

**Відомості про авторів:**

**Сухан Вікторія Семенівна** – к.мед.н., доцент кафедри пульмонології, фтизіатрії та фізіотерапії УжНУ. Адреса: Закарпатська обл., м. Ужгород, пл. Народна, 3, тел.: (03122) 3-33-41.

**Блага Ольга Сергіївна** – ст. викладач кафедри пульмонології, фтизіатрії та фізіотерапії УжНУ, магістр медицини. Адреса: Закарпатська обл., м. Ужгород, пл. Народна, 3, тел.: (03122) 3-33-41.

УДК 616.24-002.5-085.2/3:578.828.6

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

*С.О. Черенько, Л.Я. Манів, М.В. Погребна*

**ЗАСТОСУВАННЯ МОКСИФЛОКСАЦИНУ ПРИ  
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ  
КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ І СУПУТНІМ  
ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В ТА /АБО С**

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

**Мета.** Вивчення ефективності та переносимості удосконаленого режиму хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину замість піразинаміду при лікуванні хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ з супутнім вірусним гепатитом В та/або С.

**Матеріали та методи.** Контрольоване рандомізоване проспективне дослідження включало 60 хворих на легеневу форму ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із позитивним мазком мокротиння з новими випадками туберкульозу та супутнім вірусним гепатитом В та/або С. Рандомізовано методом випадкових чисел хворі були розподілені на групи порівняння по 30 осіб. У хворих основної групи застосовували удосконалений режим хіміотерапії, який включав у інтенсивну фазу моксифлоксацин – 2HRZMfx4HR, у хворих групи порівняння – стандартний режим хіміотерапії для 1 категорії – 2HREZ4HR. Хворі в групах порівняння не відрізнялись за формою захворювання і ступенем імунодефіциту. В усіх хворих був виразний імунодефіцит з кількістю CD4 лімфоцитів < 200 клітин/мкл.

**Результати.** Ефективність лікування після завершення інтенсивної фази хіміотерапії у хворих основної групи була достовірно вищою за частотою припинення бактеріовиділення – 83,3 % проти 50,0 % ( $p < 0,05$ ), зникненням клінічних симптомів і розсмоктуванням інфільтративних змін в легенях – 90,0 % проти 60,0 ( $p < 0,05$ ), ніж при стандартному лікуванні за 1 клінічною категорією. Частота визначення побічних реакцій від протитуберкульозних була вірогідно нижчою – 23,3 % проти 53,3 % ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Включення моксифлоксацину замість піразинаміду в режим хіміотерапії для 1 категорії 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.

**Ключові слова:** нові випадки, ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, вірусний гепатит В та/або С, лікування, моксифлоксацин.

**ВСТУП**

Одним із важливих чинників неефективності хіміотерапії у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ є побічні реакції на протитуберкульозні препарати

та антиретровірусні препарати, частота яких суттєво збільшується у хворих з вірусними гепатитами В і С [1, 6]. Більшість протитуберкульозних препаратів І ряду мають гепатотоксичну дію (ізоніазид, рифампіцин та піразинамід) і водночас вони є найефективнішими протитуберкульозними препаратами, які забезпечують бактерициду дію у відношенні МБТ. Тому виключення цих препаратів, або одного з них, з режиму хіміотерапії через тяжкі гепатотоксичні реакції – це велика втрата для ефективного лікування. Заміна цих препаратів на негепатотоксичний режим (етамбутол + стрептоміцин) призводить до подовження основного курсу хіміотерапії в 3 рази (до 18 місяців), що негативно впливає на прихильність до лікування та в багатьох випадках не забезпечує виліковування [9].

Серед протитуберкульозних препаратів І ряду найбільшу кількість побічних реакцій спостерігали у ВІЛ-інфікованих від піразинаміду та рифампіцину за досвідом проведення хіміопрофілактики туберкульозу в цих осіб [2, 8]. До гепатотоксичних реакцій схильні хворі на туберкульоз, які мають вірусні гепатити В та С [6]. У зв'язку з цим є доцільним профілактика розвитку гепатотоксичних реакцій в осіб з високим ризиком гепатотоксичних реакцій. Можна виділити 2 шляхи профілактики тяжких побічних реакцій: виключення з режиму хіміотерапії препаратів, які викликають тяжкі гепатотоксичні реакції (піразинаміду, рифампіцину) [3]. Перспективним у відношенні підвищення ефективності та переносимості протитуберкульозної хіміотерапії є включення в режими хіміотерапії замість піразинаміду фторхінолонів III-IV генерації, які мають високу бактерицидну активність у відношенні МБТ і не мають гепатотоксичної дії [5, 7].

**Мета дослідження:** вивчення ефективності удосконаленого режиму хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину замість піразинаміду при лікуванні хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ з супутнім вірусним гепатитом В та/або С.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ефективність удосконаленого режиму хіміотерапії було вивчено у контрольованому рандомізованому проспективному дослідженні, яке включало 60 хворих на легеневу форму ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із позитивним мазком мокротиння з новими випадками туберкульозу з супутнім вірусним гепатитом В та/або С. Рандомізовано методом випадкових чисел хворі були розподілені на групи порівняння по 30 осіб. У хворих основної групи застосовували удосконалений режим хіміотерапії, який включав у інтенсивну фазу моксифлоксацин замість піразинаміду – 2 місяці ізоніазид 0,3 г + рифампіцин 0,6 г + моксифлоксацин 0,4 г + етамбутол 1,2, потім ізоніазид 0,3 г + рифампіцин 0,6 г 4 міс (2HRMfxE4HR), у хворих групи порівняння – стандартний режим хіміотерапії для 1 категорії з піразинамідом 1,5 г (Z)– 2HRZE4HR.

Хворі в групах порівняння не відрізнялись за статтю. В усіх групах значно переважали чоловіки – відповідно 70,0 % і 63,3 % ( $p > 0,05$ ). Середній вік хворих становив відповідно  $(32,4 \pm 2,3)$  років і  $(33,6 \pm 1,5)$  років ( $p > 0,05$ ), переважали особи молодого віку від 18 до 40 років. За характером туберкульозного процесу також не було міжгрупової відмінності – з однаковою частотою визначали деструктивний процес (відповідно у 46,7 % та у 50,0 %), однаково переважала інфільтративна форма (відповідно у 60,0 % і 53,3 % хворих), у решти пацієнтів була дисемінована форма туберкульозу,  $p > 0,05$ . В усіх хворих був виразний імунodefіцит з кількістю CD4 лімфоцитів  $< 200$  клітин/мкл.

## ФТИЗИАТРИЯ І ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Всі результати представляли у вигляді  $n$  - кількості обстежених хворих у групі, середньоарифметичного значення ( $M$ ), помилки середньоарифметичного значення ( $m$ ). Для оцінки статистично значимої різниці між середніми значеннями показників у вибірках використовувався критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами ( $p$ ) рівні/менші 0,05. Робота виконана за кошти державного бюджету.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ефективність та переносимість лікування за основним показниками представлена у табл.

Таблиця

**Ефективність та переносимість лікування у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та/або С після 2-х місяців інтенсивної фази**

Показники ефективності та переносимості лікування	Кількість хворих			
	I група (n = 30)		II група (n = 30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Припинення бактеріовиділення	25	83,3*	15	50,0
Зникнення клінічних симптомів хвороби	27	90,0*	18	60,0
Розсмоктування інфільтративних змін в легенях	27	90,0*	18	60,0
Померли	0	0,0	4	13,3*
Гепатотоксичні побічні реакції від протитуберкульозних препаратів	7	23,3*	16	53,3
Тяжкі гепатотоксичні побічні реакції, які призвели до відміни ХТ	0	0,0	9	30,0*

Примітка: \* - міжгрупове значення показника достовірно відрізняється,  $p < 0,05$ .

Як свідчать дані таблиці, у хворих основної групи ефективність лікування за частотою припинення бактеріовиділення, зникнення клінічних симптомів захворювання, розсмоктування інфільтративних змін в легенях достовірно вища, а частота визначення побічних реакцій від протитуберкульозних, у тому числі тяжких гепатотоксичних, які вимагали відміни хіміотерапії, достовірно нижча ( $p < 0,05$ ). Не було жодного летального випадку. Підвищення ефективності лікування відбулось за рахунок безперервної протитуберкульозної хіміотерапії і відсутності випадків відміни хіміотерапії через тяжкі гепатотоксичні побічні реакції.

Таким чином, обґрунтуванням щодо застосування у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В і С в режимі хіміотерапії замість найбільш гепатотоксичного препарату піразинаміду

в інтенсивну фазу моксифлоксацину є: підвищення ефективності лікування таких хворих та більш низька частота виникнення побічних реакцій у тому числі тяжкими проявами, які вимагають відміни протитуберкульозної хіміотерапії.

### **ВИСНОВКИ**

Застосування удосконаленого режиму хіміотерапії із включенням моксифлоксацину замість етамбутолу в режим лікування для 1 категорії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та/або С дозволяє досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення на момент завершення основного курсу хіміотерапії і частоти та повного розсмоктування інфільтративних змін в легенях на 40,0 %, за рахунок забезпечення високої бактерицидної дії режиму хіміотерапії шляхом включення моксифлоксацину та кращої переносимості з достовірно меншою кількістю випадків відміни протитуберкульозних препаратів через їх гепатотоксичну дію.

**Перспектива подальшого розвитку наукових досліджень.** Вивчити ефективність та переносимість іншого препарату з групи фторхінолонів – левофлоксацину.

### **Література**

1. Петренко, В. І. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульоз, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С / В. І. Петренко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4 (11). – С. 5–11.
2. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus / J. R. Ungo [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 157. – P. 1871–1876.
3. An Up dated Systematic Review and Meta-analysis on the Treatment of Active Tuberculosis in Patients With HIV Infection / F. A. Khan [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2012. – Vol. 55, № 8. – P. 45.
4. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection, 2011 [Electronic resource] // [http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/TB/hiv\\_954\\_online\\_final.pdf](http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/TB/hiv_954_online_final.pdf)
5. Di Perria G. Moxifloxacin for the treatment of HIV-associated tuberculosis in patients with contraindications or in tolerance to rifamycins: casereport / G. DiPerria // *J. Infect.* – 2008. – Vol. 57, № 1 – P. 78–81.
6. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis/ D. Yee [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 1472–1477.
7. In vitro activity of moxifloxacin, gatifloxacin, linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* / J. C. Rodrigues [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2002. – Vol. 20, № 6. – P. 464–467.
8. Hepatotoxicity in an African anti-retroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B / C.J. Hoffmann [et al.] // *AIDS.* – 2007. – Vol. 21. – P. 1301–1308.
9. Predictors of Tuberculosis Treatment Outcomes / R. D. Orofino [et al.] // *Bras. Pneumol.* – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 88–97.

*С.А.Черенько, Л.Я. Манив, М.В. Погребная*

## Применение моксифлоксацина при лечении больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ с сопутствующим вирусным гепатитом В и/или С

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии  
им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

**Цель.** Изучение эффективности усовершенствованного режима химиотерапии с применением моксифлоксацина вместо пиразинамида при лечении больных с новыми случаями сочетанной инфекции туберкулез/ВИЧ и сопутствующим вирусным гепатитом В и/или С.

**Материалы и методы.** Контролируемое рандомизированное проспективное исследование включало 60 больных легочной формой сочетанной инфекции туберкулез/ВИЧ с позитивным мазком мокроты с новыми случаями туберкулеза. Рандомизированным методом случайных чисел больные были разделены на группы сравнения по 30 человек. У больных основной группы применяли усовершенствованный режим химиотерапии, который включал в интенсивную фазу моксифлоксацин– 2HRZMfx4HR, в группе сравнения – стандартный режим химиотерапии для 1 категории – 2HREZ4HRE. Больные в группах сравнения не отличались по форме заболевания и степени иммунодефицита. У всех больных был выраженный иммунодефицит с количеством CD4 лимфоцитов <200 клеток / мкл.

**Результаты.** Эффективность лечения после завершения интенсивной фазы химиотерапии у больных основной группы была достоверно выше по частоте прекращения бактериовыделения– 80,0% против 50,0% ( $p < 0,05$ ), исчезновению клинических симптомов и рассасыванию инфильтративных изменений в легких – 86,7% против 56,7 % ( $p < 0,05$ ), чем при стандартном лечении по 1 клинической категории. Частота побочных реакций от противотуберкулезных препаратов была достоверно ниже – 23,3 % против 53,3 % ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Включение моксифлоксацина вместо пиразинамида в режим химиотерапии для 1 категории больных ко-инфекцией туберкулез / ВИЧ с сопутствующим вирусным гепатитом В и/или С позволяет добиться повышения частоты прекращения бактериовыделения на момент завершения интенсивной фазы химиотерапии на 40,0%, снижения частоты побочных реакций в 2.2 раза.

**Ключевые слова:** новые случаи, ко-инфекция туберкулез/ВИЧ, вирусный гепатит В и/или С, лечение, моксифлоксацин.

*S.O. Cherenko, L.Ya. Maniv, M.V.Pogrebnaia*

## Applying Moxifloxacin in Patients with New Cases of Tuberculosis/HIV Co-infection and Viral Hepatitis B and/or C

State Institution “National Institute of Phthisiology and Pulmonology  
named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine”

**Objective.** To study the effectiveness of the improved chemotherapy regimen with Moxifloxacin instead of Pyrazinamide when treating patients with new cases of TB/HIV and viral hepatitis B and/or C co-infection.

**Materials and methods.** The controlled, randomized, prospective study included 60 patients with pulmonary tuberculosis co-infection/HIV with the new cases of smear positive tuberculosis. The patients were divided into comparison groups, which included 30 people by random numbers. The patients of the experimental group were used the improved chemotherapy regimen which included Moxifloxacin in the intensive phase – 2HRZMfx4HR, the patients of the comparison group were administered

standard chemotherapy for the 1-st category – 2HREZ4HR. All the patients suffered from severe immunodeficiency with CD4 lymphocytes <200 cells / ml.

**Results.** The treatment efficacy after the intensive phase of chemotherapy in the experimental group was significantly higher as for the abacillation frequency - 80.0% vs. 50.0% of patients ( $p < 0,05$ ), the subsidence of clinical signs and lung infiltrate resolution – 86.7% vs. 56.7% of patients ( $p < 0,05$ ), than that upon the 1-st category standard treatment. The rate of antiphthisic agents side effects was significantly lower – 23,3% vs. 53,3% ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Applying Moxifloxacin instead of Pyrazinamide in the 1-st category patients with TB/HIV and viral hepatitis B or/and C co-infection enables to increase the frequency of abacillation at the end of the intensive phase of chemotherapy by 40.0%, to reduce the rate of side effects in 2,2 time.

**Key words:** new cases of TB / HIV co-infection, viral hepatitis B or/and C, treatment, Moxifloxacin.

***Відомості про авторів:***

***Черенько Світлана Олександрівна*** – д. мед. н., професор, завідувачка відділення фтизіатрії ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”. Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 274-41-33.

***Погребна Марина Віталіївна*** – к. мед. н., старший науковий співробітник відділення фтизіатрії ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”. Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 274-41-33.

***Манів Леся Ярославівна*** – заочний аспірант ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”. Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 274-41-33.