим рифапентин + изониазид был признан более эффективным и безопасным [15, 19, 21].

С 2014 по 2017 г. также проводился ряд исследований по сравнению разных схем лечения ЛТИ у детей до 18 лет. Анализировали 3 схемы лечения: изониазид ежедневно в течение 9 мес., рифампицин ежедневно в течение 4 мес., рифапентин + изониазид один раз в неделю 3 мес. Число детей, закончивших курс лечения, было больше при применении коротких схем, побочные эффекты чаще отмечались у детей, получавших только изониазид [7].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания (авторы Васильева И. А., Аксенова В. А., Эргешов А. Э., Марьяндышев А. О., Самойлова А. Г., Багдасарян Т. Р., Комиссарова О. Г., Ловачева О. В., Перфильев А. В., Карпина Н. Л., Каюкова С. И., Стаханов В. А., Скорняков С. Н., Баласанянц Г. С., Морозова Т. И., Валиев Р. Ш., Казиминова Н. Е., Казенный Б. Я., Клевно Н. И., Барышникова Л. А., Пузанов В. А., Попов С. А.). – М.: Триада, 2014. – с. 55.
2. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (авторы Васильева И. А., Воронин Е. Е., Покровский В. В., Аксенова В. А., Багдасарян Т. Р., Барышникова Л. А., Валиев Р. Ш., Викторова И. Б., Загдын З. М., Зимина В. Н., Казиминова Н. Е., Карпина Н. Л., Каюкова С. И., Клевно Н. И., Конончук О. Н., Кравченко А. В., Ларионова Е. Е., Марьяндышев А. О., Михайловский А. М., Морозова Т. И., Охтыркина В. В., Пантелеев А. М., Самойлова А. Г., Севастьянова Э. В., Синицын М. В., Скорняков С. Н., Стаханов В. А., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э., Юрин О. Г.). – М., 2016.
3. Alfarisi O., Alghamdi W. A., Al-Shaer M. H., Dooley K. E., Peloquin C. A. Rifampin vs. rifapentine: what is the preferred rifamycin for tuberculosis? // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* - 2017. - № 10. - P. 1027-1036. doi: 10.1080/17512433.2017.1366311. Epub 2017 Aug 18.
4. Benator D., Bhattacharya M., Bozeman L., Burman W., Cantazaro A., Chaisson R., Gordin F., Horsburgh C. R., Horton J., Khan A., Lahart C., Metchock B., Pachucki C., Stanton L., Vernon A., Villarino M. E., Wang Y. C., Weiner M., Weis S. 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 (9332). - P. 528-534.
5. Bock N.N., Sterling T.R., Hamilton C.D., Pachucki C., Wang Y.C., Conwell D.S., Mosher A., Samuels M., Vernon A. A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in

REFERENCES

1. *Federalnyye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya.* [Federal clinical recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. (written by Vasilyeva I.A., AksenoVA V.A., Ergeshov A.E., Maryandyshv A.O., Samoylova A.G., Bagdasaryan T.R., Komissarova O.G., Lovacheva O.V., Perfiliev A.V., Karpina N.L., Kayukova S.I., Stakhanov V.A., Skornjakov S.N., Balasanyants G.S., Morozova T.I., Valiev R.Sh., Kazimirova N.E., Kazenny B.Ya., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Puzanov V.A., Popov S.A.). Moscow, Triada Publ., 2014, pp. 55.
2. *Federalnyye klinicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy.* [Federal clinical recommendations on prevention, diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. (written by Vasilyeva I.A., Voronin E.E., Pokrovskiy V.V., AksenoVA V.A., Bagdasaryan T.R., Baryshnikova L.A., Valiev R.Sh., Viktorova I.B., Zagdyn Z.M., Zimina V.N., Kazimirova N.E., Karpina N.L., Kayukova S.I., Klevno N.I., Kononchuk O.N., Kravchenko A.V., Larionova E.E., Maryandyshv A.O., Mikhaylovskiy A.M., Morozova T.I., Okhtyarkina V.V., Pantelev A.M., Samoylova A.G., Sevastyanova E.V., Sinityn M.V., Skornjakov S.N., Stakhanov V.A., Chernousova L.N., Ergeshov A.E., Yurin O.G.). Moscow, 2016.
3. Alfarisi O., Alghamdi W.A., Al-Shaer M.H., Dooley K.E., Peloquin C.A. Rifampin vs. rifapentine: what is the preferred rifamycin for tuberculosis? *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, 2017, no. 10, pp. 1027-1036. doi: 10.1080/17512433.2017.1366311. Epub 2017 Aug 18.
4. Benator D., Bhattacharya M., Bozeman L., Burman W., Cantazaro A., Chaisson R., Gordin F., Horsburgh C.R., Horton J., Khan A., Lahart C., Metchock B., Pachucki C., Stanton L., Vernon A., Villarino M.E., Wang Y.C., Weiner M., Weis S. 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 (9332), pp. 528-534.

² В схемах с рифапентином доза препарата у детей составляла: при массе тела от 10 до 14 кг – 300 мг, от 14,1-25 кг – 450 мг, от 25,1-32 кг – 600 мг, от 32,1-50 кг – 750 мг, более 50 кг – 900 мг.

³ В соответствии с инструкцией зарегистрированные в РФ препараты-дженерики разрешены к применению с возраста 12 лет.

- the continuation phase of tuberculosis treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2002 - Vol. 165, № 11. - P. 1526-1530.
6. Brooks K. M., George J. M., Pau A. K., Rupert A., Mehaffy C., De P., Dobos K. M., Kellogg A., McLaughlin M., McManus M., Alfaro R. M., Hadigan C., Kovacs J. A., Kumar P. Cytokine-mediated systemic adverse drug reactions in a drug-drug interaction study of dolutegravir with once-weekly isoniazid and rifapentine // *Clin. Infect. Dis.* - 2018. - Feb. 3. doi: 10.1093/cid/ciy082. [Epub ahead of print].
 7. Cruz A. T., Starke J. R. Completion rate and safety of tuberculosis infection treatment with shorter regimens // *Pediatrics.* - 2018. - Vol. 141, № 2. pii: e20172838. doi: 10.1542/peds.2017-2838.
 8. Dooley K., Flexner C., Hackman J., Peloquin C. A., Nuermberger E., Chaisson R. E., Dorman S. E. Repeated administration of high-dose intermittent rifapentine reduces rifapentine and moxifloxacin plasma concentrations // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2008 - Vol. 52, № 11. - P. 4037-4042. doi: 10.1128/AAC.00554-08. Epub 2008 Sep 2.
 9. Dorman S. E., Savic R. M., Goldberg S., Stout J. E., Schluger N., Muzanyi G., Johnson J. L., Nahid P., Hecker E. J., Heilig C. M., Bozeman L., Feng P. J., Moro R. N., MacKenzie W., Dooley K. E., Nuermberger E. L., Vernon A., Weiner M. Daily rifapentine for treatment of pulmonary tuberculosis. A randomized, dose-ranging trial // *Send to Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 191, № 3. - P. 333-343. doi: 10.1164/rccm.201410-1843OC.
 10. Dorman S. E., Goldberg S., Stout J. E., Muzanyi G., Johnson J. L., Weiner M., Bozeman L., Heilig C. M., Feng P. J., Moro R., Narita M., Nahid P., Ray S., Bates E., Haile B., Nuermberger E. L., Vernon A., Schluger N. W. 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, № 7. - P. 1030-1040. Epub 2012 Jul 30.
 11. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I., Aziz M. A., Baddeley A., Barreira D., Den Boon S., Borroto Gutierrez S. M., Bruchfeld J. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries // *Eur. Respir. J.* - 2015. - Vol. 46, № 6. - P. 1563-1576. doi: 10.1183/13993003.01245-2015. Epub 2015 Sep 24.
 12. Jindani A., Harrison T. S., Nunn A. J., Phillips P. P., Churchyard G. J., Charalambous S., Hatherill M., Geldenhuys H., McIlleron H. M. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* - 2014. - Vol. 371, № 17. - P. 1599-1608. doi: 10.1056/NEJMoa1314210.
 13. Marcus Conde B., Mello F. C., Duarte R. S., Cavalcante S. C., Rolla V., Dalcolmo M., Loreda C., Durovni B., Armstrong D. T., Efron A., Barnes G. L., Marzinke M. A., Savic R. M., Dooley K. E., Cohn S., Moulton L. H., Chaisson R. E., Dorman S. E. A Phase 2 Randomized Trial of a Rifapentine plus Moxifloxacin-Based Regimen for Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Cond // PLoS One.* - 2016. - Vol. 11, № 5. - P. e0154778. Published online 2016 May 9. doi: 10.1371/journal.pone.0154778.
 14. Martinson N. A., Barnes G. L., Moulton L. H., Msandiwa R., Hausler H., Ram M., McIntyre J. A., Gray G. E., Chaisson R. E. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection // *N. Engl. J. Med.* - 2011. - Vol. 365, № 1. - P. 11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1005136.
 15. Michelle K. Haas, Robert W. Belknap A review of rifapentine for treating active and latent tuberculosis // *Clin. Invest. (Lond.)* - 2015. - Vol. 5, № 11.
 16. Pease C., Hutton B., Yazdi F., Wolfe D., Hamel C., Quach P., Skidmore B., Moher D., Alvarez G. G. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses // *BMC Infect Dis.* - 2017. - Vol. 17. - P. 265. Published online 2017 Apr 11. doi: 10.1186/s12879-017-2377-x.
 17. Podany A. T., Bao Y., Swindells S., Fletcher C. V. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in HIV-infected persons receiving Rifapentine and Isoniazid for tuberculosis prevention // *Clin. Infect. Dis.* - 2015. - Vol. 61, № 8. - P. 1322-1327.
 18. Sterling T. R., Villarino M. E., Borisov A. S., Shang N., Gordin F., Bliven-Sizemore E., Hackman J., Hamilton C. D., Menzies D., Kerrigan A., Weis S. E., Weiner M., Wing D., Conde M. B., Bozeman L., Horsburgh C. R. Jr., Chaisson R. E. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection // *N. Engl. J. Med.* - 2011. - Vol. 365, № 23. - P. 2155-2166. doi:10.1056/NEJMoa1104875.
 19. Villarino M. E., Scott N. A., Weis S. E., Weiner M., Conde M. B., Jones B., Nachman S., Oliveira R., Moro R. N., Shang N., Goldberg S. V., Sterling T. R. Treatment for Preventing Tuberculosis in Children and Adolescents. A Randomized Clinical Trial of a 3-Month, 12-Dose Regimen of a Combination of Rifapentine and Isoniazid. - 2015. - Vol. 169, № 3. - P. 247-255.
 20. Weiner M., Egelund E. F., Engle M., Kiser M., Prihoda T. J., Gelfond J. A., MacKenzie W., Peloquin C. A. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2014 - Vol. 69, № 4. - P. 1079-1085. doi: 10.1093/jac/dkt483. Epub 2013 Dec 15.
 5. Bock N.N., Sterling T.R., Hamilton C.D., Pachucki C., Wang Y.C., Conwell D.S., Mosher A., Samuels M., Vernon A. A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, vol. 165, no. 11, pp. 1526-1530.
 6. Brooks K.M., George J.M., Pau A.K., Rupert A., Mehaffy C., De P., Dobos K.M., Kellogg A., McLaughlin M., McManus M., Alfaro R.M., Hadigan C., Kovacs J.A., Kumar P. Cytokine-mediated systemic adverse drug reactions in a drug-drug interaction study of dolutegravir with once-weekly isoniazid and rifapentine. *Clin. Infect. Dis.*, 2018, Feb. 3. doi: 10.1093/cid/ciy082. [Epub ahead of print].
 7. Cruz A.T., Starke J.R. Completion rate and safety of tuberculosis infection treatment with shorter regimens. *Pediatrics*, 2018, vol. 141, no. 2. pii: e20172838. doi: 10.1542/peds.2017-2838.
 8. Dooley K., Flexner C., Hackman J., Peloquin C.A., Nuermberger E., Chaisson R.E., Dorman S.E. Repeated administration of high-dose intermittent rifapentine reduces rifapentine and moxifloxacin plasma concentrations. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, vol. 52, no. 11, pp. 4037-4042. doi: 10.1128/AAC.00554-08. Epub 2008 Sep 2.
 9. Dorman S.E., Savic R.M., Goldberg S., Stout J.E., Schluger N., Muzanyi G., Johnson J.L., Nahid P., Hecker E.J., Heilig C.M., Bozeman L., Feng P.J., Moro R.N., MacKenzie W., Dooley K.E., Nuermberger E.L., Vernon A., Weiner M. Daily rifapentine for treatment of pulmonary tuberculosis. A randomized, dose-ranging trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 3, pp. 333-343. doi: 10.1164/rccm.201410-1843OC.
 10. Dorman S.E., Goldberg S., Stout J.E., Muzanyi G., Johnson J.L., Weiner M., Bozeman L., Heilig C.M., Feng P.J., Moro R., Narita M., Nahid P., Ray S., Bates E., Haile B., Nuermberger E.L., Vernon A., Schluger N.W. 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, no. 7, pp. 1030-1040. Epub 2012 Jul 30.
 11. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I., Aziz M.A., Baddeley A., Barreira D., Den Boon S., Borroto Gutierrez S.M., Bruchfeld J. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. 6, pp. 1563-1576. doi: 10.1183/13993003.01245-2015. Epub 2015 Sep 24.
 12. Jindani A., Harrison T.S., Nunn A.J., Phillips P.P., Churchyard G.J., Charalambous S., Hatherill M., Geldenhuys H., McIlleron H.M. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, no. 17, pp. 1599-1608. doi: 10.1056/NEJMoa1314210.
 13. Marcus Conde B., Mello F.C., Duarte R.S., Cavalcante S.C., Rolla V., Dalcolmo M., Loreda C., Durovni B., Armstrong D.T., Efron A., Barnes G.L., Marzinke M.A., Savic R.M., Dooley K.E., Cohn S., Moulton L.H., Chaisson R.E., Dorman S.E. A Phase 2 Randomized Trial of a Rifapentine plus Moxifloxacin-Based Regimen for Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Cond. PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 5, pp. e0154778. Published online 2016 May 9. doi: 10.1371/journal.pone.0154778.
 14. Martinson N.A., Barnes G.L., Moulton L.H., Msandiwa R., Hausler H., Ram M., McIntyre J.A., Gray G.E., Chaisson R.E. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 365, no. 1, pp. 11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1005136.
 15. Michelle K. Haas, Robert W. Belknap A review of rifapentine for treating active and latent tuberculosis. *Clin. Invest. (Lond.)*, 2015, vol. 5, no. 11.
 16. Pease C., Hutton B., Yazdi F., Wolfe D., Hamel C., Quach P., Skidmore B., Moher D., Alvarez G.G. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC Infect Dis.*, 2017, vol. 17, pp. 265. Published online 2017 Apr 11. doi: 10.1186/s12879-017-2377-x.
 17. Podany A.T., Bao Y., Swindells S., Fletcher C.V. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in HIV-infected persons receiving Rifapentine and Isoniazid for tuberculosis prevention. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 61, no. 8, pp. 1322-1327.
 18. Sterling T.R., Villarino M.E., Borisov A.S., Shang N., Gordin F., Bliven-Sizemore E., Hackman J., Hamilton C.D., Menzies D., Kerrigan A., Weis S.E., Weiner M., Wing D., Conde M.B., Bozeman L., Horsburgh C.R.Jr., Chaisson R.E. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 365, no. 23, pp. 2155-2166. doi:10.1056/NEJMoa1104875.
 19. Villarino M.E., Scott N.A., Weis S.E., Weiner M., Conde M.B., Jones B., Nachman S., Oliveira R., Moro R.N., Shang N., Goldberg S.V., Sterling T.R. Treatment for Preventing Tuberculosis in Children and Adolescents. A Randomized Clinical Trial of a 3-Month, 12-Dose Regimen of a Combination of Rifapentine and Isoniazid. 2015, vol. 169, no. 3, pp. 247-255.
 20. Weiner M., Egelund E.F., Engle M., Kiser M., Prihoda T.J., Gelfond J.A., MacKenzie W., Peloquin C.A. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014, vol. 69, no. 4, pp. 1079-1085. doi: 10.1093/jac/dkt483. Epub 2013 Dec 15.

21. Weiner M., Savic R. M., Kenzie W. R., Wing D., Peloquin C. A., Engle M., Bliven E., Prihoda T. J., Gelfond J. A., Scott N. A., Abdel-Rahman S. M., Kearns G. L., Burman W. J., Sterling T. R., Villarino M. E. Rifapentine pharmacokinetics and tolerability in children and adults treated once weekly with Rifapentine and Isoniazid for latent tuberculosis infection // *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* - 2014 - Vol. 3, № 2. - P. 132-145. doi: 10.1093/jpids/pit077. Epub 2014 Jan 16.
22. Winter H., Egizi E., Murray S., Erondy N., Ginsberg A., Rouse D. J., Severynse-Stevens D., Pauli E. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between repeated doses of rifapentine or rifampin and a single dose of bedaquiline in healthy adult subjects // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2015. - Vol. 59, № 2. - P. 1219-1224. doi: 10.1128/AAC.04171-14. Epub 2014 Dec 15.
21. Weiner M., Savic R.M., Kenzie W.R., Wing D., Peloquin C.A., Engle M., Bliven E., Prihoda T.J., Gelfond J.A., Scott N.A., Abdel-Rahman S.M., Kearns G.L., Burman W.J., Sterling T.R., Villarino M.E. Rifapentine pharmacokinetics and tolerability in children and adults treated once weekly with Rifapentine and Isoniazid for latent tuberculosis infection. *J. Pediatrics Infect. Dis. Soc.*, 2014, vol. 3, no. 2, pp. 132-145. doi: 10.1093/jpids/pit077. Epub 2014 Jan 16.
22. Winter H., Egizi E., Murray S., Erondy N., Ginsberg A., Rouse D.J., Severynse-Stevens D., Pauli E. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between repeated doses of rifapentine or rifampin and a single dose of bedaquiline in healthy adult subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 2, pp. 1219-1224. doi: 10.1128/AAC.04171-14. Epub 2014 Dec 15.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Самойлова А. Г.

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной работе.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Веселова Е. И.

младший научный сотрудник.
E-mail: drveselovae@mail.ru

Ловачева О. В.

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

Каминский Г. Д.

доктор медицинских наук, заведующий отделом.
E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, 4, Dostoevsky St., Moscow, 127473

Samoylova A.G.

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Veselova E.I.

Junior Researcher.
Email: drveselovae@mail.ru

Lovacheva O.V.

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Chief Researcher.
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

Kaminsky G.D.

Doctor of Medical Sciences, Head of Department.
Email: gregkaminski.gk@gmail.com

Поступила 05.06.2018

Submitted as of 05.06.2018