

**ВИЗНАЧЕННЯ МІНІМАЛЬНОЇ ІНГІБУЮЧОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ
ПЕРОРАЛЬНИХ ТА ІН'ЕКЦІЙНИХ ФОРМ
МОКСИФЛОКСАЦИНУ ТА БАКТЕРІОСТАТИЧНОЇ
АКТИВНОСТІ КРОВІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ
МОКСИФЛОКСАЦИНУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ
ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

**Л.І. Гречаник, М.М. Кужко, Н.М. Гульчук,
М.Т. Клименко, С.І. Ткачук, К.Ю. Марущенко**

Резюме. *З метою вивчення ефективності застосування моксифлоксацину в інтенсивну фазу протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень досліджено мінімальну інгібуючу концентрацію його пероральних та ін'єкційних форм та бактеріостатичну активність крові при застосуванні моксифлоксацину. Встановлено, що таблетована форма моксифлоксацину створює нижчі МІК – 0,03 мкг/мл, ніж ін'єкційна – 0,12 мкг/мл. При застосуванні моксифлоксацину, у 75,0% вдається досягти високого рівня БАК.*

Ключові слова: *мінімальна інгібуюча концентрація, бактеріостатична активність крові, вперше діагностований туберкульоз легень, моксифлоксацин*

Туберкульоз (ТБ) продовжує становити одну із основних загроз для людства серед інфекційних хвороб. Сьогодні ця хвороба не ліквідована в жодній країні, в тому числі і в Україні. В Україні епідемія ТБ зареєстрована з 1995 року. Саме в цей час в державі сталося значне скорочення фінансування охорони здоров'я, зруйновані налагоджені механізми постачання, змінені умови функціонування протитуберкульозних закладів, ослаблений санітарно-епідемічний контроль – все це спонукало погіршенню епідемічної ситуації з ТБ. Та й на теперішній час в Україні з року в рік реєструють високі показники захворюваності та смертності від ТБ. Щороку від цієї хвороби помирає 10–11 тис. хворих, що становить більше 30 осіб у день. На сьогоднішній день наша держава несе збитки від ТБ в розмірі 2,1 млрд грн. за рік.

Завдяки реалізації Загальнодержавних цільових соціальних програм протидії захворюванню на ТБ на 2007–2011 та 2012–2016 рр. було досягнуто суттєвих позитивних зрушень щодо епідемічної ситуації з ТБ в Україні. Незважаючи на те, що ситуація з ТБ почала покращуватися, залишається низка невирішених проблем, в першу чергу це поширення мультирезистентного ТБ, повторного лікування, в тому числі рецидивів ТБ. За даними ВООЗ, в Україні мультирезистентний ТБ мають 22% хворих, яким вперше встановили діагноз ТБ, та 44% хворих із рецидивом

захворювання. Частота рецидивів ТБ легень в різних регіонах нашої країни далеко не однакова, вона коливається від 1,5 до 20,6%. З загальної кількості рецидивів ТБ легень 50,8–65,2% зареєстровані в перші 5 років після клінічного вилікування. Ряд авторів приводять дані, за якими у 90,6% осіб, рецидив ТБ виник в результаті неповноцінної хіміотерапії вперше виявленого процесу.

Хіміотерапія зайняла основне місце в лікуванні хворих на ТБ.

Стандартні режими хіміотерапії при лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) включають 3 бактерицидно діючі препарати – ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, та 1 з бактериостатичною дією – етамбутол.

Основними недоліками стандартної терапії є те, що не враховується ряд факторів, що знижують як дозу введених препаратів, так і їх біодоступність (блювання, діарея, ефект первинного проходження через печінку, функціональний та морфологічний стан шлунково-кишкового тракту та ін.). Протягом останніх десятиліть до схеми хіміотерапії не було введено принципово нових антимікобактеріальних препаратів. Клінічне вилікування констатують в цілому тільки у 30–32% хворих на ТБ легень.

Враховуючи складність і багатогранність епідемічної ситуації з ТБ в Україні на теперішній час, незважаючи на високий рівень науково-практичного обґрунтування існуючих стандартів хіміотерапії ТБ – підвищення ефективності лікування хворих на ТБ – це найбільш актуальне завдання сучасної фізіатрії.

На стадії клінічних випробувань знаходяться ряд препаратів: нітроїмідазопіран, діаріл хінолін, нітроїмідазо-оксазол, пірол, діамін. На сьогоднішній день доведено ефективність фторхінолонів у лікуванні хворих на хіміорезистентний ТБ, а моксифлоксацин і гатифлоксацин, зокрема, рекомендовані до застосування у режимах хіміотерапії для даної категорії хворих. Нещодавно в дослідженні була встановлена висока бактерицидна активність моксифлоксацину поряд з ізоніазидом та рифампіцином при лікуванні ВДТБ та доведено, що активність моксифлоксацину не відрізняється за активністю від рифампіцину, дещо поступаючись ізоніазиду (R. Gosling, Велика Британія). Проте до сьогодні не існує спільної думки дослідників щодо дози моксифлоксацину у складі антибактеріальної терапії, способу його введення, термінів його застосування, не запропоновано конкретної схеми лікування хворих на ВДТБ.

Вирішити проблему підвищення ефективності лікування хворих на ВДТБ стало можливим, на нашу думку, за рахунок включення в інтенсивну фазу моксифлоксацину до схеми етіотропного лікування. При цьому, як показує досвід, перевага повинна бути надана комплексним клінічним дослідженням, підтримкам до яких може слугувати визначення мінімальних

інгібуючих концентрацій (МІК) пероральних та паренеральних лікарських форм моксифлоксацину, бактеріостатичної активності крові (БАК) при різних способах введення досліджуваного препарату, а також вивчення створюваних моксифлоксацином концентрацій в сироватці крові при різних способах його введення у хворих на вперше діагностований ТБ легень.

Мета дослідження: визначити МІК пероральних та ін'єкційних форм моксифлоксацину; визначити БАК при застосуванні моксифлоксацину у хворих на ВДТБ.

Матеріали та методи

У дослідженнях *in vitro* було визначено МІК моксифлоксацину на тест-штамі МБТ (тип Humanus штам H37Rv). Вивчали різні лікарські форми (для інфузійного та перорального застосування). МІК досліджували на рідкому живильному середовищі Плоскауера-Бека з додаванням до нього *ex tempore* 10 % (об'ємних) нормальної конячої сироватки. Як тест-штам використовували культуру мікобактерій туберкульозу (МБТ), тип Humanus штам H37Rv.

Розведення моксифлоксацину (tab 400 мг, «Авелокс», Байер Фарма АГ, Німеччина): в стерильну ступку висипали вміст розтертої в ступці таблетки (400 мг), додавали 2 мл спирту і 48 мл стерильної дистильованої води. Отримали: 400 мг + 2 мл спирту + 48 мл води \geq 400 мг : 50 мл \geq 8 мг/мл.

Далі проводили розведення в пробірках:

1 пробірка – 1 мл (із ступки) + 9 мл води \geq 800 мкг/мл;

2 пробірка – 1 мл (із 1 пробірки) + 9 мл води \geq 80 мкг/мл;

3 пробірка – 1 мл (із 2 пробірки) + 9 мл води \geq 8 мкг/мл;

4 пробірка – 1 мл (із 3 пробірки) + 7 мл середовища Плоскауера-Бека \geq 1 мкг/мл.

Далі – серійні розведення по 3 : 3 мл середовища Плоскауера-Бека, що дозволило отримати наступні концентрації: 1 мкг/мл; 0,5 мкг/мл; 0,25 мкг/мл; 0,12 мкг/мл; 0,06 мкг/мл; 0,03 мкг/мл; 0,015 мкг/мл.

Розведення розчину моксифлоксацину (20 мл/400 мг = 1 мл/20 мг, «Максидин» Юрія-Фарм, Україна):

20 мл / 400 мг = 1 мл/20 мг, «Максидин», Юрія-Фарм, Україна):

1 пробірка – 1 мл (флакону) + 9 мл води \geq 2 мг/мл;

2 пробірка – 1 мл (із 1 пробірки) + 9 мл води \geq 200 мкг/мл;

3 пробірка – 1 мл (із 2 пробірки) + 9 мл води \geq 20 мкг/мл;

4 пробірка – 1 мл (із 3 пробірки) + 9 мл середовища Плоскауера-Бека \geq 2 мкг/мл.

Далі – серійні розведення з середовищем Плоскауера-Бека, що дозволило отримати наступні концентрації: 2 мкг/мл; 1 мкг/мл; 0,5 мкг/мл; 0,25 мкг/мл; 0,12 мкг/мл; 0,06 мкг/мл; 0,03 мкг/мл; 0,015 мкг/мл.

У контрольну пробірку розведення препарату не вносили.

На поверхню середовища вносили шматок плівки (тест-штаму МБТ), заздалегідь вирощеної на середовищі, розміром 2×2 см. Засіяні пробірки розміщували у термостаті на 10 діб. Після чого при наявності росту в контрольній пробірці, що займав всю поверхню середовища, робили облік результатів досліду.

Для дослідження БАК було включено 12 хворих на ВДТБ віком 23–55 років, які знаходились на лікуванні у відділенні фтизіопульмонології НІФП за період 2012–2013 рр. Для формування однорідних груп кожен пацієнт виступав суб'єктом дослідження як в основній так і в контрольній групах, які відрізнялись лише за препаратом, що досліджувався.

Всі пацієнти знаходились у стаціонарних умовах під наглядом медичного персоналу. Протягом періоду дослідження лікар спостерігав за станом пацієнта, проводив забір проб крові. Було забезпечено цілодобове спостереження за функціональним станом систем організму пацієнта для своєчасної діагностики можливих ускладнень (побічних реакцій) і надання, при необхідності, невідкладної допомоги.

Протягом доби до прийому досліджуваних препаратів і в період проведення досліджень хворі не приймали інші лікарські засоби, що мають антимікобактеріальну дію, крім моксифлоксацину 400 мг одноразово.

БАК визначалась відносно стандартного лабораторного штаму МБТ (H37Rv) всім хворим, за методикою Рудого В.В.

З урахуванням особливостей фармакокінетики препарату у кожного пацієнта в день дослідження проводилось 3 забори крові. Кров брали через певні періоди часу після застосування препаратів, а саме: через 1, 3, та 6 годин. У визначений час у хворого із ліктьової вени брали 3 мл крові в пробірку, яка містила 1 мл 5% розчину лимоннокислого натрію. В цю пробірку додавали 2 мл живильного середовища, розбавляючи таким чином кров хворого у 2 рази. Надалі кров розводили в 4–512 разів живильним середовищем, розлитим по 3 мл в пробірки.

В пробірці, які вмещували розведену кров хворого, клали мазки культури МБТ лабораторного штаму H37Rv. Контролем служили мазки, занурені в живильне середовище без вмісту крові хворого. Про рівень БАК судили по найбільшому розведенню крові, в якому ще спостерігалась затримка росту мікобактерій. Низькою вважали БАК у розведеннях 1:2, 1:4, середньою 1:8–1:16, високою 1:32–1:512.

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження МІК для розчинної форми моксифлоксацину було встановлено на рівні 0,12 мкг/мл, при дослідженні

пероральної форми препарату МІК було визначено на рівні 0,03 мкг/мл (дані представлені на рис. 1.)

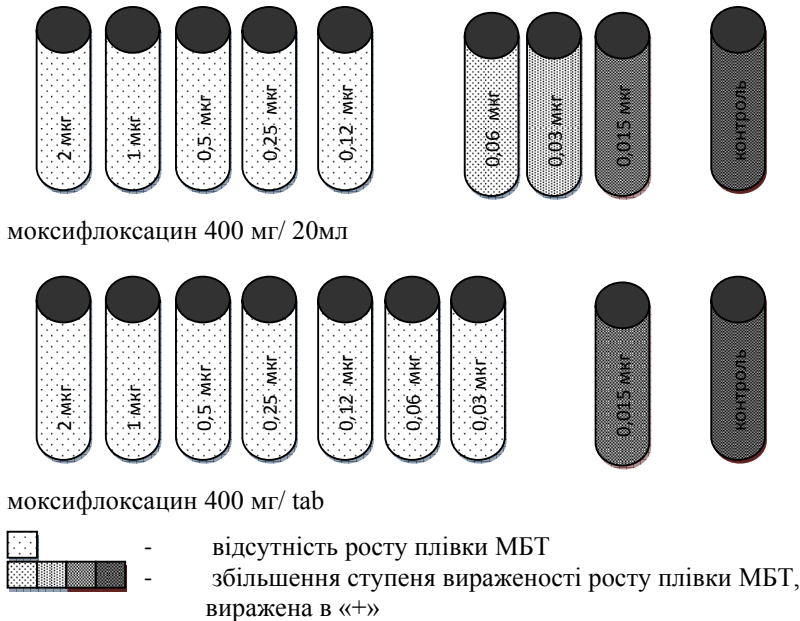


Рис. 1. Облік результатів визначення МІК моксифлоксацину

Результати дослідження створюваних величин БАК щодо штаму Н37Rv на тлі застосування моксифлоксацину представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Бактеріостатична активність крові моксифлоксацину відносно штаму Н37Rv, визначена на 1 годині дослідження, (M ± m)%

| Препарат | N | Величини бактеріостатичної активності крові | | | | | |
|----------------|----|---------------------------------------------|---|--------------------|------------|---------------------|------------|
| | | Малі 1:2 – 1:4 | | Середні 1:8 – 1:16 | | Високі 1:32 – 1:512 | |
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Моксифлоксацин | 12 | – | – | 3 | 25,0±12,5* | 9 | 75,0±12,5* |

Примітка: * – відмінність показника достовірна (p < 0,05).

Як свідчать отримані дані, в 100% випадків визначали середні та високі показники БАК.

При застосуванні моксифлоксацину високі показники БАК, на 1 годині дослідження спостерігались вірогідно частіше – у 9 пацієнтів, в середньому $(75,0 \pm 12,5)\%$.

На 3 годині проводили повторне визначення рівнів БАК, дані наведені на рисунку 2.

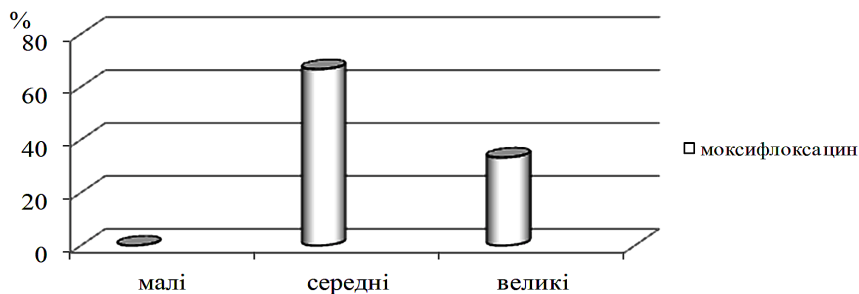


Рис. 2. Бактеріостатична активність крові моксифлоксацину відносно штаму H37Rv, визначена на 3 годині дослідження, у %.

Примітка: значення показників вірогідно не відрізняються, $p > 0,05$.

Як видно з рисунку, при застосуванні моксифлоксацину, на 3 годині спостереження, переважали середні рівні БАК, що визначались у 8 хворих, в середньому $(66,7 \pm 13,6)\%$ пацієнтів, високі рівні у 4 хворих, в середньому $(33,3 \pm 13,6)\%$ хворих.

Визначення величини бактеріостатичної активності крові, продовжували і на 6 годині, отримані в ході дослідження дані представлені представлени в табл. 2.

Таблиця 2

Бактеріостатична активність крові відносно штаму H37Rv, визначена на 6 годині дослідження, $(M \pm m)\%$

| Препарат | N | Величини бактеріостатичної активності крові | | | | | |
|-----------------|----|---------------------------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|-------------------------|---|
| | | Малі 1 : 2 – 1 : 4 | | Середні 1 : 8 – 1 : 16 | | Високі 1 : 32 – 1 : 512 | |
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Мокси-флоксацин | 12 | 2 | $16,7 \pm 10,8$ | 10 | $83,3 \pm 10,8$ | – | – |

Примітка: значення показників вірогідно не відрізняються, $p > 0,05$.

Дані характеризувалися подальшим зменшенням бактеріостатичної активності крові та збільшенням частоти виявлення її на низьких рівнях.

Так у малих розведеннях БАК була визначена у 2 хворих $(16,7 \pm 10,8)\%$, проте у більшості пацієнтів показники залишалися у межах середніх

величин БАК, а саме – у однакової кількості хворих (10 осіб), в середньому (83,3±10,8)%. При дослідженні не було зафіксовано високих рівнів БАК.

Висновки

1. МК для ін'єкційної форми моксифлоксацину становить 0,12 мкг/мл, пероральної – 0,03 мкг/мл.
2. При застосуванні моксифлоксацину високі показники БАК, на 1 годині дослідження спостерігались вірогідно частіше – у 9 пацієнтів, в середньому (75,0±12,5)%.
3. При застосуванні моксифлоксацину, на 3 годині спостереження, переважали середні рівні БАК, що визначались у 8 хворих, в середньому (66,7±13,6)% пацієнтів, високі рівні у 4 хворих, в середньому (33,3±13,6)% хворих.
4. При застосуванні моксифлоксацину, на 6 годині спостереження у малих розведеннях БАК була визначена у 2 хворих (16,7±10,8)%, проте у більшості пацієнтів показники залишались у межах середніх величин БАК, а саме – у 10 осіб, в середньому (83,3±10,8)%. При дослідженні не було зафіксовано високих рівнів БАК.

Література

1. Фещенко Ю.І. Санітарно-освітня робота з туберкульозу: посібник / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, М.В. Береговий. – К. : Медицина, 2008. – С. 5–190.
2. Фещенко Ю.І. Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу / Ю.І. Фещенко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 2. – С. 5–14.
3. Фещенко Ю.І. Сучасна стратегія боротьби з туберкульозом в Україні: [Виробниче видання] / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник. – К. : Здоров'я, 2007. – Бібліографія. – С. 55–82.
4. Фещенко Ю.І. Перспективи контролю за туберкульозом в Україні / Ю.І. Фещенко, Л.В. Турченко, В.М. Мельник // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – № 3. – С. 5 – 10.
5. Распространенность рецидивов туберкулеза органов дыхания при напряженной эпидемической ситуации / Т.Я. Ильина [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 5. – С. 15–17.
6. Погребная М.В. Частота и структура рецидивов туберкулеза органов дыхания / М.В. Погребная // Український пульмон. журн. – 1998. – № 1. – С. 23–26.
7. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. [Text] / S. Verve [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 1430–1435.
8. Мишин В.Ю. Рецидивы туберкулеза органов дыхания / В.Ю. Мишин, С.Н. Жестовских // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 2. – С. 11–13.
9. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update / D. Falzon [et al.] // J. Eur. Respir. – 2011. – Vol. 38. – P. 516–528.
10. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. / S. Thiam [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 380–386.

11. Nuermberger E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in treatment of Mycobacterium infection / E. Nuermberger, J. Grosset // J. Eur. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 23, № 4. – P. 243–255.

12. New drugs against tuberculosis : problem, progress and evolution of agents in clinical development / Van den Boogaard [et al.] // Antimicrob. Agent Chemother. – 2003. – Vol. 53, № 3. – P. 849–862.

13. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis / S. E. Dorman [et al.] // J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 273–280.

14. Effectiveness of once-weekly rifapentine and moxifloxacin regimens against Mycobacterium tuberculosis in mice / N.A. Lounis [et al.] // Antimicrob. Agent Chemother. – 2001. – Vol. 45. – P. 3482–3486.

15. Activity of Moxifloxacin in the Treatment of Tuberculosis in a Murine Model / E. Alivarez-Freites, J.L. Carter, M.H. Cynamon // Antimicrob. Agent Chemother. – 2000. – Vol. 17, № 9. – P.40–55.

16. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis / E. L. Nuermberger [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 169, № 2. – P. 421–426.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ИНГИБИРУЮЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ПЕРОРАЛЬНЫХ И ИНЪЕКЦИОННЫХ ФОРМ МОКСИФЛОКСАЦИНА И БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МОКСИФЛОКСАЦИНА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**Л.И. Гречанык, М.М. Кужко, Н.М. Гульчук,
М.Т. Клименко, С.І.Ткачук, К.Ю. Марушенко**

Резюме. С целью изучения эффективности применения моксифлоксацина в интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии у больных впервые диагностированным туберкулезом легких исследована минимальная ингибирующая концентрация его пероральных и инъекционных форм и бактериостатическую активность крови при применении моксифлоксацина. Установлено, что таблетированная форма моксифлоксацина образует ниже МИК – 0,03 мкг/мл, чем инъекционная – 0,12 мкг/мл. При применении моксифлоксацина, в 75,0% достигается высокий уровень БАК.

Ключевые слова: минимальная ингибирующая концентрация; бактериостатическая активность крови; впервые диагностированный туберкулез легких; моксифлоксацин

DETERMINATION OF MINIMUM INHIBITING CONCENTRATION OF ORAL AND IN'EKCYONNYH FORMS OF MOXIFLOXACIN AND BACTERIOSTATIC ACTIVITY OF BLOOD IN THE APPLICATION OF MOXIFLOXACIN IN PATIENTS AT FIRSTDIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS

**L. Grechanyk, M. Kuzhko, N. Gulchuk, T. Klimentko,
S. Tkachuk, K. Marushenko**

Summary. In order to study the efficacy of moxifloxacin in the intensive phase of treatment for TB patients in the newly diagnosed pulmonary TB investigated the minimum inhibitory concentration of its oral and injectable forms and bacteriostatic activity of the

blood in the application of moxifloxacin. It found that the tablet formulation of moxifloxacin MICs form below – 0,03 g/ml than injection – 0,12 g/ml. In applying moxifloxacin, in 75.0% dostigaetsya Visokiy uriven LHC.

Key words: minimum inhibitory concentration; bacteriostatic activity of the blood; newly diagnosed pulmonary tuberculosis; moxifloxacin

УДК 577.896.120

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОГО БРУЦЕЛЬОЗУ

Є.М. Гусейнов

Резюме. в статті представлені результати обстеження 120 хворих з гострим бруцельозом. Представлена їх детальна епідеміологічна і клінічна характеристики.

Ключові слова: гострий бруцельоз, епідеміологія.

Бруцельоз залишається однією з актуальних проблем територій країн з тваринницькою орієнтацією сільського господарства. Щорічно в республіці Азербайджан реєструється приблизно 350–400 випадків захворювання на бруцельоз серед людей. Бруцельоз перебігає з ураженням всіх органів і систем, що призводить до розвитку несприятливих результатів, втрати працездатності та інвалідизації хворих, що визначає його високу соціально-економічну значимість. Важливе значення для попередження поширення даної хвороби має вивчення особливостей епідемічного процесу, клінічного перебігу та ранньої діагностики даної патології.

Мета дослідження: вивчити епідеміологічні та клінічні особливості гострого бруцельозу серед хворих у республіці Азербайджан.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням було 120 осіб, які знаходились на стаціонарному лікуванні в інфекційній лікарні м. Баку з діагнозом гострий бруцельоз. Середній вік пацієнтів склав (35,9±2,8) років. Серед обстежених осіб переважали чоловіки – 75,3%.

Діагноз бруцельозу виставлявся на основі скарг, анамнезу, епідеміологічних і клінічних даних та результатів серологічного дослідження крові (визначення IgM та IgG).

Критеріями включення були: хворі з гострим бруцельозом, тривалістю хвороби до 3-х місяців з позитивними серологічними реакціями та позитивною ПЛР.