



Г.В. Радиш

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ефективність і переносимість геміфлоксацину та інших фторхінолонів у режимах антимікобактеріальної терапії хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень

Мета роботи — вивчити та порівняти клінічну ефективність і переносимість геміфлоксацину в режимах антимікобактеріальної терапії хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень, зокрема з розширеною резистентністю.

Матеріали та методи. У відкритому проспективному рандомізованому дослідженні обстежено і проліковано 138 хворих на деструктивний туберкульоз легень з мульти- і розширеною резистентністю. Основна група складалася з 65 хворих, яких лікували за стандартним режимом з уведенням геміфлоксацину під час початкової фази, а у фазу продовження в основній групі його замінювали на стандартний фторхінолон. Порівняльна група складалася з 73 хворих, яким призначали стандартний режим з уведенням інших фторхінолонів. Результати лікування оцінювали на підставі комплексного вивчення клініко-рентгенологічних та мікробіологічних показників, а саме: частоти та терміну зникнення інтоксикаційного синдрому й інших виявів, припинення мікобактеріовиділення, регресії рентгенологічних змін у легенях, стану без змін (мікобактеріовиділення продовжується) і погіршення (смерті).

Результати та обговорення. Введення гемі- або гатифлоксацину в режими антимікобактеріальної терапії (АМБТ) мультирезистентного деструктивного туберкульозу легень сприяє збільшенню ефективності лікування (зникнення інтоксикаційного синдрому, клінічних ознак і регресії рентгенологічних ознак деструктивного туберкульозу легень та припинення мікобактеріовиділення) у початкову фазу відповідно на 38 і 64 % (35 і 61 % у разі туберкульозу з розширеною резистентністю) порівняно з режимами АМБТ з уведенням левофлоксацину або офлоксацину. На кінець основного курсу АМБТ у разі використання геміфлоксацину або гатифлоксацину показника «вилікування» досягли відповідно у 69 і 61 % пацієнтів, у разі ж застосування левофлоксацину або офлоксацину — у 38 і 27 %.

Висновки. Застосування фторхінолонів останнього (4-го) покоління (гемі- чи гатифлоксацину) протягом початкової фази АМБТ в разі мультирезистентного деструктивного туберкульозу легень за відсутності даних тесту медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів 2-го ряду дає змогу значно підвищити клінічну ефективність лікування порівняно з призначенням фторхінолонів 3-го і 2-го поколінь (левофлоксацину або офлоксацину) лише у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю (в подальшому підтверджений).

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, геміфлоксацин, фторхінолони, антимікобактеріальна терапія.

Основним викликом у досягненні ліквідації туберкульозу в ХХІ столітті як провідної причини захворюваності і однієї з десяти головних причин смертності в усьому світі є висока

поширеність резистентних штамів мікобактерій туберкульозу [16].

І хоча з початком використання швидкої діагностики та оперативного призначення ефективних схем лікування на тлі хорошого функціонування основаних на DOTS програм боротьби

з туберкульозом більшість пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом (МРТБ), зокрема з розширеною резистентністю (РРТБ), мають шанс на одужання, лікування залишається тяжким і дорогим [7, 8, 20]. Так, успіх лікування МРТБ/РРТБ у світі варіює між 36 і 79 % [11, 17]. Причини цього — низька прихильність до лікування, побічні дії препаратів та висока вартість та значна тривалість курсу. Таким чином, за світовими оцінками, на сьогодні лише 20 % пацієнтів із МРТБ/РРТБ легень адекватно лікують [21].

Кількість передбачених схемою препаратів та загальна тривалість лікування залежать від бактерицидної і стерилізаційної активності протитуберкульозних засобів [6, 9]. У разі МРТБ рекомендований стандартизований режим лікування включає піразинамід та чотири антимікобактеріальних препарати 2-го ряду з доведеною чи можливою ефективністю проти хіміорезистентного штаму *M. tuberculosis* [6, 8, 10, 12].

Серед відомих на сьогодні антимікобактеріальних препаратів 2-го ряду особливе місце посідають фторхінолони (Q), які демонструють значну бактерицидну і стерилізаційну активність [14, 19]. Міжнародні стандарти лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз передбачають обов'язкове введення в режими хіміотерапії один із Q, зокрема офлоксацин (Ofx), левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mfx), гатифлоксацин (Gfx).

Аналогічну з іншими фторхінолонами антимікобактеріальну активність також має геміфлоксацин (Gmx) — представник фторхінолонів пізнього покоління, синтезований у 1999 р. у лабораторії LG Life Sciences (Південна Корея) [1, 2, 4, 15].

Міжнародний і національний досвід успішного клінічного застосування геміфлоксацину в пульмонології дає підстави до використання його для лікування дорослих із позагоспітальною пневмонією, загостренням хронічного бронхіту/хронічної обструктивної хвороби легень, гострим бактеріальним синуситом. 9 квітня 2009 р. наказом МОЗ України № 239 зареєстровано препарат «Гемікс» (Mili Healthcare, Велика Британія) як антибактеріальний засіб групи фторхінолонів для лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, а саме: негоспітальної пневмонії, загострення хронічного бронхіту, гострого синуситу.

У дослідженнях мінімальної інгібуючої концентрації та бактеріостатичної активності крові встановлено, що геміфлоксацин також має і антимікобактеріальну активність [3, 4, 13, 15, 18]. Отримані результати вказують на перспек-

тивність вивчення клінічного ефекту геміфлоксацину у хворих на туберкульоз.

Мета роботи — вивчити та порівняти клінічну ефективність і переносимість геміфлоксацину в режимах антимікобактеріальної терапії хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень, зокрема з розширеною резистентністю.

Матеріали та методи

Обстежено і проліковано 138 хворих на деструктивний туберкульоз легень з мульти- і розширеною резистентністю на базі Київського міського протитуберкульозного диспансеру № 1, Київської міської туберкульозної лікарні № 1 з диспансерним відділенням і КЗ КОР «Київський обласний протитуберкульозний диспансер» у 2010–2013 рр.

Обстежували хворих за традиційними клінічними і лабораторними методами, зокрема з аналізом крові на наявність антитіл до ВІЛ (за згодою пацієнта), а у разі їх виявлення призначали імунологічні методи (рівень CD4⁺-лімфоцити) і вірусне навантаження та на наявність хронічних вірусних гепатитів С і В.

За дизайном дослідження відкрите, проспективне, рандомізоване. Хворих підбирали за критеріями введення та виведення, згідно з вимогами Належної клінічної практики (GCP).

Загальними для всіх хворих були такі критерії введення: вік 18 років та більше; клінічні, рентгенологічні й лабораторні ознаки деструктивного туберкульозу легень із мульти- та розширеною резистентністю, що підтверджено результатами тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП) 1-го ряду (ізоніазиду H, рифампіцину R, етамбутолу E, піразинаміду Z і стрептоміцину S); згода на участь у дослідженні, зокрема на визначення ВІЛ-статусу і хронічного вірусного гепатиту та дотримання протоколу лікування.

Критерії виведення: гіперчутливість до досліджуваних препаратів; позалегенева локалізація туберкульозу; вагітність; вік 17 років і молодший; хворі із серйозною аритмією, через яку мали потребу в прийомі відповідних препаратів; подовження інтервалу QT > 450 мс; захворювання сухожилів та зв'язок.

Хворих розподілено на дві групи, однакові за віком, статтю, клінічною формою туберкульозу легень, мультирезистентністю, ВІЛ-інфекцією і хронічним гепатитом (табл. 1), а також за профілем стійкості мікобактерій туберкульозу (МБТ) до ПТП 1-го ряду (табл. 2).

Хворі I (основної) групи (65 пацієнтів) отримували за стандартним режимом (початкова

Таблиця 1. Розподіл за віком і статтю, клінічною формою хвороби, резистентністю та ВІЛ-статусом хворих (абсолютні та відносні частоти, 95% довірчі інтервали)

Характеристика		Разом (n = 138)		Група			
				I Gmх (n = 65)		II Gfxt + Lfx + Ofx (n = 73)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Стать	Жін.	35 (17,27; 33,33)	25,3	19 (15,98; 42,02)	29,0	16 (10,97; 33,03)	22,0
	Чол.	103 (65,9; 82,1)	74,7	46 (57,98; 84,02)	71,0	57 (66,97; 89,03)	78,0
Вік, роки	18–30	34 (16,63; 32,57)	24,6	13 (8,34; 31,66)	20,0	21 (17,05; 40,95)	29,0
	31–40	55 (30,94; 48,86)	39,9	25 (24,19; 51,81)	38,0	30 (27,20; 52,8)	40,0
	41–50	18 (6,7; 19,5)	13,1	8 (2,33; 21,77)	12,0	10 (4,54; 23,46)	14,0
	51–60	24 (10,3; 24,5)	17,4	14 (9,98; 34,02)	22,0	10 (4,54; 23,46)	14,0
	61–80	7 (0,61; 9,39)	5,0	5 (0,00; 16,41)	8,0	2 (0,00; 8,35)	3,0
	Резистентність	МРТБ	95 (60,25; 77,32)	68,8	47 (59,10; 84,9)	72,0	48 (53,58; 78,42)
	РРТБ	43 (22,68; 39,72)	31,2	18 (15,1; 40,9)	28,0	25 (21,58; 46,42)	34,0
Клінічна форма туберкульозу легень	Інфільтративний	60 (34,44; 52,56)	43,5	25 (24,19; 51,81)	38,0	35 (34,98; 61,02)	48,0
	Дисемінований	43 (22,68; 39,72)	31,2	19 (16,87; 43,13)	30,0	24 (20,66; 45,34)	33,0
	Фіброзно-кавернозний	35 (17,27; 33,33)	25,3	21 (18,66; 45,34)	32,0	14 (8,48; 29,52)	19,0
Хронічний гепатит	Обстежено	74 (44,49; 62,71)	53,6	37 (42,84; 70,96)	56,9	37 (37,67; 63,73)	50,7
	Виявлено	23 (18,94; 43,06)	31,0*	13 (16,36; 53,64)	35,0*	10 (9,46; 44,54)	27,0*
ВІЛ-статус	Обстежено	74 (44,49; 62,71)	53,6	37 (42,84; 70,96)	56,9	37 (37,67; 63,73)	50,7
	ВІЛ-негативний	44 (47,3; 72,7)	60,0*	20 (34,64; 73,36)	54,0*	24 (46,36; 83,64)	65,0*
	ВІЛ-позитивний	30 (27,3; 52,7)	40,0*	17 (26,64; 65,36)	46,0*	13 (16,36; 53,64)	35,0*

Примітка. Після ТМУ до АМБП 2-го ряду під час ОКХТ стійкість до Ofx або Lfx і S або/і Km/Am та мінімум до HR, тобто розширену резистентність, виявлено у 18 (28 %) хворих I групи і у 25 (34,0 %) II (p > 0,05). Міжгрупове значення показника вірогідно не відрізняється (p > 0,05).

* Відповідно до кількості обстежених.

фаза) антимікобактеріальну терапію (АМБТ) згідно з ТМЧ до ПТП 1-го ряду з уведенням геміфлоксацину («Гемікс», Mili Healthcare, Велика Британія) в таблетках: *per os* по 1 таблетці (320 мг; m ≤ 70 кг) чи дві (640 мг; m > 70 кг) раз на добу щоденно протягом 6 (8) міс. У фазу продовження АМБТ геміфлоксацин заміняли на стандартний фторхінолон – Gfx, Lfx, Ofx, згідно з ТМЧ до ПТП 2-го ряду.

Хворих II (порівняльної) групи (73 пацієнти) лікували за стандартним режимом (початкова

фаза) АМБТ згідно з ТМЧ до ПТП 1-го ряду з додаванням:

- гатифлоксацину (Gfx-підгрупа; 23 особи) в таблетках (400 мг) *per os* по 400 мг (m ≤ 70 кг) чи по 800 мг (m > 70 кг) раз на добу щоденно;
- левофлоксацину (Lfx підгрупа; 24 особи) в таблетках (по 250 і 500 мг) *per os* по 500 мг (m ≤ 50 кг) чи по 750–1000 мг (m > 50 кг) раз на добу щоденно;
- офлоксацину (Ofx підгрупа; 26 осіб) в таблетках (200, 300 і 400 мг) *per os* по 800 мг

Таблиця 2. Профіль стійкості МБТ до ПТП 1-го ряду у хворих на легеневий деструктивний туберкульоз з мультирезистентним мікобактеріовиділенням за результатами тесту медикаментозної чутливості (абсолютні та відносні частоти, 95% довірчі інтервали)

Показник	Разом (n = 138)		Група і кількість хворих			
			I Gmx (n = 65)		II Gfxt + Lfx + Ofx (n = 73)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Стійкість МБТ до ПТП I ряду						
HR	4 (0,00; 6,59)	3,0	2 (0,00; 8,87)	3,0	2 (0,00; 8,35)	3,0
HRE	6 (0,17; 8,43)	4,3	2 (0,00; 8,87)	3,0	4 (0,00; 11,45)	5,0
HRSZ	8 (1,15; 10,45)	5,8	4 (0,00; 13,56)	6,0	4 (0,00; 11,45)	5,0
HRESZ	9 (1,63; 11,37)	6,5	3 (0,00; 12,06)	5,0	6 (0,3; 15,7)	8,0
HRS	16 (5,49; 17,71)	11,6	9 (3,68; 24,32)	14,0	7 (1,64; 18,36)	10,0
HRES	95 (60,25; 77,32)	68,8	45 (55,76; 82,24)	69,0	50 (55,75; 80,25)	68,0
З них стійкість до:						
H	138 (99,28; 100,0)	100,0	65 (98,46; 100,0)	100,0	73 (98,63; 100,0)	100,0
R	138 (99,28; 100,0)	100,0	65 (98,46; 100,0)	100,0	73 (98,63; 100,0)	100,0
S	128 (87,73; 97,87)	92,8	61 (86,58; 100,0)	94,0	67 (84,3; 99,7)	92,0
E	110 (72,21; 87,19)	79,7	50 (64,82; 89,18)	77,0	60 (71,67; 92,33)	82,0
Z	17 (6,05; 18,55)	12,3	7 (1,54; 20,46)	11,0	10 (4,54; 23,46)	14,0

Примітка. Міжгрупове значення показника вірогідно не відрізняється ($p > 0,05$). H — ізоніазид, R — рифампіцин, S — стрептоміцин, E — етамбутол, Z — піразинамід.

($m \leq 70$ кг) чи по 800—1000 мг ($m > 70$ кг) раз на добу щоденно.

Індивідуальні режими АМБТ формували відповідно до рекомендацій [10].

Результати лікування оцінювали по завершенні початкової фази АМБТ на підставі комплексного вивчення клініко-рентгенологічних та мікробіологічних показників за такими критеріями: частота та терміни зникнення інтоксикаційного синдрому й інших виявів, припинення мікобактеріовиділення, регресія рентгенологічних змін у легенях, стан без змін (мікобактеріовиділення продовжується) і погіршення (смерть).

Наприкінці основного курсу АМБТ визначали ефективність лікування хворих шляхом когортного аналізу за такими критеріями:

- вилікування — пацієнт повністю завершив лікування за 4-ю категорією і:
 - має як мінімум п'ять послідовних негативних результатів культурального дослідження мокротиння, виконаного з інтерва-

лом не менше 30 діб протягом останніх 12 міс лікування;

- тільки одне культуральне дослідження буде позитивним протягом цього періоду і при цьому немає клінічних ознак прогресування захворювання, пацієнта можна вважати вилікованим за умови, якщо від моменту цього культурального дослідження буде як мінімум три послідовних негативних результати досліджень, взятих з інтервалом не менше 30 діб;
- лікування завершено — пацієнт завершив курс лікування за 4-ю категорією, проте не відповідає критерію «Вилікований» через брак результатів бактеріологічного дослідження (наприклад, проведено менше п'яти культуральних досліджень протягом останніх 12 міс лікування);
- невдача лікування,
 - якщо у хворого визначають два або більше позитивних культуральних досліджень із

Таблиця 3. Наслідки лікування хворих у кінці початкової фази основного курсу антимікобактеріальної терапії (абсолютні та відносні частоти, 95% довірчі інтервали)

Показник	Група	Група									
		I		II							
		Gmx (МРТБ; n = 47) (РРТБ; n = 18)		Gfx (МРТБ; n = 15) (РРТБ; n = 8)		Lfx (МРТБ; n = 14) (РРТБ; n = 10)		Ofx (МРТБ; n = 19) (РРТБ; n = 7)		Разом (МРТБ; n = 48) (РРТБ; n = 25)	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Зникнення інтоксикаційного синдрому та інших виявів	МРТБ	41	87,0 (74,98; 99,02)	12	80,0 (51,9; 95,7)	10	72,0 (41,9; 91,6)	13	68,0 (43,4; 87,4)	35	73,0 (58,01; 87,99)
	РРТБ	14	78,0 ^{*.Ofx**,Ll*} (52,4; 93,6)	6	75,0 ^{Of*} (34,9; 96,8)	4	40,0 (12,2; 73,8)	1	14,0 (0,4; 57,9)	11	44,0 (24,4; 65,1)
Припинення бактеріовиділення	МРТБ	41	87,0 (74,98; 99,02)	12	80,0 (51,9; 95,7)	10	72,0 (41,9; 91,6)	13	68,0 (43,4; 87,4)	35	73,0 (58,01; 87,99)
	РРТБ	14	78,0 ^{*.Ofx**,Ll*} (52,4; 93,6)	6	75,0 ^{Of*} (34,9; 96,8)	4	40,0 (12,2; 73,8)	1	14,0 (0,4; 57,9)	11	44,0 (24,4; 65,1)
Регресія патологічних рентгенологічних тінеуворень у легенях	МРТБ	41	87,0 (74,98; 99,02)	12	80,0 (51,9; 95,7)	10	72,0 (41,9; 91,6)	13	68,0 (43,4; 87,4)	35	73,0 (58,01; 87,99)
	РРТБ	14	78,0 ^{*.Ofx**,Ll*} (52,4; 93,6)	6	75,0 ^{Of*} (34,9; 96,8)	4	40,0 (12,2; 73,8)	1	14,0 (0,4; 57,9)	11	44,0 (24,4; 65,1)
Неприпинення мікобактеріовиділення	МРТБ	6	13,0 (0,98; 25,02)	3	20,0 (4,3; 48,1)	4	28,0 (8,4; 58,1)	6	32,0 (12,6; 56,6)	13	27,0 (12,01; 41,99)
	РРТБ	4	22,0 ^{*.Ofx**,Ll*} (6,1; 45,6)	2	25,0 ^{Of*} (3,2; 65,1)	6	60,0 (26,2; 87,8)	6	86,0 (42,1; 99,6)	14	56,0 (34,9; 75,6)
Побічні реакції	МРТБ	15	32,0 (16,16; 47,84)	6	40,0 (16,3; 67,7)	6	44,0 (17,7; 71,1)	8	42,0 (20,3; 66,5)	20	42,0 (25,57; 58,43)
	РРТБ	7	39,0 ^{*.Ofx**,Ll*} (17,3; 64,3)	3	38,0 ^{Of*} (8,5; 75,5)	4	40,0 (12,2; 73,8)	4	57,0 (18,4; 90,1)	11	44,0 (24,4; 65,1)

Примітка. * Різниця відносно показників II групи хворих вірогідно відрізняється ($p < 0,05$); ^{Of*} різниця відносно показників Ofx II групи (офлоксацин) хворих вірогідно відрізняється ($p < 0,05$); ^{Of**} різниця відносно показників II групи (офлоксацин) хворих вірогідно відрізняється ($p < 0,01$); ^{Ll*} різниця відносно показників Lfx II групи (левофлоксацин) наближається до вірогідної ($p = 0,05$).

п'яти, виконаних протягом останніх 12 міс лікування;

- якщо один результат із трьох останніх культуральних досліджень є позитивним;
- помер — хворий, лікований за 4-ю категорією, який помер з будь-якої причини протягом курсу лікування випадку ХРТБ, МРТБ, РРТБ;
- лікування перерване — хворий перервав лікування на 2 міс поспіль або більше;
- вибув — хворий переведений до іншої адміністративної території.

Переносимість АМБТ, зокрема із уведенням геміфлоксацину, оцінювали протягом усього періоду дослідження на підставі скарг хворого, результатів об'єктивного і променевого дослідження та відхилень показників загального аналізу крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, гемоглобіну), загального аналізу сечі (протеїнурія, циліндрурія) і біохімічного аналізу крові (підвищення рівня загального білі-

рубіну, аспаратамінотрансферази (АСТ), аланін-амінотрансферази (АЛТ).

Статистичну обробку проводили за допомогою пакетів Microsoft Office Excel 2007 та StatSoft/Statistica8.0 з використанням загальноприйнятих методів описової (медіана та довірчі інтервали) та порівняльної статистики (χ^2). Вірогідними вважали різницю при рівні статистичної значущості $p < 0,05$, $p < 0,01$.

Результати та обговорення

У обох групах абсолютну більшість склали чоловіки (71 і 78 %) працездатного і репродуктивного віку, в яких переважали інфільтративний і дисемінований туберкульоз легень, у тому числі поєднаний з ВІЛ-інфекцією (див. табл. 1). Групи були також однорідними за профілем резистентності (див. табл. 2), що дає підстави порівнювати їхні характеристики в процесі дослідження. Із 74 (53,6 %) хворих на ВІЛ-інфекцію та хронічний гепатит ВІЛ-позитивними

Таблиця 4. Результати лікування хворих у кінці основного курсу АМБТ (абсолютні та відносні частоти, 95% довірчі інтервали)

Показник на кінець основного курсу АМБТ1		Група									
		I		II						Разом	
		Gmx ² (МРТБ; n = 47) (РРТБ; n = 18)		Gfx ² (МРТБ; n = 15) (РРТБ; n = 8)		Lfx ² (МРТБ; n = 14) (РРТБ; n = 10)		Ofx ² (МРТБ; n = 19) (РРТБ; n = 7)		(МРТБ; n = 48) (РРТБ; n = 25)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вилікування	МРТБ	36	76,0 ^{*.Оп**}	10	67,0	8	58,0	7	37,0	25	52,0
		(61,32; 90,68)		(38,4; 88,2)		(28,9; 82,3)		(16,3; 61,6)		(35,4; 68,6)	
	РРТБ	9	50,0 ^{*.Оп*, Лп*}	4	50,0 ^{Оп*}	1	10,0	0	0	5	20,0
		(26,0; 74,0)		(15,7; 84,3)		(0,3; 44,5)		(0,00; 41,0)		(6,8; 40,7)	
Лікування завершено	МРТБ	4	8,0 ^{*.Оп*}	2	13,0	3	21,0	6	32,0	11	23,0
		(0,00; 18,11)		(1,7; 40,3)		(4,7; 50,8)		(12,6; 56,6)		(8,68; 37,32)	
	РРТБ	2	11,0	2	25,0	3	30,0	0	0	5	20,0
		(1,4; 34,7)		(3,2; 65,1)		(6,7; 65,2)		(0,00; 41,0)		(6,8; 40,7)	
Невдале лікування	МРТБ	2	4,0	0	0	0	0	1	5,0	1	2,0
		(0,00; 11,89)		(0,00; 21,8)		(0,00; 23,2)		(0,1; 26,0)		(0,00; 8,16)	
	РРТБ	2	11,0	0	0	1	10,0	1	14,0	2	8,0
		(1,4; 34,7)		(0,00; 36,9)		(0,3; 44,5)		(0,4; 57,9)		(1,0; 26,0)	
Померли	МРТБ	3	6,0 ^{*.Оп*}	2	13,0	2	14,0	5	26,0	9	19,0
		(0,00; 15,11)		(1,7; 40,3)		(1,8; 42,8)		(9,1; 51,2)		(5,51; 32,49)	
	РРТБ	2	11,0 ^{**Оп**, Лп*}	2	25,0 ^{Оп*}	5	50,0	6	86,0	13	52,0
		(1,4; 34,7)		(3,2; 65,1)		(18,7; 81,3)		(42,1; 99,6)		(31,3; 72,2)	
Лікування перерване	МРТБ	2	4,0	0	0	1	7,0	0	0	1	2,0
		(0,00; 11,89)		(0,00; 21,8)		(0,2; 33,9)		(0,00; 17,6)		(0,00; 8,16)	
	РРТБ	2	11,0	0	0	0	0	0	0	0	0
		(1,4; 34,7)		(0,00; 36,9)		(0,00; 30,8)		(0,00 41,0)		(0,00; 13,7)	
Вибули	МРТБ	0	0	1	7,0	0	0	0	0	1	2,0
		(0,00; 2,14)		(0,2; 31,9)		(0,00; 23,2)		(0,00; 17,6)		(0,00; 8,16)	
	РРТБ	1	6,0	0	0	0	0	0	0	0	0
		(0,1; 27,3)		(0,00; 36,9)		(0,00; 30,8)		(0,00; 41,0)		(0,00; 13,7)	
Побічні реакції	МРТБ	21	45,0	8	53,0	7	50,0	10	53,0	25	52,0
		(28,25; 61,75)		(26,6; 78,7)		(23,0; 77,0)		(28,9; 75,6)		(35,4; 68,6)	
	РРТБ	10	56,0	4	50,0	5	50,0	6	86,0	15	60,0
		(30,8; 78,5)		(15,7; 84,3)		(18,7; 81,3)		(42,1; 99,6)		(38,7; 78,9)	

Примітка. * Різниця відносно показників II групи хворих вірогідно відрізняється ($p < 0,05$); ** різниця відносно показників II групи хворих вірогідно відрізняється ($p < 0,01$); ^{Оп*} різниця відносно показників Ofx II групи (офлоксацин) хворих вірогідно відрізняється ($p < 0,05$); ^{Оп**} різниця відносно показників II групи (офлоксацин) хворих вірогідно відрізняється ($p < 0,01$); ^{Лп*} різниця відносно показників Lfx II групи (левофлоксацин) хворих вірогідно відрізняється ($p < 0,05$).

виявилися 30 (40,0 %), а діагноз хронічного гепатиту підтвердився у 23 (31,0 %).

На кінець початкової фази АМБТ мікобактеріовиділення припинилося у більшій кількості хворих із МРТБ у разі прийому гемі- або гатифлоксацину, хоча вірогідної різниці між групами не виявлено (табл. 3). Аналогічна закономірність спостерігається і щодо зникнення інтоксикаційного синдрому, регресії патологічних змін у легенях та інших органах.

Водночас у хворих із РРТБ у разі приймання фторхінолонів останнього (4-го) покоління бактеріовиділення припиняється вірогідно частіше, ніж

у разі призначення левофлоксацину та офлоксацину ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Так, у разі введення гемі- або гатифлоксацину замість офлоксацину та левофлоксацину в стандартний 6(8)-місячний режим АМБТ МРТБ в початкову фазу від початку лікування (за браком даних ТМЧ до ПТП 2-го ряду) частіше зникають клінічні симптоми хвороби, регресують променеві патологічні зміни в легенях та інших органах та припиняється мікобактеріовиділення відповідно у 78 і 75 % хворих з РРТБ на 38 і 64 % та 35 і 61 % більше, ніж у разі застосування стандартного режиму АМБТ з уведенням левофлоксацину чи офлоксацину ($p < 0,05$).

Згідно з когортним аналізом (табл. 4), наслідки лікування хворих обох груп із РРТБ та II групи, як і її Lfx підгрупи та Ofx підгрупи з МРТБ, гірші — більше летальних випадків та завершеного лікування ($p < 0,05$). У переважній частині хворих із РРТБ, що померли, була стійкість МБТ до офлоксацину і канаміцину (амікацину) та інших ПТП 2-го ряду, за результатами ТМЧ, отриманими після 3 міс і більше під час початкової фази АМБТ із застосуванням названих препаратів. Отже, головною причиною неефективного лікування хворих Ofx-підгрупи II групи була неадекватна АМБТ. Крім того, серед обтяжливих чинників у хворих із РРТБ та МРТБ, які померли, переважала ко-інфекція ТБ/ВІЛ з виразним імунodefіцитом і хронічним гепатитом.

Таким чином, уведення гемі- або гатифлоксацину в режими АМБТ мультирезистентного деструктивного туберкульозу легень, зокрема в поєднанні з ВІЛ-інфекцією і хронічним гепатитом, сприяє підвищенню ефективності лікування (зникнення інтоксикаційного синдрому, клінічних ознак і регресії рентгенологічних ознак деструктивного туберкульозу легень та припинення мікобактеріовиділення) у початкову фазу відповідно на 38 і 64 % (35 і 61 % при РРТБ) порівняно з режимами АМБТ із уведенням левофлоксацину або офлоксацину.

На кінець основного курсу АМБТ показника «вилікування» досягають відповідно у 69 і 61 % у разі використання гемі- або гатифлоксацину і у 38 і 27 % за призначення левофлоксацину або офлоксацину.

Висновки

1. Висока частка підтвердженого РРТБ за результатами ТМЧ до протитуберкульозних препаратів 2-го ряду через 2,5–3 міс після початку лікування (43, або 31,1 % хворих) ставить під сумнів ефективність та доцільність стандартних

режимів антимікобактеріальної терапії для 4-ї клінічної категорії в разі застосування їх під час початкової фази та за браком даних про резистентність мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів 2-го ряду, що своєю чергою зумовлює низькі терапевтичні наслідки через неадекватність такого лікування в початкову фазу.

2. Застосування фторхінолонів останнього (4-го) покоління (гемі- чи гатифлоксацин) протягом початкової фази антимікобактеріальної терапії хворим на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень за браком даних ТМЧ до протитуберкульозних препаратів 2-го ряду дає змогу значно підвищити клінічну ефективність лікування порівняно з фторхінолонами 3- і 2-го поколінь (левофлоксацин або офлоксацин) лише у разі (в подальшому підтвердженого) туберкульозу з розширеною резистентністю.

3. Лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень з мульти- і розширеною резистентністю у фазу продовження антимікобактеріальної терапії з урахуванням даних ТМЧ до протитуберкульозних препаратів 1- і 2-го ряду за результатами когортного аналізу засвідчує, що у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю, які протягом основного курсу отримували адекватну антимікобактеріальну терапію, показник «вилікування» в разі застосування гемі- або гатифлоксацину на 40 і 50 % та 40 і 50 % відповідно вищий, ніж у разі застосування левофлоксацину та офлоксацину, за рахунок значного зменшення кількості летальних випадків.

4. Хворим на мультирезистентний туберкульоз, зокрема в поєднанні з ВІЛ-інфекцією і хронічним гепатитом, за браком даних ТМЧ до протитуберкульозних препаратів 2-го ряду, потрібно в режими антимікобактеріальної терапії вводити фторхінолони останнього (4-го покоління), зокрема гемі- чи гатифлоксацин.

Список літератури

1. Лист ЕМЕА на сайті http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Factive/Withdramal_letter.pdf
2. Панасюк А.В., Радьш А.В. Антимікобактеріальна активність геміфлоксацина і його аналогів *in vitro* // Вестн. Академії наук Молдови. Медицина.— 2011.— № 4 (32).— С. 132.
3. Радьш Г.В. Ефективність застосування геміфлоксацину в лікуванні хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2012.— № 4.— С. 27–34.
4. Радьш Г.В., Шульжик І.І., Петренко В.І. Антимікобактеріальна активність фторхінолону геміфлоксацину *in vitro* та *in vivo* // Укр. молодіжний науково-практичний журн.— Спеціальний випуск.— № 1.— 2012.— С. 135.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги // Туберкульоз.— МОЗ, 2012.
6. Caminero J.A., Matteelli A., Lange C. Treatment of TB // Lange C., Migliori G.B., eds // Tuberculosis. Eur. Respir. Monogr.— 2012.— Vol. 58.— P. 154–166.
7. Caminero J.A., Matteelli A., Loddenkemper R. Tuberculosis: are we making it incurable? // Eur. Respir. J.— 2013.— Vol. 42.— P. 5–8.
8. Caminero J.A., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // Lancet Infect. Dis.— 2010.— Vol. 10.— P. 621–629.
9. Caminero J.A. A tuberculosis guide for specialist physicians // International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.— Paris, 2004.— 130 p.
10. Caminero J.A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis:

- evidence and controversies // Int. J. Tuberc. Lung. Dis.— 2006.— Vol. 10.— P. 829–837.
11. Falzon D., Gandhi N., Migliori G.B. et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes // Eur. Respir. J.— 2013.— Vol. 42.— P. 156–168.
 12. Falzon D., Jaramillo E., Schunemann H.J. et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update // Eur. Respir. J.— 2011.— Vol. 38.— P. 516–528.
 13. Hong Ch.Y. Discovery of gemifloxacin (Factive, LB20304a): a quinolone of a new generation // Farmaco.— 2001.— N 56.— P. 41–44.
 14. Johnson J.L., Hadad D.J., Boom W.H. et al. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung. Dis.— 2006.— Vol. 10.— P. 605–612.
 15. 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.
 16. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet.— 2012.— Vol. 380.— P. 2224–2260.
 17. Orenstein E.W., Basu S., Shah N.S. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // Lancet Infect. Dis.— 2009.— Vol. 9.— P. 153–161.
 18. 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.
 19. Rustomjee R., Lienhardt C., Kanyok T. et al. A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung. Dis.— 2008.— Vol. 12.— P. 128–138.
 20. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis— 2013 revision.— Geneva: Switzerland, 2013.
 21. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013.— Geneva: Switzerland, 2013.

А.В. Радыш

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Эффективность и переносимость гемифлоксацина и других фторхинолонов в режимах антимикобактериальной терапии больных с деструктивным туберкулезом легких со множественной резистентностью

Цель работы — исследовать и сравнить клиническую эффективность и переносимость гемифлоксацина в режимах антимикобактериальной терапии больных деструктивным туберкулезом легких со множественной резистентностью, в том числе с расширенной резистентностью.

Материалы и методы. В открытом проспективном рандомизированном исследовании обследовано и пролечено 138 больных деструктивным туберкулезом легких со множественной и расширенной резистентностью. Основная группа составила 65 больных, получавших стандартный режим с включением гемифлоксацина во время начальной фазы, а в фазе продолжения в основной группе гемифлоксацин заменяли на стандартный фторхинолон. Сравнительная группа составила 73 больных, получавших стандартный режим с включением других фторхинолонов. Оценку результатов лечения проводили на основании комплексного изучения клинико-рентгенологических и микробиологических показателей: частота и сроки исчезновения интоксикационного синдрома и других проявлений, прекращение микобактериовыделения, регрессии рентгенологических изменений в легких, состояния без изменений (бактериовыделение продолжается) и ухудшение (смерть).

Результаты и обсуждение. Включение гемифлоксацина или гатифлоксацина в режимы антимикобактериальной терапии (АМБТ) деструктивного туберкулеза легких со множественной резистентностью способствует увеличению эффективности лечения (исчезновение интоксикационного синдрома, клинических признаков и регрессии рентгенологических признаков деструктивного туберкулеза легких и прекращения бактериовыделения) в начальной фазе на 38 и 64 % соответственно (35 и 61 % при туберкулезе с расширенной резистентностью) по сравнению с режимами АМБТ с включением левофлоксацина или офлоксацина. На конец основного курса АМБТ показатель «излечения» достигается соответственно в 69 и 61% пациентов при использовании гемифлоксацина или гатифлоксацина против 38 и 27 % при использовании левофлоксацина или офлоксацина.

Выводы. Применение фторхинолонов последнего (IV) поколения (геми- или гатифлоксацина) в течение начальной фазы АМБТ при деструктивном туберкулезе легких со множественной резистентностью при отсутствии данных теста на медикаментозную устойчивость к противотуберкулезным препаратам II ряда позволяет существенно повысить клиническую эффективность лечения по

сравнению с фторхинолонами III и II поколения (левофлоксацином или офлоксацином), только в случаях туберкулеза с расширенной резистентностью, подтвержденного в дальнейшем.

Ключевые слова: туберкулез со множественной резистентностью, гемифлоксацин, фторхинолоны, антимикобактериальная терапия.

G.V. Radysh

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Efficacy and tolerance of gemifloxacin and other fluoroquinolones in the regimens of antimycobacterial therapy in patients with destructive pulmonary multidrug-resistant tuberculosis

Objective – to evaluate gemifloxacin clinical efficacy and tolerance in the regimens of antimycobacterial therapy in patients with destructive pulmonary MDR tuberculosis, including enhanced resistance.

Materials and methods. 138 patients with destructive pulmonary MDR tuberculosis were examined in an open, prospective, randomized study. General group comprised 65 patients who received standard treatment with the inclusion of gemifloxacin during the initial phase, and during the continuation phase of the study group gemifloxacin was replaced with the default fluoroquinolone. The comparison group comprised 73 patients who received standard treatment including standard fluoroquinolones. Evaluation of treatment results carried out on the basis of comprehensive study of clinical and radiographic and microbiological parameters: frequency and time of the disappearance of intoxication syndrome and other manifestations, smear conversion, regression of radiological changes in the lungs, the state unchanged (bacteriaexcretion continues) and deterioration (death).

Results and discussion. Inclusion of gemifloxacin or gatifloxacin into the regimen for MDR-TB increases the effectiveness of treatment (disappearance of intoxication syndrome, clinical signs and radiological signs of regression of destructive pulmonary tuberculosis and smear conversion) in the initial phase by 38 % and 64 % (35 % and 61 % at XDR-TB) in comparison with the regimens that include levofloxacin or ofloxacin. At the end of the main course of treatment indicator «cure» was achieved respectively in 69 % and 61 % cases using gemifloxacin or gatifloxacin in comparison to the 38 % and 27 % cases when using levofloxacin or ofloxacin.

Conclusions. The use of fluoroquinolones of the last (fourth) generation – gemifloxacin or gatifloxacin during the initial phase of the treatment of MDR-TB in the absence of data to the DST for the second-line drugs allows you to significantly improve the clinical efficacy of treatment compared with fluoroquinolones of the prior generations – levofloxacin or ofloxacin, only in cases of (later confirmed) TB with enhanced resistance.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, gemifloxacin, fluoroquinolones, antituberculosis treatment.

Контактна інформація:

Радиш Ганна Валентинівна, аспірант кафедри фізіотрії та пульмонології
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
E-mail: patiann911@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 9 серпня 2014 р.