

## Л. І. Гречаник

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЗАСТОСУВАННЯ МОКСИФЛОКСАЦИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

*ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»*

#### СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИМЕНЕНИЕ МОКСИФЛОКСАЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

**Л. И. Гречаник**

*Резюме*

Распространенность туберкулеза в Украине обуславливает актуальность проблемы повышения эффективности и сокращения сроков лечения больных. Разработка новых эффективных противотуберкулезных препаратов и схем лечения, способных существенно сократить сроки лечения при туберкулезе, является глобальной необходимостью. Среди последних поколений фторхинолонов моксифлоксацин считается наиболее перспективным препаратом для фтизиатрии. Ряд исследований указывает на то, что моксифлоксацин может назначаться для сокращения сроков лечения туберкулеза у больных с резистентностью к препаратам стандартной химиотерапии, однако окончательно это не доказано и требует дальнейших исследований. В новых комбинациях, что разрабатываются и исследуются в наше время, моксифлоксацин может занять ключевую позицию для сокращения сроков лечения как при чувствительных штаммах МБТ, так и в инновационных подходах к лечению туберкулеза.

**Ключевые слова:** лечение туберкулеза, химиотерапия, фторхинолоны, моксифлоксацин.

**Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 4, С. 64–69.**

*Гречаник Леонид Иванович*

*ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології*

*ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»*

*НВМКЦ «ГВКГ»*

*Ординатор клинки туберкулеза*

*10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680*

*Тел: 38 044 521-85-05, grechanik-leonid@ukr.net*

#### MODERN VIEW ON THE USE OF MOXIFLOXACIN IN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

**L. I. Grechanik**

*Abstract*

The prevalence of tuberculosis in Ukraine determines the need to increase efficiency and reduce the terms of treatment. The development of new effective anti-tuberculosis drugs and treatment regimens, being a global necessity, can significantly reduce the treatment time. Among the latest generation fluoroquinolones, moxifloxacin is considered the most promising for tuberculosis management. A number of studies shows that moxifloxacin can be administered for reduction of terms of treatment in patients with resistance to standard chemotherapy drugs. However finally it has not been approved: further research is needed. In recently offered combinations moxifloxacin may occupy a key position in terms of reducing the duration of treatment both in susceptible and difficult-to-treat cases of tuberculosis.

**Key words:** tuberculosis, chemotherapy, fluoroquinolones, moxifloxacin.

**Ukr. Pulmonol. J. 2016; 4:64–69.**

*Leonid I. Grechanik*

*National Institute of Phthisiology and pulmonology*

*named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine”;*

*NMMCC "GVKG"*

*The resident clinic tuberculosis*

*10, M. Amosova str., Kyiv, 03680,*

*Tel.: 38 044 521-85-05, grechanik-leonid@ukr.net*

Туберкульоз (ТБ) легень визначений експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) глобальною проблемою сучасності, через його епідемічну значущість, соціально-економічні збитки, ускладнений перебіг захворювання та його наслідки визнано проблемою всесвітньої небезпеки [1]. За даними експертів ВООЗ, у світі щорічно на ТБ захворюють 8–10 млн. чоловік, з них 4–5 млн. з бактеріовиділенням [4]. ТБ повертається до промислово розвинутих країн, де щорічно реєструються понад 400 тис. випадків, а помирає близько 3 млн. осіб [5, 6], з них майже 300 тис. дітей [3], причому в більш важкій, небезпечній для життя формі. На країни, що розвиваються, приходить 95 % летальних випадків ТБ [7].

З 1995 р. в Україні спостерігається епідемія ТБ, яка є однією з головних медико-соціальних проблем. ТБ в Україні є найпоширенішою інфекційною хворобою, яка спричинює найбільшу кількість летальних випадків від інфекційної патології [29, 30].

Поширеність хіміорезистентного ТБ в світі набула ледве керованого характеру, а деякими країнами навіть розглядається як загроза для національної безпеки [24]. Україна входить до 27 країн світу з високим тягарем ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС ТБ), в яких реєструється 85 % всіх випадків МЛС ТБ у світі [29]. В Україні частота первинної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препа-

ратів (ПТП) складає від 7,0 до 20,0 % у різних регіонах країни, а вторинна стійкість сягає 75,0 %. ТБ із мультирезистентністю спостерігається майже у 9,0 % хворих із вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) [25]. Лікарська стійкість МБТ — один з істотних чинників, що обмежують ефективність хіміотерапії, і є властивістю МБТ пристосовуватися до різних умов зовнішнього середовища, в т. ч. виробляти резистентність до ПТП [2].

Таким чином, сучасна епідемічна ситуація з ТБ характеризується наростанням лікарської стійкості збудника не тільки до препаратів основного і резервного ряду, але й появою штамів з МЛС до інших протитуберкульозних препаратів [24, 28].

Незважаючи на наявність перевірених схем етіотропної терапії, ефективність лікування хворих на ТБ в Україні є недостатньо високою [30], хоча в середньому в світі лікування є ефективним у 87 % вперше виявлених хворих з бактеріовиділенням [10]. В Україні питома вага ефективного лікування серед нових випадків ТБ становить 72,4 %, питома вага ефективного лікування серед нових випадків мультирезистентного ТБ — 38,4 % [8].

Стало очевидним, що стандартна хіміотерапія ТБ не здатна подолати ані медичні (лікарська стійкість МБТ, зниження репаративних можливостей організму людини, погана переносимість лікування), ані соціальні (відсутність мотивації до лікування і одужання, зниження соціальної відповідальності хворих) бар'єри [17].

Поширення ТБ в Україні дає підставу говорити про необхідність підвищення ефективності і скорочення тривалості лікування хворих [9]. Перспективним шляхом підвищення ефективності лікування туберкульозу є створення ПТП на основі хімічної модифікації відомих структур. Так, у 50–60-х рр. ХХ століття були синтезовані сполуки з класу тіосемікарбазонів (тибон, тіоацетазон), що володіють протитуберкульозною активністю, проте зараз не використовуються через низьку ефективність і високу токсичність [11]. В наш час розроблені нові сполуки похідних класу тіосемікарбазонів (перхлозон), що чинять виражену, чітку вибірково інгібуючу дію на життєздатність МБТ, володіють протитуберкульозним ефектом відносно як лікарсько-чутливих, так і лікарсько-стійких штамів МБТ. Доведений протективний і терапевтичний ефект перхлозона в умовах монотерапії, здатність активувати фагоцитарну функцію макрофагів і посилювати лікувальні властивості інших протитуберкульозних препаратів [12, 13].

Можливості підвищення ефективності лікування хворих на ТБ через вдосконалення існуючих ПТП і режимів етіотропної терапії не вичерпані: необхідна оптимізація їх використання і створення нових лікарських форм (включаючи комбіновані препарати) і аналогів, поєднання стандартної хіміотерапії з іншими методами лікування [15, 16]. Водночас, створення принципово нових ПТП — це тривалий та дуже вартісний процес, що обумовлено необхідністю проведення багатоетапної процедури доклінічних і клінічних досліджень [14].

### Об'єкт і методи аналізу

Проведено аналітичний огляд наукових публікацій застосування у фтизіатрії моксифлоксацину в комплексній терапії туберкульозу за останні 10 років.

Дослідження виконано з використанням пошукових систем Google scholar (<http://scholar.google.com.ua>), Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), наукових електронних бібліотек Dissercat (<http://www.dissercat.com>).

### Результати

Розробка нових ефективних ПТП та схем лікування, здатних суттєво скоротити терміни лікування при ТБ, є глобальною необхідністю. Більш короткі терміни лікування хворих на ТБ, з урахуванням щорічного збільшення виявлення випадків ТБ, резистентних до препаратів першої лінії, можуть сприяти значному зниженню ймовірності рецидиву захворювання, розвитку хіміорезистентності і смертності від туберкульозу [25].

Моксифлоксацин (8-метоксихінолон) є представником фторхінолонів IV покоління, які відрізняються широким спектром дії і високою активністю відносно як грампозитивної і грамнегативної аеробної мікрофлори, так і внутрішньоклітинних збудників (хламідій та мікоплазм) і анаеробів, а також щодо мікроорганізмів, резистентних до інших класів антибактеріальних препаратів [26]. Висока протианаеробна активність є однією з найважливіших особливостей моксифлоксацину. Він проявляє хороший або відмінний антимікробний ефект відносно більшості анаеробних бактерій (більше 97 % всіх видів анаеробів). Навіть в порівнянні з фторхінолонами свого покоління моксифлоксацин ефективніший проти анаеробів [27].

Моксифлоксацин проявляє активність відносно *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *intracellulareae*, *foruitum*, *kansasii*, при цьому його активність є вищою, ніж у інших фторхінолонів [30]. В наш час моксифлоксацин рекомендований до застосування ВОЗ і національними керівництва-

ми по ТБ в багатьох країнах світу як препарат другого ряду [24]. МІК моксифлоксацину для чутливих до ПТП *M. tuberculosis* дорівнює 0,25 мг/л, для монорезистентних штамів — 0,25 мг/л, для мультирезистентних — 0,5 мг/л [27].

Як і всі фторхінолони, моксифлоксацин діє бактерицидно завдяки блокуванню синтезу бактеріальної ДНК, інгібуючи ферменти класу топоізомераз — ДНК-гірази (топоізомеразу II) та топоізомеразу IV. Інгібування цих ферментів порушує процеси росту і ділення бактеріальної клітини, що призводить до її загибелі. Фторхінолони перших поколінь діють тільки на один фермент, в той час як другий не інгібується. Встановлено, що головною мішенню у грам позитивних мікроорганізмів є топоізомераза IV, а у грамнегативних патогенів — ДНК-гіраза. Моксифлоксацин впливає на обидва ферменти, внаслідок чого значно розширюється спектр дії препарату. Також одночасний вплив на два ферменти істотно знижує ймовірність появи резистентних штамів мікроорганізмів [25]. Так, при застосуванні моксифлоксацину ймовірність розвитку резистентності у грампозитивних мікроорганізмів нижче, ніж при застосуванні інших фторхінолонів [26].

В наш час моксифлоксацин дозволений для клінічного застосування у лікарських формах для внутрішнього прийому і парентерального введення (в 126 і 115 країнах, відповідно), що дозволяє використовувати препарат в режимі ступінчастої терапії, по широкому колу показань, включаючи позалікарняну пневмонію, загострення хронічного бронхіту, гострий бактеріальний риносинусит, запальні захворювання органів малого таза, ускладнені та неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин, ускладнені інтраабдомінальні інфекції [24]. Не встановлено суттєвих відмінностей між фармакокінетичними параметрами при пероральному і парентеральному введенні моксифлоксацину, що дозволяє використовувати моксифлоксацин в ступінчастій терапії з раннім переходом на внутрішній прийом засобу [27].

Серед останньої генерації фторхінолонів, моксифлоксацин вважається найбільш перспективним препаратом для фтизіатрії. Для антимікробної дії фторхінолонів характерний так званий ефект післядії, що лежить в основі затримки росту колоній культури МБТ, відмитой від препаратів. У дослідженні Дашиєвої Д. Г. порівнювальні препарати були взяті в бактерицидних концентраціях: ломефлоксацин — 2 мкг/мл; моксифлоксацин — 0,5 і 1,0 мкг/мл [30]. Ефект післядії моксифлоксацина, взятого в концентрації 0,5 мкг/мл, склав 33 дні; у концентрації 1 мкг/мл — росту колоній не спостерігалось протягом 40 діб. Ефект післядії ломефлоксацину при використанні його в концентрації 2 мкг/мл склав 28 днів. Ріст колоній МБТ в контрольних пробірках почався через 5 днів. Таким чином, за тривалістю ефекту післядії моксифлоксацин істотно перевершує ломефлоксацин. Також автором в результаті дослідження встановлено, що показники активності туберкульозного запалення на моделі полірезистентного (стійкість до ізоніазиду — 1 мкг/мл, рифампіцину — 25 мкг/мл, стрептоміцину — 50 мкг/мл) генералізованого ТБ у мишей, пролікованих моксифлоксацином в дозах 25, 50, 100, 200 мг/кг, значно відрізнялися від результатів лікування ломефлоксацином (в дозах 200 або 400 мг/кг). Для зниження показника ступеню ураженості легенів при лікуванні моксифлоксацином в дозах від 25 до 100 мг/кг був характерний дозозалежний ефект [29].

Дослідження R. Gosling та співавт. ставило за мету визначення бактерицидної активності моксифлоксацину порівняно з ізоніазидом та рифампіцином в терапії хворих на ТБ, що рані-

ше лікування не отримували [28]. Пацієнтам з активним ВДТБ, підтвердженим бактеріологічно, проводилася монотерапія моксифлоксацином (400 мг/добу), ізоніазидом (300 мг/добу) або рифампіцином (600 мг/добу). Бактерицидна активність оцінювалася часом, необхідним для елімінації 50 % життєздатних бактерій (ЧЕ50) і зниженням ступеню обсіменіння мокротиння в перші 2 доби терапії, що розцінювалося як рання бактерицидна активність (РБА). Середній ЧЕ50 для моксифлоксацину становив 0,88 днів і середня РБА — 0,53; для ізоніазиду середній ЧЕ50 був 0,46 днів, середня РБА — 0,77; для рифампіцину середній ЧЕ50 становив 0,71 дня і середня РБА — 0,28. Таким чином, при оцінці ефективності препаратів, згідно РБА, ізоніазид показав значно більш високу активність у порівнянні з рифампіцином, але не з моксифлоксацином. При оцінці ЧЕ50 ізоніазид був активнішим порівняно як з рифампіцином, так і з моксифлоксацином. Отже, найбільш ефективним препаратом виявився ізоніазид; моксифлоксацин не відрізнявся активністю від рифампіцину. Автори відзначали також більш високу РБА моксифлоксацину в порівнянні з ципрофлоксацином, офлоксацином і левофлоксацином. На думку авторів, необхідна подальша оцінка ефективності коротких курсів терапії туберкульозу моксифлоксацином, можливо в комбінації з ізоніазидом та рифампіцином [24].

Водночас, при дослідженні РБА моксифлоксацину Pletz M. W. та співавт. виявлена більш висока активність моксифлоксацину в порівнянні з ізоніазидом. Встановлено, що моксифлоксацин при прийомі в дозі 400 мг/добу забезпечує значно більш виражене зниження числа колонієутворюючих одиниць, що виділяються (по логарифмічній шкалі — 0,209 і 0,273, відповідно). Автори відмічають, що навіть на підставі даного дослідження з невеликою кількістю пацієнтів (9 — в групі ізоніазиду та 8 — в групі моксифлоксацину), моксифлоксацин може використовуватися як препарат II ряду при лікуванні ТБ, викликаного МЛС штамами *M. tuberculosis*, у зв'язку з відсутністю перехресної стійкості з іншими протитуберкульозними препаратами та кращою переносимістю. Лімітуючим фактором автори вважають відсутність даних про можливість комбінації моксифлоксацину з іншими ПТП [18]. На моделі ТБ у мишей Rosenthal I. M. та співавт. було доведено, що поєднання рифапентину, моксифлоксацину і піразинаміду більш ефективно, ніж стандартний режим (ізоніазид, рифампіцин і піразинамід), як при щоденному, так і при інтермітуючому (3 рази на тиждень) прийомі [22].

На моделі ТБ у мишей Nuermberger E. L. та співавт. доведено можливість досягти більш швидкого стерилізуючого ефекту при заміні в стандартному режимі хіміотерапії ізоніазиду на моксифлоксацин [20]. Rosenthal I. M. та співавт. доведено, що стерилізуючий ефект хіміотерапії зростає при збільшенні дози рифампіцину в поєднанні з моксифлоксацином [21], що послугувало авторам обґрунтуванням для пропозицій щодо заміни в інтенсивній фазі хіміотерапії ізоніазиду на моксифлоксацин [22], оскільки раніше Grosset J. та співавт. вже було доведено, що ізоніазид знижує стерилізуючу активність комбінації рифампіцину і піразинаміду на моделі ТБ у мишей [23].

Відомо, що фторхінолони як група антибактеріальних препаратів характеризуються високою біодоступністю, великим об'ємом розподілу, добрим проникненням у тканини і помірним зв'язуванням з білками плазми. При внутрішньому прийомі біодоступність моксифлоксацину наближається до 90 % [27]. При цьому створюються високі концентрації препарату в слизовій оболонці бронхів, альвеолярних макрофагах, легеневої

паренхімі, що перевищують концентрації в сироватці крові. Особливості фармакокінетики препарату дозволяють застосовувати його 1 раз на добу [25]. Максимальна концентрація препарату в сироватці крові (4,5 мкг/мл) досягається через 1,2 год., період напіввиведення перевищує 12 год. Моксифлоксацин на 50 % зв'язується з білками плазми, об'єм розподілу становить 2,7 л/кг. З сечею виводиться 20 % моксифлоксацину, незначна частина препарату метаболізується, решта виводиться позанирковими шляхами. На фоні ниркової недостатності відсутня необхідність коригувати дози моксифлоксацину [26].

Поширеність ТБ пов'язана не тільки з набуттям стійкості мікроорганізмів до лікарських речовин, але й з порушенням захисних механізмів макроорганізму внаслідок дії багатьох зовнішніх і внутрішніх факторів, вроджених або набутих імунodefіцитних станів. Також більшість протитуберкульозних препаратів, мають різного ступеню виражену імуносупресивну дію, що обмежує можливості організму в боротьбі з інфекцією [30].

За даними Черенько С. О. та співавт., застосування удосконаленого режиму хіміотерапії з введенням моксифлоксацину замість етамбутолу в режим лікування у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ з виразним імунodefіцитом дає змогу підвищити частоту припинення бактеріовиділення при завершенні інтенсивної фази хіміотерапії на 37,5 %, знизити частоту побічних реакцій від поєднання протитуберкульозної та антиретровірусної терапії на 46,6 %, перш за все за рахунок зменшення кількості протитуберкульозних препаратів у режимі інтенсивної і підтримувальної фаз хіміотерапії та скорочення їх тривалості; призначити антиретровірусну терапію більшій кількості пацієнтів з виразним імунodefіцитом після завершення інтенсивної терапії та зменшити частоту і тяжкість синдрому відновлення функції імунної системи [28]. В іншій роботі авторів [29], включення моксифлоксацину замість піразинаміду в режим хіміотерапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та/або С дозволяє досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії на 40,5 %, зниження частоти побічних реакцій в 2,2 рази [25].

Формування протективного імунітету при ТБ більшість авторів пов'язують з відповіддю Т-хелперів 1 типу (Th1), що продукують інтерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) та інтерлейкін-2 (IL-2), а низьку опірність до *M. tuberculosis* з активністю Т-хелперів 2 типу (Th2), які секретиують IL-4, IL-10 [54, 55, 56]. Також у літературі представлено дані про прямий вплив препаратів групи фторхінолонів на продукцію мононуклеарними лейкоцитами переважно прозапальних цитокінів [26, 27]. Choi J. H. та співавт. продемонстрували, що моксифлоксацин пригнічує продукцію моноцитами IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 і transforming growth factor  $\alpha$  (TGf $\alpha$ ), разом з тим моксифлоксацин збільшував секрецію IL-2, IFN- $\gamma$  та IL-4 [26]. Водночас, Williams A. C. та співавт. встановлено, що моксифлоксацин здатний дозалежно зменшувати продукцію IFN- $\gamma$  та IL-4 [25].

Бойко А. В. та Єременчук І. В. проаналізовано ефективність лікування 32 хворих з мультирезистентним ВДТБ [19]. Хворим в інтенсивну фазу лікування призначали ін'єкційні форми фторхінолонів (внутрішньовенно, повільно, протягом 60 хв.). Першу групу склали хворі, яким в схему лікування призначали левофлоксацин (внутрішньовенно по 1000 мг на добу протягом 1 міс., а потім по 1000 мг перорально протягом 7 міс.), другу — моксифлоксацин (внутрішньовенно по 400 мг на добу протягом 1 міс. і перорально по 400 мг протягом 7 міс.), третю

— гатіфлоксацин (внутрішньовенно по 400 мг на добу протягом 1 міс. і перорально по 400 мг протягом 7 міс.). Ін'єкційна форма левофлоксацину застосовувалася у 40,4 % пацієнтів, моксифлоксацину — у 8,8 % хворих, гатіфлоксацину — у 7 %. В динаміці лікування (через 1 міс.) з призначенням моксифлоксацину спостерігалось стале припинення бактеріовиділення у 62,7 % пацієнтів, гатіфлоксацину — у 59,1 %, левофлоксацину — у 37,3 %. Нормалізація показників загального аналізу крові через 1 міс. в 1, 2 і 3 групах становило 34,8 %, 36,8 % і 37,9 % випадків, відповідно. Відсутність основних клінічних проявів відмічено в 52,2 %, 59,2 % і 57,9 % випадків, відповідно. При порівнянні фторхінолонів IV покоління моксифлоксацину і гатіфлоксацину, різниця ефективності лікування була незначною (62,7 % і 59,1 %), проте гатіфлоксацин поступався моксифлоксацину проявами побічних реакцій у вигляді флебітів (5,7 % випадків), артралгій (8,1 %) і фотосенсибілізації (86,0 %). Авторами зроблений висновок, що зручність використання, безпека, добра переносимість фторхінолонів в схемах лікування забезпечує високу комплаєнтність пацієнтів, 100 % контроль терапії, особливо в перший місяць лікування [19].

Як відомо, проблема лікування ТБ багато в чому пов'язана з поширенням антибактеріальної резистентності. Резистентність до фторхінолонів у хворих, які раніше не лікувались препаратами цієї групи, становить від 5 до 12,8 % [29, 30]. Huang X. R. та співавт. виявили резистентність до офлоксацину у 8 % хворих, які раніше не лікувались фторхінолонами, і у 54 % хворих, які в анамнезі мали епізоди лікування із застосуванням фторхінолонів. Ефективність комплексного лікування із застосуванням фторхінолонів в групі хворих з чутливістю МБТ до фторхінолонів становила 82 %, в групі з резистентними до фторхінолонів МБТ — 42 % [24].

Фторхінолони відіграють важливу роль у лікуванні інфекцій, викликаних множинно-стійкими штамми мікобактерій (розширена резистентність). Фенотип множинної стійкості визначають як стійкість до рифампіцину та ізоніазиду. Однак широке застосування ранніх фторхінолонів призвело до появи обширно-стійких (extensively drug-resistant) штамів, що характеризуються стійкістю не тільки до рифампіцину й ізоніазиду, але також до фторхінолонів і одного з ін'єкційних препаратів (капреоміцину, канаміцину та амікацину). ТБ із розширеною резистентністю зареєстрований в 55 регіонах світу. Частота його серед хворих на МЛС ТБ у світі в середньому становить 6,6 %, в Східній Європі — 13,6 % [29, 30].

Штами мікобактерій, стійкі до традиційних фторхінолонів, насамперед, до офлоксацину, демонструють підвищені МІК і до моксифлоксацину, проте у ряді випадків вони залишаються в межах клінічної чутливості [28, 29]. Цей факт послужив обґрунтуванням для рекомендації використання моксифлоксацину в схемах комбінованого лікування при виявленні стійкості до офлоксацину [30].

Достовірно вищий клінічний ефект моксифлоксацину порівняно з левофлоксацином у складі комплексних режимів хіміотерапії Черенько, С. О. та співавт. виявили лише у хворих з розширеною резистентністю МБТ до ПТП: за 6 місяців інтенсивної фази хіміотерапії припинення бактеріовиділення досягли у 63,0 % vs 25,0 % хворих, а вартість/ефективність режимів хіміотерапії на основі моксифлоксацину, порівняно з левофлоксацином була у 2,3 рази нижчою. Авторами зроблений висновок, що хворим на ТБ з розширеною резистентністю МБТ доцільно застосовувати у режимах хіміотерапії моксифлоксацин через

його клінічну та економічну перевагу над левофлоксацином і недоцільно призначати хворим на МР ТБ з офлоксацин-чутливими штамми МБТ через відсутність переваг над левофлоксацином [28].

В дослідженні Conde M. B. та співавт. за участю 170 хворих з ВДТБ КУМ+, включення в I стандартний режим хіміотерапії моксифлоксацину (400 мг/добу) замість етамбутолу (15–20 мг/кг маси тіла) призвело до більш частого припинення бактеріовиділення. Результати культуральних і бактеріологічних тестів показали, що до 8 тижня лікування показник абаціювання становив 79,7 % пацієнтів у групі моксифлоксацину vs 62,5 % хворих в групі етамбутолу. Протягом всього періоду лікування у групі моксифлоксацину санація мокроти відбувалася швидше вже з першого тижня (13 vs 3 %). На основі отриманих результатів автори дійшли до висновку, що використання моксифлоксацину може скоротити на кілька місяців тривалість лікування ТБ і позитивно вплинути на результатах лікування хворих із збудником, стійким до препаратів першого ряду [26].

Заміна ізоніазиду на моксифлоксацин в I стандартному режимі хіміотерапії досліджена Dorman S. E. та співавт. в міжнародному мультицентровому клінічному дослідженні, що включало 433 вперше виявлених хворих на ТБ з КУМ+. Не було відмічено достовірних відмінностей в частоті припинення бактеріовиділення по посіву мокроти до кінця 8 тижня лікування (60,4 % хворих, що отримували моксифлоксацин и 54,9 % в групі порівняння) [24].

З початку клінічного застосування моксифлоксацин призначався 176 млн хворих на ТБ. Така популярність моксифлоксацину обумовлена не тільки доведеними клінічними перевагами або ефективністю, але й привабливим профілем безпеки [28].

Моксифлоксацин зазвичай добре переноситься, йому в меншому ступеню, ніж для ранніх фторхінолонів, властиві гепато- і фототоксичність, подовження інтервалу QT. При використанні моксифлоксацину не описано жодного випадку артриту або тендиніту [29, 30]. Профіль безпеки моксифлоксацину характеризують, зокрема, узагальнені результати деяких клінічних досліджень, в ході яких сумарно 6270 хворих отримували моксифлоксацин, а 5961 хворий — порівнювані антибіотики (амоксцилін, амоксицилін/клавуланат, цефуросксим аксетил, цефалексин, цефіксим, кларитроміцин, азитроміцин, тровафлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол). Відмінностей у частоті виявлених небажаних явищ не встановлено [27, 28].

Пероральний і внутрішньовенний моксифлоксацин мають подібні фармакокінетичні профілі в разі призначення по 400 мг раз на добу, тому закономірно, що профілі безпечності перорального та парентерального введення моксифлоксацину також подібні і перебувають у межах середніх показників препаратів групи фторхінолонів [30].

В огляді Gillespie S. H. підсумовано результати 15 років дослідження застосування моксифлоксацину для лікування ТБ [27]. Отримані дані демонструють, що моксифлоксацин надзвичайно активний засіб проти МБТ. Ряд досліджень свідчать, що моксифлоксацин може призначатися для скорочення строків лікування ТБ в осіб з резистентністю до препаратів стандартної хіміотерапії, проте остаточно це не доведено і потребує подальших досліджень. Моксифлоксацин відіграє важливу роль у лікуванні хворих з мультирезистентним ТБ і пацієнтів, які не можуть дотримуватися стандартного режиму через виникнення побічних реакцій або незручність застосування. В нових комбінаціях,

що розробляються і досліджуються в наш час, моксифлоксацин, як вважають автори, зможе зайняти ключову позицію для скорочення строку лікуванні при чутливих штаммах МБТ, так і в інноваційних підходах для лікування мультирезистентного ТБ, в тому числі при оральному призначенні [27].

### Висновки

Таким чином, структурні та фармакодинамічні особливості моксифлоксацину — представника IV покоління фторхінолонів — дозволяють розглядати його як препарат, що найбільш повно відповідає вимогам оптимального антибіотика в терапії широкого спектру інфекційних захворювань, викликаних грам-позитивними, грамнегативними і анаеробними патогенами, в

тому числі стійкими до інших класів сучасних антибактеріальних препаратів. Моксифлоксацин в наш час розглядається як найбільш перспективний протитуберкульозний агент, здатний суттєво підвищити ефективність лікування ТБ. Водночас, питання обґрунтування показань до застосування моксифлоксацину в складі комплексної антимікобактеріальної терапії, оптимальних режимів протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень остаточно не визначені, що потребує подальшого поглибленого дослідження. Тому необхідно продовжувати дослідження з визначення ефективності застосування моксифлоксацину у хворих на ВДТБ та обґрунтувати доцільність його застосування.

### ЛІТЕРАТУРА

- Global tuberculosis control :WHO report 2011 [Text]. — Geneva : WHO, 2011. — 246 p.
- Борзенко, А. С. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких, как причина стойкой утраты трудоспособности [Текст] / А. С. Борзенко, А. А. Калуженина, С. Г. Гагарина // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2008. — № 1. — С. 34–35.
- The burden of tuberculosis disease in children — Authors' reply [Text] / H. P. Jenkins [et al.] // Lancet. — 2014. — Vol. 384, № 9951. — P. 1343–1344.
- Watts, G. WHO annual report finds world at a crossroad on tuberculosis [Text] / G. Watts // BMJ. — 2012. — Vol. 345. — Art. № e7051.
- The return of tuberculosis [Text] / G. Fätkenheuer [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 34, № 2. — P. 139–146.
- Ajagbe, O. B. Survival analysis of adult tuberculosis disease [Text] / O. B. Ajagbe, Z. Kabir, T. O'Connor // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, № 11. — Art. No e112838.
- Systematic review and metanalysis on community based interventions in tuberculosis care in developing countries [Text] / B. M. Musa, Z. Iliyasa, S. M. Yusuf, A. E. Uloko // Niger. J. Med. — 2014. — Vol. 23, № 2. — P. 103–117.
- Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2012 рік [Текст] / за ред. П. В. Богатирьової. — Київ : [б. в.], 2013. — 464 с.
- Фрайт, В. М. Новый способ эффективного лечения туберкулеза легень і профилактики легеневого сердца [Текст] / В. М. Фрайт // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. — 2007. — № 3. — С. 5–14.
- Шелкова, Е. С. Туберкулез вчера, сегодня, завтра [Текст] / Е. С. Шелкова, В. В. Романенко // Медицинский алфавит. — 2015. — № 6. — С. 34–42.
- Rationalization of physicochemical characters of oxazolyl thiosemicarbazone analogs towards multi-drug resistant tuberculosis: a QSAR approach [Text] / R. A. Gupta, A. K. Gupta, L. K. Soni, S. G. Kaskhedikar // Eur. J. Med. Chem. — 2007. — Vol. 42, N 8. — P. 1109–1116.
- Чернохаева, И. В. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиюреидоиминотетилпиридина (перхлорон) [Текст] / И. В. Чернохаева, М. В. Павлова, А. А. Старшинова // Практическая медицина. — 2015. — № 3. — С. 81–85.
- Перспективы использования новых соединений класса тиосемикарбазонов с целью создания лекарственных препаратов, обладающих противотуберкулезной активностью [Текст] / Г. Н. Можожина [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2014. — № 3. — С. 49–52.
- O'Brien, R. J. The need for new drugs against tuberculosis. Obstacles, opportunities, and next steps [Text] / R. J. O'Brien, P. P. Nunn // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163, № 5. — P. 1055–1058.
- Ginsberg, A. M. Drugs in development for tuberculosis [Text] / A. M. Ginsberg // Drugs. — 2010. — Vol. 70, № 17. — P. 2201–2214.
- Ginsberg, A. M. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead [Text] / A. M. Ginsberg // Tuberculosis. — 2010. — Vol. 90, № 3. — P. 162–167.
- Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз та чинники, які погіршують її в сучасних умовах [Текст] / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, Л. В. Ареф'єва // Український пульмонологічний журнал. — 2008. — № 2. — С. 55–59.
- Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study [Text] / M. W. Pletz [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 3. — P. 780–782.
- Бойко, А. В. Эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулезом с использованием разных поколений фторхинолонов [Текст] / А. В. Бойко, И. В. Еременчук // Медицина завтрашнего дня : материалы 13 региональной научно-практической конференции. — Чита, 2014. — Ч. 1. — С. 134.
- Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis [Text] / E. L. Nuernberger [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 169, № 3. — P. 421–426.
- Daily dosing of rifapentine cures tuberculosis in three months or less in the murine model [Text] / I. M. Rosenthal [et al.] // PLoS Med. — 2007. — Vol. 4, № 12. — Art. No e344.
- Isoniazid or moxifloxacin in rifapentine-based regimens for experimental tuberculosis? [Text] / I. M. Rosenthal [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 178, № 9. — P. 989–993.
- Antagonism between isoniazid and the combination pyrazinamide-rifampin against tuberculosis infection in mice [Text] / J. Grosset, C. Truffot-Pernot, C. Lacroix, B. Ji // Antimicrob. Agents Chemother. — 1992. — Vol. 36, № 3. — P. 548–451.
- Moxifloxacin plus standard first-line therapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: A meta-analysis [Text] / Z. Chen [et al.] // Tuberculosis. — 2015. — Vol. 95, № 4. — P. 490–496.

### REFERENCES

- Global tuberculosis control :WHO report 2011. Geneva : WHO. 2011;246 p.
- Borzenko AS, Kaluzhenina AA, Gagarina SG. *Lekaestvenno-ustoychivyy tuberkulez legkikh, kak prichina stoykoy utraty trudospobnosti* (Drugresistant tuberculosis as a cause of persistent incapacity). *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2008;No 1:34–35.
- Jenkins HP, et al. The burden of tuberculosis disease in children — Authors' reply. *Lancet*. 2014;384(9951):1343–1344.
- Watts G. WHO annual report finds world at a crossroad on tuberculosis. *BMJ*. 2012;345:e7051.
- Fätkenheuer G, et al. The return of tuberculosis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 1999;34(2):139–146.
- Ajagbe OB, Kabir Z, O'Connor T. Survival analysis of adult tuberculosis disease. *PLoS One*. 2014;9(11):e112838.
- Musa BM, Iliyasa Z, Yusuf SM, Uloko AE. Systematic review and metanalysis on community based interventions in tuberculosis care in developing countries. *Niger. J. Med*. 2014;23(2):103–117.
- Bogatyrova RV. *Shchorichna dopovid pro stan zdorovya naselennya, sanitarno-epidemichnu sytuatsiyu ta rezultaty diyalnosti systemy okhorony zdorovya Ukrainy. 2012 rik*. (Annual report on the state of health, sanitary and epidemiological situation and the results of the health system in Ukraine. 2012). Kyiv. 2013;464 p.
- Frayt VM. *Novyy spobis efektyvnogo likuvannya tuberkulozu legen i profilaktyky legenevogo sertsya* (A new way to effective treatment and prevention of pulmonary tuberculosis and pulmonary heart). *Aktualni problemy medytyny, farmatsiyi ta biologiyi*. 2007;No 3:5–14.
- Shelkova YeS, Romanenko VV. *Tuberkulez vchera, segodnya, zavtra* (Tuberculosis yesterday, today, tomorrow). *Meditsinskiy alfavit*. 2015;No 6:34–42.
- Gupta RA, Gupta AK, Soni LK, Kaskhedikar SG. Rationalization of physicochemical characters of oxazolyl thiosemicarbazone analogs towards multi-drug resistant tuberculosis: a QSAR approach. *Eur. J. Med. Chem*. 2007;42(8):1109–1116.
- Chernokhayeva IV, Pavlova MV, Starshinova AA. *Effektivnost terapii tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu vobuditelya s primeneniyem tioureidoiminometilpiridiniya (perkhlozon)* (The effectiveness of treatment of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant pathogen using tioureidoiminometilpiridiniya (perhlozon)). *Prakticheskaya meditsina*. 2015;No 3:81–85.
- Mozhokina GN, et al. *Perspektivy ispolzovaniya novykh soyedneniy klassa tiosemikarbazonov s tselyu sozdaniya lekarstvennykh preparatov, obladayushchikh protivotuberkuleznoy aktivnostyu* (Prospects for the use of new thiosemicarbazones class of compounds in order to create drugs which have anti TB activity). *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;No 3:49–52.
- O'Brien RJ, Nunn PP. The need for new drugs against tuberculosis. Obstacles, opportunities, and next steps. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001;163(5):1055–1058.
- Ginsberg AM. Drugs in development for tuberculosis. *Drugs*. 2010;70(17):2201–2214.
- Ginsberg AM. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead. *Tuberculosis*. 2010;90(3):162–167.
- Melnyk VM, Novozhylova IO, Matushevych VG, Arefyeva LV. *Effektivnist likuvannya khvorykh na vperше diagnostovany tuberkuloz ta chynnyky, yakі pogirshuyut yiyi v suchasnykh umovakh* (The effectiveness of treatment was first diagnosed with tuberculosis and factors that degrade it in modern terms). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2008;No 2:55–59.
- Pletz MW, et al. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2004;48(3):780–782.
- Boyko AV, Yeremenchuk IV. *Effektivnost lecheniya bolnykh multirezistentnym tuberkulezom s ispolzovaniyem raznykh pokoleniy ftorkhinolonov* (The effectiveness of treatment of patients with MDR TB with different generations of fluoroquinolones). *Meditsina zavtrashnego dnya: materialy 13 regionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. 2014;1:134.
- Nuernberger EL, et al. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004;169(3):421–426.
- Rosenthal IM, et al. Daily dosing of rifapentine cures tuberculosis in three months or less in the murine model. *PLoS Med*. 2007;4(12):e344.
- Rosenthal IM, et al. Isoniazid or moxifloxacin in rifapentine-based regimens for experimental tuberculosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008;178(9):989–993.
- Grosset J, Truffot-Pernot C, Lacroix C, Ji B. Antagonism between isoniazid and the combination pyrazinamide-rifampin against tuberculosis infection in mice. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1992;36(3):548–451.
- Chen Z, et al. Moxifloxacin plus standard first-line therapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: A meta-analysis. *Tuberculosis*. 2015;95(4):490–496.
- Cherchenko SO, et al. *Zastosuvannya moksifloksatsiny dlya likuvannya khvorykh z novymy vyypadkamy ko-infektsiyi tuberkuloz/VIL* (The use of moxifloxacin for the treatment of patients with

25. Застосування моксифлоксацину для лікування хворих з новими випадками коінфекції туберкульоз/ВІЛ [Текст] / С. О. Черенько [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2013. — № 4. — С. 24–30.
26. Черенько, С. О. Застосування моксифлоксацину при лікуванні хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/віл і супутнім вірусним гепатитом В та/або С [Текст] / С. О. Черенько, Л. Я. Манів, М. В. Погребна // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — Київ : [б. в.], 2014. — Вип. 23, кн. 4. — С. 62–67.
27. Gillespie, S. H. The role of moxifloxacin in tuberculosis therapy [Text] / S. H. Gillespie // Eur. Respir. Rev. — 2016. — Vol. 25, № 139. — P. 19–28.
28. Порівняльна оцінка клінічної ефективності, переносимості та вартості-ефективності Левофлоксацину та Моксифлоксацину у комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / С. О. Черенько [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. — 2012. — № 4. — С. 18–24.
29. Кужко, М. М. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування [Текст] / М. М. Кужко, Н. М. Гультчук, М. І. Линник // Український пульмонологічний журнал. — 2014. — № 3. — С. 12–16.
30. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні: аналіз офіційної звітності [Текст] / В. М. Мельник [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. — 2014. — № 2. — С. 36–39.
- new cases of TB coinfection/HIV). *Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. 2013; No 4:24–30.
26. Cherenko SO, Maniv LYa, Pogrebna MV. *Zastosuvannya moksifloksatsinu dlya likuvannya khvorykh z novymy vypadkamy ko-infektsiyi tuberkuloz/VIL i sputnim virusnym gepatytom B ta/abo C* (The use of moxifloxacin in the treatment of patients with new cases of coinfection of TB/HIV and concomitant hepatitis B and/or C). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitynykiv NMAPO im. P.L. Shupyka*. 2014;23(4): 62–67.
27. Gillespie SH. The role of moxifloxacin in tuberculosis therapy. *Eur. Respir. Rev.* 2016;25(139): 19–28.
28. Cherenko SO, et al. *Porivnyalna otsinka klinichnoyi efektyvnosti, perenosymosti ta vartosti-effektyvnosti Levofloksatsynu ta Moksifloksatsynu u kompleksnomu likuvanni khvorykh na multyrezystentnyy tyberkuloz legen* (Comparative evaluation of clinical efficacy, tolerability and cost-effectiveness of moxifloxacin and levofloxacin in the treatment of patients with MDR tuberculosis). *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*. 2012;No 4:18–24.
29. Kuzhko MM, Gulchuk NM, Lynnyk MI. *Khimiorezistentnyy tuberkuloz: perspektyvy poperedzhennya ta likuvannya* (Drugresistant tuberculosis: prospects for prevention and treatment). *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*. 2014;No 3:12–16.
30. Melnyk VM, et al. *Efektivnist likuvannya khvorykh na multyrezystentnyy tuberkuloz v Ukraini: analiz ofitsiyanoi zvitnosti* (The effectiveness of treatment of MDR TB in Ukraine: analysis of official statements). *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*. 2014;No 2:36–39.