



Г.В. Радиш

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Ефективність застосування геміфлоксацину для лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень

Лікування хіміорезистентного туберкульозу нині потребує надзвичайної уваги, що пов'язано не лише з його високим поширенням, а й з низькою ефективністю терапії. Саме тому пошук нових препаратів є одним із пріоритетних напрямів боротьби з туберкульозом.

**Мета роботи** — вивчити та порівняти клінічну ефективність застосування геміфлоксацину в індивідуальних режимах антимікобактеріальної терапії хіміорезистентного деструктивного туберкульозу легень протягом інтенсивної фази із режимами з використанням офлоксацину та левофлоксацину.

**Матеріали та методи.** Обстежено і проліковано 78 хворих з уперше діагностованим або раніше лікованим деструктивним туберкульозом легень, які отримували стандартну антимікобактеріальну терапію з введенням фторхінолону. Хворих було розподілено на три групи по 26 осіб. До I групи ввійшли хворі, які протягом 2–6 міс у період інтенсивної фази отримували геміфлоксацин; II і III групи склали хворі, які отримували левофлоксацин та офлоксацин відповідно.

**Результати та обговорення.** У I та II групах з вищою частотою порівняно з III зник інтоксикаційний синдром (88 %;  $p < 0,05$ ) та регресували порожнини розпаду (77 %;  $p < 0,05$ ). Вірогідно частіше припинення бактеріовиділення порівняно з III групою спостерігалось лише в I групі (85 %;  $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать про однакову ефективність режимів із застосуванням геміфлоксацину та левофлоксацину й вірогідно вищу – порівняно із використанням офлоксацину.

**Висновки.** Висока клінічна ефективність індивідуальної антимікобактеріальної терапії резистентного туберкульозу легень із застосуванням геміфлоксацину дає змогу рекомендувати його в комплексному лікуванні хворих цієї категорії.

### Ключові слова

Геміфлоксацин, хіміорезистентний туберкульоз.

Попри зниження загальної захворюваності на туберкульоз (ТБ), епідемічна ситуація в Україні оцінюється як напружена [3, 12]. Це зумовлено як низькою соціально-економічних причин, так і поширеністю хіміорезистентного туберкульозу, що в Україні є однією з найвищих у країнах Східної Європи.

З кожним роком у світі зростає кількість уперше виявлених хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень. Так, щорічно реєструють понад 8 млн нових випадків захворювання на ТБ, і понад 300 тис. зумовлені мікобактеріями туберкульозу (МБТ), резистентними до ізоніа-

зиду та рифампіцину [15]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) станом на 2012 р., 3,7 % уперше виявлених випадків ТБ та 20 % повторних є мультирезистентним туберкульозом (МРТБ), і 9,0 % припадає на туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ) [15, 26]. За оцінками ВООЗ, в Україні мультирезистентну форму мають 16 % хворих із новими випадками ТБ та 44 % — з повторними [3].

Хіміорезистентний ТБ — один із найважливіших показників неефективної боротьби з ним та основна причина його пандемії [1, 24]. Важливою складовою поширення хіміорезистентного ТБ є неефективність антимікобактеріальних препаратів (АМБП), а відповідно — і зниження

показників виліковування та зростання вартості лікування загалом [5, 12, 20]. Якщо частота виліковування нового випадку, за даними Звіту з Глобального контролю за туберкульозом 2012 р., становить 85 %, то стосовно ТБ із мультирезистентністю та розширеною резистентністю цей показник сягає відповідно 48 та 33 % [26].

Водночас в Україні ефективність лікування хворих (станом на 2010 р.), у яких уперше діагностовано ТБ, становить 73,0 %, хворих із повторним курсом лікування — 62,4 % [3]. Основною причиною низького показника виліковування є невдале лікування та як наслідок — перереєстрація до 4-ї категорії (42,4 % хворих з уперше виявленим захворюванням і 58,8 % — у разі повторного), що свідчить про несприятливий прогноз щодо поширення мультирезистентного ТБ.

Хворі на хіміорезистентний ТБ отримують не менше 5–6 АМБП з використанням препаратів першого та другого рядів, які зареєстровані на території України, а саме: піразинамід, етамбутол, канаміцин, капреоміцин, амікацин, циклосерин, етіонамід, офлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин та ПАСК.

Доступні препарати другого ряду мають обмежену ефективність, значну токсичність, їх складніше приймати (деякі потребують ін'єкційного введення) та значно дорожчі. Нагальна потреба у використанні для лікування ТБ препаратів другого ряду [5, 10, 13] робить актуальним пошук нових засобів із антимікобактеріальною активністю, які можна застосовувати у хворих на хіміорезистентний ТБ.

З огляду на зазначене вище, зберігається високий інтерес до фторхінолонів — синтетичних антибактеріальних препаратів з хінолоновою структурою [24]. Згадану групу антимікробних препаратів використовують у клінічній медицині від 60-х років ХХ століття. Характерними особливостями фторхінолонових препаратів є вища активність щодо респіраторних патогенів та низка переваг, таких як висока біодоступність, оптимальні фармакологічні параметри завдяки високому проникненню у клітини макроорганізму з високим рівнем концентрації, що дає змогу досягти терапевтичного ефекту за допомогою низьких доз препаратів у разі перорального застосування.

Одним із препаратів нового покоління фторхінолонів є геміфлоксацин, синтезований у 1999 р. у лабораторії LG Life Sciences (Південна Корея) [21].

### Фармакодинаміка та фармакокінетика

Геміфлоксацин — класичний препарат із групи фторхінолонів, механізм дії якого полягає в

інгібуванні двох ключових ферментів із класу топоімераз (ДНК-гірази та топоімераз IV), порушенні процесів реплікації, репарації і транскрипції бактеріальної ДНК [21].

Геном МБТ кодує лише дві топоімераз — I та II типу, тобто дія фторхінолонів обмежується лише останньою — ДНК-гіразою *M. tuberculosis*, інгібувальна концентрація щодо якої для геміфлоксацину становить 11 мкг/мл [23]. Таким чином, резистентність до препарату може виникати внаслідок послідовної ступінчастої мутації субодиниць ферменту *gyr A* та *gyr B*, спричинюючи спершу незначне зниження мінімальної інгібувальної концентрації (МІК), а надалі, з акумуляцією мутацій, — розвиток різного рівня резистентності [9, 22, 23, 25].

Для геміфлоксацину характерні швидкі абсорбція та досягнення максимальної концентрації в сироватці крові, що коливається від 0,5 до 2,0 год у разі прийому 320 мг препарату (в середньому 1,2 год), висока біодоступність (70 %) та значний об'єм розподілу (3,5 л/кг). Препарат демонструє хорошу тканинну penetрацію, нагромаджуючись в альвеолярних макрофагах, слизовій оболонці бронхів та рідині, яка вистеляє епітелій дихальних шляхів, у концентраціях, що значно перевищують МІК препарату стосовно чутливих до нього респіраторних інфекцій (табл. 1) [10].

Тривалий період напіввиведення геміфлоксацину (8 год) дає змогу приймати його раз на добу. Елімінація антибіотика відбувається переважно через кишечник (> 60 %), і лише 27–30 % геміфлоксацину виводиться з організму із сечею в незміненому вигляді, на відміну, наприклад, від левофлоксацину та гатифлоксацину, для яких цей показник становить 83 і 76 % відповідно. Тому препарат можна застосовувати у разі порушення функції нирок, і лише пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $\leq 29$  мл/хв) потребують відповідної корекції його дози [27].

Геміфлоксацин не метаболізується ферментами цитохрому Р450, тому не спостерігається клінічно значущих взаємодій за одночасного призначення його з іншими препаратами, наприклад, теофіліном, варфарином, дигоксином, оральними контрацептивами. Препарат можна приймати незалежно від їди, оскільки це практично не впливає на його гастроінтестинальну абсорбцію. Це стосується також і солей кальцію та магнію [14].

Препарат широко вивчали в клініках країн Азії, Америки, Європи [9, 21, 25, 26] і виявили високу ефективність його у хворих із інфекційною патологією дихальної системи.

Таблиця 1. Фармакокінетичні та фармакодинамічні\* параметри геміфлоксацину за одноразового прийому стандартної дози (320 мг перорально) [17, 27]

Параметр	Геміфлоксацин (Гмх)
Доза, мг	320
Біодоступність (F), %	70
Максимальна концентрація препарату в плазмі крові ( $C_{max}$ ), мкг/мл	1,19
Період досягнення $C_{max}$ препарату в плазмі крові ( $T_{max}$ ), год	1,2
Площа під кривою «концентрація-час» (AUC), мг/год/л	7,3–9,0
$C_{max}/MİK$	> 20
AUC/MİK	> 250
Період напіввиведення препарату ( $T_{1/2}$ ), год	8,0
Об'єм розподілу препарату ( $V_d$ ), л/кг/F	3,5
Зв'язування з білками плазми (PB), %	60
Виведення нирками в незміненому вигляді, %	27
Пенетрація в респіраторні рідини та тканини**	
Альвеолярні макрофаги	107
Слизова оболонка бронхів	9,52
Рідина, яка вистеляє епітелій дихальних шляхів	2,69

Примітка. \* Щодо *S. Pneumoniae*. \*\* Дані демонструють відношення концентрації геміфлоксацину у відповідній респіраторній рідині/тканині до концентрації препарату в сироватці крові через 2–5 год після його одноразового прийому.

Проведено низку досліджень з визначення антимікобактеріальної активності геміфлоксацину та його аналогів («Фактив», «Гемікс») щодо штамів МБТ — мінімальної інгібувальної концентрації (табл. 2) та бактеріостатичної активності крові (БАК) (рис. 1). Дані про антимікобактеріальну активність геміфлоксацину *in vitro* та *in vivo* дають змогу розглядати його як потенційний препарат для лікування туберкульозу.

Експерти консультативної групи з антиінфекційних препаратів Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими препаратами

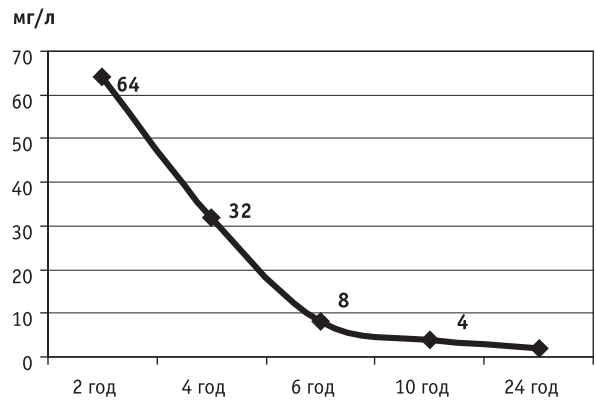


Рис. 1. Концентрація геміфлоксацину («Гемікс») у плазмі крові після одноразового прийому в дозі 320 мг

США (FDA) у квітні 2003 р. схвалили геміфлоксацин за торговою назвою Factive (Oscient) як препарат для лікування негоспітальної пневмонії у дорослих та загострень хронічного бронхіту, його продовжують призначати й досі [18].

9 грудня 2005 р. геміфлоксацин зареєстровано у Російській Федерації («Фактив», ЗАТ «Верофарм», Російська Федерація) і внесено до державного реєстру лікарських засобів за такими показаннями: негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту/хронічної обструктивної хвороби легень і гострий бактеріальний синусит [9, 10].

9 квітня 2009 р. наказом МОЗ України № 239 зареєстровано препарат «Гемікс» (Mili Healthcare Ltd, Великобританія) як антибактеріальний засіб з групи фторхінолонів для лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, а саме: негоспітальної пневмонії, загострення хронічного бронхіту, гострого синуситу [4].

Геміфлоксацин також дозволений до використання ще в 9 країнах (Південна Корея, Канада, Південна Африка, Йорданія, Мексика, Китай, Бразилія, Саудівська Аравія та Тайвань). Під торговою назвою «Фактив» не зареєстровано у країнах Євросоюзу через недостатню кількість

Таблиця 2. Антимікобактеріальна активність геміфлоксацину щодо *M. tuberculosis* порівняно з іншими фторхінолонами (мінімальна інгібувальна концентрація (MİK)), мкг/мл

Літературні джерела	Ofx	Lfx	Mfx	Gfx	Gmx
Ruiz-Serrano M.J. і співавт., 2000 [24] <sup>1</sup>	≤ 0,125–16	≤ 0,125–8	—	—	≤ 0,125–64
Власні дослідження, 2007, 2009, 2012 [2, 6, 7] <sup>2</sup>	0,6–3,0	1,0	—	0,25–0,3	1,0–12,5
Mdluli Kh. і співавт., 2007 [23]	—	0,5	0,5	0,12	4
Lai Ch.Ch. і співавт., 2008 [22] <sup>3</sup>	—	0,25–16	0,25–8	—	0,5–32
Tan Ch.K. і співавт., 2009 [25] <sup>3</sup>	—	0,25–1	0,25–1	—	2–16

Примітка. Ofx — офлоксацин; Lfx — левофлоксацин; Mfx — моксифлоксацин; Gfx — гатифлоксацин; Gmx — геміфлоксацин. <sup>1</sup>MİK визначали за методом пропорцій у щільному поживному середовищі. <sup>2</sup>MİK визначали за методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі. <sup>3</sup>MİK визначали за методом розведень агару.

Таблиця 3. Критерії пошуку нових антимікобактеріальних препаратів

Критерій	Чутливий ТБ	Хіміорезистентний ТБ	Геміфлоксацин
Механізм дії		Новий	Відомий
Профіль безпеки	Щонайменше аналогічний препаратам першого ряду	Щонайменше аналогічний препаратам другого ряду, бажано ліпший	Аналогічний такому фторхінолонів
Здатність скоротити лікування та підвищити його ефективність	До 2 міс чи менше	У комбінації з іншими препаратами другого ряду	Не досліджено
Форма		Пероральна	Пероральна
Дозування		Раз на добу та рідше	Раз на добу
Взаємодія з ферментами цитохрому Р450	Мінімальна чи відсутня (що зумовлює мінімальну потенційну взаємодію між препаратами, особливо з антиретровірусною терапією)		Не спостерігається
Вартість	Низька	Низька порівняно з препаратами другого ряду	Відносно низька (15 грн/добу)

Таблиця 4. Показники резистентності МБТ до антимікобактеріальних препаратів I ряду у хворих (абсолютні частоти)

Антиміко- бактеріальні препарати I ряду	I група Gmx (n = 26)	II група Lfx (n = 26)	III група Ofx (n = 26)	Разом (n = 78)
H	–	2	–	2
R	–	1	–	1
E	2	1	3	6
S	1	2	–	3
HE	2	–	–	2
HS	2	1	5	8
RE	1	–	–	1
ES	1	–	–	1
HES	–	1	–	1
RES	–	1	–	1
HRE	–	–	1	1
HRS	–	1	1	2
HRESZ	1	1	2	4
HREZ	–	2	–	2
HRES	16	13	14	43

Примітка. Вірогідність різниці усіх показників I, II і III груп ( $p > 0,05$ ).

даних про ефективність його в разі п'ятиденного курсу лікування хворих на негоспітальну пневмонію та із загостренням хронічного бронхіту й можливий генотоксичний ефект, щоправда, не підтверджений в дослідженнях за участю людей. При цьому було зазначено, що у випадках, коли немає безпечніших альтернатив терапевтичного лікування, геміфлоксацин залишається препаратом вибору (за результатами аналізу Європейського агентства медичних препаратів – ЕМЕА, European Medicines Agency, 2009) [8].

Результати дослідження профілю безпеки геміфлоксацину засвідчили небажані дії, притаманні для групи фторхінолонових препаратів із

переважанням дії на шлунково-кишковий тракт. Характерним небажаним ефектом була також висипка, здебільшого легкої чи середньої інтенсивності та із оборотним розвитком, що не вимагає перегляду профілю безпеки [8].

Водночас характерні для фторхінолонів фото- і кардіотоксичність та ураження сухожиль значно менше помітні у геміфлоксацину порівняно з іншими препаратами цієї групи, проте в рекомендаціях із застосування препарату є застереження щодо хворих із подовженням інтервалу QT в анамнезі, електролітним дисбалансом та в разі прийому антиаритмічних препаратів IA та III класів. Однак важливо зауважити, що геміфлоксацин добре переносять пацієнти літнього віку, а також хворі з порушенням функції печінки й нирок, хоча є застереження щодо можливого розриву сухожиль у людей віком понад 60 років [8, 16].

Таким чином, препарат задовольняє більшість критеріїв пошуку нових антимікобактеріальних препаратів для лікування як чутливого, так і хіміорезистентного ТБ (табл. 3) [19].

Мета роботи – вивчити та порівняти клінічну ефективність застосування геміфлоксацину («Гемікс») в індивідуальних режимах антимікобактеріальної терапії хворих на деструктивний туберкульоз легень з моно-, полі- і мультирезистентністю протягом інтенсивної фази із режимами з використанням відомих пероральних фторхінолонів (офлоксацин, левофлоксацин).

### Матеріали та методи

У рамках клінічного дослідження обстежено і проліковано 78 хворих із уперше діагностованим або раніше лікованим деструктивним ТБ легень віком від 18 до 69 років, які отримували АМБТ згідно зі стандартом надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний ТБ.

Таблиця 5. Порівняльна характеристика хворих (абсолютні та відносні частоти, 95 % довірчі інтервали)

Характеристика		I група Gmx (n = 26)		II група Lfx (n = 26)		III група Ofx (n = 26)		Разом (n = 78)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Стать	Жін.	5	19	7	27	4	15	16	20,5
		(6,6; 39,4)		(11,6; 47,8)		(4,4; 34,9)		(2,0; 39,0)	
	Чол.	21	81	19	73	22	85	62	79,5
		(61,2; 100,0)		(52,2; 88,4)		(66,6; 100,0)		(61,0; 98,0)	
Вік, роки	18–30	3	12	7	27	6	23	16	20,5
		(2,4; 30,2)		(11,6; 47,8)		(9,0; 43,6)		(2,0; 39,0)	
	31–40	10	38	9	35	7	27	26	33
		(20,2; 59,4)		(17,2; 55,7)		(11,6; 47,8)		(12,0; 54,0)	
	41–50	5	19	8	31	7	27	20	26
		(6,6; 39,4)		(14,3; 51,8)		(11,6; 47,8)		(6,2; 45,8)	
	51–69	8	31	2	8	6	23	16	20,5
		(14,3; 51,8)		(6,9; 22,9)		(9,0; 43,6)		(2,0; 39,0)	
Тип ТБ процесу	ВДТБ	4	15	4	15	3	12	11	14
		(4,4; 34,9)		(4,4; 34,9)		(2,4; 30,2)		(2,4; 30,4)	
	РТБ	3	12	2	8	2	8	7	9
		(2,4; 30,2)		(6,9; 22,9)		(6,9; 22,9)		(5,1; 23,1)	
	ХТБ	2	8	3	12	3	12	8	10
		(6,9; 22,9)		(2,4; 30,2)		(2,4; 30,2)		(4,6; 24,6)	
	МРТБ	17	65	17	65	18	69	52	67
		(44,3; 82,8)		(44,3; 82,8)		(48,2; 85,7)		(46,0; 88,0)	
Клінічна форма ТБ	Інфільтративний	8	31	12	46	10	38	30	38
		(14,3; 51,8)		(26,6; 66,6)		(20,2; 59,4)		(16,5; 59,5)	
	Дисемінований	12	46	11	42	12	46	35	45
		(26,6; 66,6)		(23,4; 63,1)		(26,6; 66,6)		(23,0; 67,0)	
	Фіброзно-кавернозний	6	23	3	12	4	15	13	17
		(9,0; 43,6)		(2,4; 30,2)		(4,4; 34,9)		(0; 34,4)	
Резистентність	Моно-	3	12	5	19	3	12	11	14
		(2,4; 30,2)		(6,6; 39,4)		(2,4; 30,2)		(2,4; 30,4)	
	Полі-	6	23	4	15	5	19	15	19
		(9,0; 43,6)		(4,4; 34,9)		(6,6; 39,4)		(0,9; 37,1)	
	Мульти-	17	65	17	65	18	69	52	67
		(44,3; 82,8)		(44,3; 82,8)		(48,2; 85,7)		(46,0; 88,0)	
Інтоксикаційний синдром		26	100	26	100	26	100	78	100
		(96,0; 100,0)		(96,0; 100,0)		(96,0; 100,0)		(96,6; 100,0)	

Примітка. ВДТБ — вперше діагностований ТБ; РТБ — рецидив ТБ; ХТБ — хронічний ТБ; МРТБ — мультирезистентний ТБ. Вірогідність різниці всіх показників I, II і III груп ( $p > 0,05$ ).

Хворих підбирали за критеріями введення і виведення, згідно з вимогами Належної клінічної практики (GCP). Загальними для всіх хворих були такі критерії введення: вік 18 років та більше; клінічні рентгенологічні ознаки деструктивного ТБ із бактеріовиділенням, підтвердженого мікроскопічно та бактеріологічно, та результати тесту медикаментозної чутливості (ГМЧ) до АМБП I ряду: Н — ізоніазиду, R — рифампіцину, E — етамбутолу, S — стрептоміцину і Z — піразинаміду (табл. 4); згода на участь у дослідженні і дотримання протоколу лікування.

Критерії вилучення: гіперчутливість до досліджуваних препаратів; позалегенові локалізації ТБ;

пухлина легень і метастази в легені; вагітність; вік 17 років і молодший; хворі із серйозною аритмією, через яку мали потребу в прийомі відповідних препаратів; подовження інтервалу QT > 450 мс; захворювання сухожиль та зв'язок.

Хворих було розподілено на три групи. Всі вони були однакові за віком, статтю, клінічною формою ТБ та резистентністю МБТ (табл. 5), а саме:

I (основна) — 26 хворих, які отримували стандартний режим АМБП, згідно з тестом медикаментозної чутливості з додаванням геміфлоксацину протягом інтенсивної фази (2–6 місяців);

II (порівняльна) — 26 хворих із додаванням левофлоксацину;



Таблиця 6. Порівняльні результати лікування хворих в кінці інтенсивної фази терапії (абсолютні та відносні частоти, 95 % довірчі інтервали)

Показник	I група Gfx (n = 26)		II група Lfx (n = 26)		III група Ofx (n = 26)		Разом (n = 78)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Зникнення інтоксикаційного синдрому	23*	88	23*	88	17	65	63	81
	(70,9; 100,0)		(70,9; 100,0)		(44,3; 82,8)		(62,9; 99,1)	
Припинення бактеріовиділення	22**	85	21	81	15	58	58	74
	(66,6; 100,0)		(61,2; 100,0)		(36,9; 76,6)		(54,2; 93,8)	
Регресія порожнин розпаду	20**	77	20**	77	13	50	53	68
	(56,0; 98,0)		(56,0; 98,0)		(29,9; 66,6)		(47,2; 88,8)	
Без ефекту (продовження бактеріовиділення)	4**	15	5	19	11	42	20	26
	(4,4; 34,9)		(6,6; 39,4)		(23,4; 63,1)		(6,2; 45,8)	

Примітка. \* Різниця відносно показників III групи наближається до вірогідної ( $p = 0,05$ ). \*\*Вірогідність різниці щодо показників III групи ( $p < 0,05$ ).

III (контрольна) — 26 хворих із додаванням офлоксацину до схеми АМБТ.

Отже, більшість штамів мікобактерій (65–69 %), виділених від хворих на вперше діагностований або раніше лікований деструктивний туберкульоз легень, є мультирезистентними.

Індивідуальний режим АМБТ формували за даними ТМЧ.

Геміфлоксацин («Гемікс», *Mili Healthcare Ltd*, Великобританія) призначали в дозі 320 мг/добу щоденно *per os* за маси тіла < 50 кг та в дозі 640 мг за маси тіла > 50 кг. Левофлоксацин і офлоксацин застосовували відповідно по 750 і 600 мг за маси тіла < 50 кг і по 1000 і 800 мг за маси тіла > 50 кг. Решту 3–5 АМБП I і II ряду призначали зазвичай у середньотерапевтичних дозах.

Ефективність лікування оцінювали після завершення інтенсивної фази АМБТ (2–6 міс) на підставі зникнення інтоксикаційного синдрому, припинення бактеріовиділення та регресії порожнин розпаду.

### Результати та обговорення

Результати лікування хворих I та II групи (табл. 6) вірогідно відрізнялися від показників

III групи: інтоксикаційний синдром зник у 88 % випадків ( $p = 0,05$ ), регресія порожнин розпаду спостерігалася в 77 % ( $p < 0,05$ ). Вірогідно частіше припинялося бактеріовиділення лише у хворих I групи (85 %), тимчасом як цей показник у II групі становив 81 % ( $p < 0,05$ ) і не виявив вірогідної різниці порівняно з таким III групи.

Препарат хворі добре переносили, побічних реакцій, які б вимагали його відміни, не спостерігалася.

Таким чином, геміфлоксацин є безпечним та ефективним фторхінолоном у таблетованій формі з антимікобактеріальною активністю.

### Висновки

Клінічна ефективність індивідуальної антимікобактеріальної терапії хіміорезистентного деструктивного ТБ легень із застосуванням геміфлоксацину однакова порівняно із застосуванням левофлоксацину та вірогідно вища порівняно із прийомом офлоксацину, що разом з відносно хорошим профілем безпеки препарату дає змогу рекомендувати його для лікування у хворих згаданої категорії.

### Список літератури

1. Литвинов В.И., Медников Б.Л., Ловачева О.В. и др. Резистентность микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам // Химиотерапия туберкулеза. — 2000. — С. 49–50.
2. Мельник В.П., Панасюк О.В., Панасюк В.О. та ін. Результати вивчення *in vitro* антимікобактеріальної активності препаратів фторхінолонового ряду та деяких інших груп // 36. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2007. — Випуск 16, Книга 2. — С. 426–431.
3. МОЗ України. Центр медичної статистики МОЗ України. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник за 2000–2011 роки) / За ред. О.К. Толстанова. — К., 2012. — 98 с.
4. Наказ МОЗ України від 09.04.2009 р. № 239 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів та внесення змін у реєстраційні матеріали».
5. Наказ МОЗ України від 22.10.2008 р. № 600 «Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз». — К., 2009. — 116 с.
6. Радиш Г.В., Шульжик І.І., Петренко В.І. Антимікобактеріальна активність фторхінолону геміфлоксацину *in vitro* та *in vivo* // Укр. молодіжний наук.-практ. журн. — Спецвипуск № 1. — 2012. — С. 135.
7. Радиш Г.В. Результати вивчення антимікобактеріальної активності «Фактиву» відносно резистентних штамів мікобактерій туберкульозу в умовах *in vitro*: Матер. XIII Міжнар. мед. конгресу студентів та молодих учених. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. — С. 95.

8. Решение ЕМЕА об отказе в регистрации препарата Factive// Укр. пульмонол. журн. — 2009. — № 3. — С. 48.
9. Синопальников А.И. Гемифлоксацин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей у взрослых // Клин. микробиол., антимикроб. химиотер. — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 260–269.
10. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Гемифлоксацин: новые возможности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у взрослых // Рос. мед. вестн. — 2007. — № 1. — С. 4–12.
11. Феценко Ю.И., Мельник В.М. Контроль за туберкулезом в условиях адаптированной DOTS-стратегии. — К.: Медицина, 2007. — 480 с.
12. Феценко Ю.И., Мельник В.М., Турченко Л.В., Лірник С.В. Туберкулез: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю. — К.: Здоров'я, 2010. — 448 с.
13. Черенько С.О., Литвиненко Н.А., Циганкова Л.М., Давиденко В.В. Рациональне застосування протитуберкульозних препаратів II ряду. — К., 2006. — 43 с.
14. Allen A., Bygate E., Clark D. et al. The effect of food on the bioavailability of oral gemifloxacin in healthy volunteers // Int. J. Antimicrob. Agent. — 2000. — N 16. — P. 45–50.
15. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Report 3. Geneva, World Health Organization. — 2005 (WHO/HTM/TB/2004.343).
16. Ball P., Mandell L., Patou et al. G. A new respiratory fluoroquinolone, oral gemifloxacin: a safety profile in context // Int. J. Antimicrob. Agent. — 2004. — N 23. — P. 421–429.
17. Blondeau J.M., Missaghi B. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone // Expert. Opin. Pharmacother. — 2004. — N 5. — P. 1117–1152.
18. Drug Approval Package: Factive (Gemifloxacin Mesylate) NDA № 021158. Accessdata.fda.gov. Retrieved. — 2011. — N 03. — P. 29.
19. Ginsberg Ann M. Emerging Drugs for Active Tuberculosis // Clinical Development, Global Alliance for TB Drug Development, New York, Semin. Respir. Crit. Care Med. — New York, 2008. — N 29. — P. 552–559.
20. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency Update. WHO/HTM/TB. — 2008. — P. 402.
21. Hong Ch.Y. Discovery of gemifloxacin (Factive, LB2o304a): a quinolone of a new generation // Farmaco. — 2001. — N 56. — P. 41–44.
22. Lai Ch.Ch., Tan Ch.K., Huang Y.T. et al. Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis during a Trend of Decreasing Drug Resistance from 2000 through 2006 at a Medical Center in Taiwan // Drug Resistance and Mycobacterium tuberculosis. — 2008. — N 47. — P. e57–e63.
23. Mdluli Kh., Ma Zh. Mycobacterium tuberculosis DNA Gyrase as a Target for Drug Discovery // Infectious Disorders — Drug Targets. — 2007. — Vol. 7. — N 2. — P. 1–10.
24. Ruiz-Serrano M.J., Alcalá L., Martínez L. et al. In Vitro Activities of Six Fluoroquinolones against 250 Clinical Isolates of Mycobacterium tuberculosis Susceptible or Resistant to First-Line Antituberculosis Drugs // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 2000. — Vol. 44. — N 9. — P. 2567–2568.
25. Tan Ch.K., Lai Ch.Ch., Liao Ch.H. et al. Comparative in vitro activities of the new quinolone nemoxacin (TG-873870), gemifloxacin and other quinolones against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2009. — N 64. — P. 428–435.
26. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report. — 2012. — Geneva, Switzerland. — 273 p.
27. Zanel G.G., Noreddin A.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections // Curr. Opin. Pharmacol. — 2001. — N 1. — P. 459–463.

А.В. Радыш

## Эффективность применения гемифлоксацина в лечении больных химиорезистентным деструктивным туберкулезом легких

Лечение химиорезистентного туберкулеза в настоящее время требует чрезвычайного внимания, что связано не только с его высоким распространением, но и с низкими показателями эффективности терапии. Именно поэтому поиск новых препаратов является одним из приоритетных направлений борьбы с туберкулезом.

**Цель работы** — изучить и сравнить клиническую эффективность применения гемифлоксацина в индивидуальных режимах антимикобактериальной терапии химиорезистентного деструктивного туберкулеза легких в течение интенсивной фазы с режимами с использованием офлоксацина и левофлоксацина.

**Материалы и методы.** Было обследовано и пролечено 78 больных с впервые диагностированным или раньше леченым деструктивным туберкулезом легких, которые получали стандартную антимикобактериальную терапию с включением фторхинолона. Больные были разделены на три группы по 26 лиц. В первую группу вошли больные, которые получали в качестве фторхинолонового препарата гемифлоксацин в течение 2–6 мес интенсивной фазы. Вторую и третью группу составили больные, которые получали левофлоксацин и офлоксацин соответственно.

**Результаты и обсуждения.** В I и II группах с большей частотой сравнительно с III группой наблюдались исчезновение интоксикационного синдрома (88 %;  $p < 0,05$ ) и регрессия полостей распада (77 %;  $p < 0,05$ ). Достоверно чаще прекращение бактериовыделения по сравнению с III группой наблюдалось лишь во II группе и составило 85 % ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют об одинаковой эффективности режимов с применением гемифлоксацина и левофлоксацина и достоверно высшей эффективности по сравнению с применением офлоксацина.

**Выводы.** Выявленная высокая клиническая эффективность индивидуальной антимикобактериальной терапии резистентного туберкулеза легких с применением гемифлоксацина позволяет рекомендовать его для комплексного лечения у больных данной категории.

H.V. Radysh

## Efficiency of gemifloxacin-included treatment of patients with drug-resistant destructive pulmonary tuberculosis

Treatment of drug-resistant tuberculosis requires emergency attention, what it associated with not only its high burden but also with low treatment efficiency. For this reason a search of new drugs is one of priority directions in the fight against tuberculosis.

**Objective:** to study and compare clinical efficiency of gemifloxacin in the individual regimens of antituberculous therapy of drug-resistant destructive pulmonary tuberculosis during the intensive phase with the ofloxacin- and levofloxacin-containing regimens.

**Materials and methods.** 78 patients with new-onset or previously treated destructive pulmonary tuberculosis underwent examination and standardized fluoroquinolone-including therapy. Patients were divided into three groups of 26 persons. The first group consisted of patients who received gemifloxacin as fluoroquinolone during 2–6 months of intensive phase. The second and third group consisted of patients who received levofloxacin and ofloxacin respectively.

**Results and discussion.** The 1-st and 2-nd groups data showed significantly more frequent reduction of intoxication (88 %;  $p < 0.05$ ) and regression of cavities (77 %;  $p < 0.05$ ) in comparison with the 3-rd group. Only the 1-st group revealed more frequent sputum conversion in comparison with the 3-rd group (85 %;  $p < 0.05$ ). The obtained data testify to identical efficiency of the regimens with gemifloxacin and levofloxacin and significantly higher in comparison with the ofloxacin-containing regimen.

**Conclusions.** High clinical efficiency of individual antituberculosis therapy of drug-resistant pulmonary tuberculosis with inclusion of gemifloxacin allows to recommend this drug for the treatment of patients of this category.

---

### Контактна інформація:

Радиш Ганна Валентинівна, асист. кафедри фтизіатрії  
04114, Київ, вул. Автозаводська, 68  
Тел. (044) 430-46-20  
E-mail: radganna@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 6 листопада 2012 р.