

О. Р. Тарасенко

ЕФЕКТИВНІСТЬ ГАТИФЛОКСАЦИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТА ГОСТРОПРОГРЕСУЮЧИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ*ДУ "Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України"*

На розвиток епідемії туберкульозу в Україні, крім соціальних факторів, впливають зміни у патоморфозі цього захворювання. В значній мірі патоморфоз туберкульозу обумовлений змінами біологічних властивостей збудника, збільшенням кількості випадків гостропрогресуючих форм та численності мульти- та полірезистентних штамів. Саме ці фактори є причиною збільшення кількості хворих, які рефрактерні до стандартної протитуберкульозної хіміотерапії [1, 2].

Лікування прогресуючих форм туберкульозу легень, які характеризуються швидким розмноженням мікобактерій туберкульозу, масивними інфільтративно-казеозними змінами в легенях, численними деструкціями легеневої тканини, вираженим інтоксикаційним синдромом викликає значні труднощі. Інтенсивна хіміотерапія із використанням 5 протитуберкульозних препаратів 1-го ряду не завжди ефективна, часто на тлі лікування продовжується прогресування хвороби, що призводить до летальних наслідків [2]. При мультирезистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) лікування значно ускладнюється внаслідок недостатньої ефективності, поганої переносимості протитуберкульозних препаратів 2 ряду та високої вартості режимів лікування. Основною причиною низької ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз є недостатня ефективність протитуберкульозних препаратів 2 ряду у порівнянні із ізоніазидом та рифампіцином, які діють бактерицидно на МБТ. Усі протитуберкульозні препарати 2 ряду, крім фторхінолонів, діють на МБТ бактериостатично, їх мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) у відношенні МБТ, значно нижча (у 10–20 разів), ніж ізоніазиду та рифампіцину [3, 4]. Найактивнішими препаратами серед протитуберкульозних препаратів 2 ряду є фторхінолони, МІК яких у відношенні МБТ коливається від 0,2 до 5 мг/л, і які мають бактерицидну дію. До протитуберкульозних препаратів 2 ряду відносять офлоксацин та цiproфлоксацин. В останні роки вивчена протитуберкульозна активність фторхінолонів 3 та 4 покоління (левофлоксацину, гатифлоксацину, моксифлоксацину). Встановлено, що ці препарати мають вищу активність у відношенні МБТ, ніж офлоксацин та цiproфлоксацин [5, 6]. Досвід застосування левофлоксацину є досить високий. Препарат зарекомендував себе як ефективний та добре переносимий в комплексному лікуванні туберкульозу [7]. Досвіду застосування гатифлоксацину, який за даними деяких авторів більш активний, ніж левофлоксацин, немає. МІК гатифлоксацину становить 0,12 мг/л, тоді як левофлоксацину — 0,5 мг/л, а офлоксацину — 0,5–1 мг/л [6]. Однак враховуючи високу вартість гатифлоксацину у порівнянні з офлоксацином, препарат не може бути рекомендований до широкого застосування при туберкульозі. Тому для раціонального та ефективного застосування препарату з високою вартістю доцільно вивчити його переваги перед іншими більш дешевими, але менш активними у відношенні МБТ, фторхі-

нонами. Важливо встановити показання для його призначення, щоб раціонально використовувати кошти на протитуберкульозне лікування. Хоча відомо, що гатифлоксацин найактивніший із фторхінолонів у відношенні МБТ, невідомо чи може він реалізувати цю перевагу в клінічній практиці в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз. Тому важливо дослідити додаткову ефективність або кращу переносимість гатифлоксацину у порівнянні з дешевими фторхінолонами 2 покоління. Враховуючи те, що всі фторхінолони мають єдиний механізм, то очікується 100 % перехресна резистентність між ними [8]. Однак враховуючи значний розрив в активності між офлоксацином та гатифлоксацином (у 8 разів), можна очікувати, що при резистентності до офлоксацину може визначатись чутливість до гатифлоксацину, за рахунок вищої активності (критерій резистентності до фторхінолонів у відношенні МБТ — 10 мг/л). Тому важливо дослідити ефективність гатифлоксацину в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз, які резистентні до офлоксацину.

Для встановлення ефективності та переносимості гатифлоксацину у комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень були проведені клінічні дослідження.

Мета дослідження — встановлення активності у відношенні МБТ, ефективності та переносимості гатифлоксацину в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень у порівнянні із фторхінолонами 2 покоління.

Матеріали та методи

Відкрите, рандомізоване, контролюєме клінічне дослідження, яке включало 24 пацієнти. Усі пацієнти склали основну групу. Контрольною групою в цих дослідженнях були ті ж самі пацієнти до початку призначення гатифлоксацину, оскільки критерієм включення в дослідження було неефективне попереднє лікування із застосуванням фторхінолонів протягом 4–6 місяців, або прогресування туберкульозу на фоні протитуберкульозного лікування. Усі пацієнти відповідали критеріям включення/виключення.

Критерії включення в дослідження: чоловіки та жінки; вік 18–65 років; діагноз: вперше діагностований або хронічний неефективно лікований мультирезистентний туберкульоз легень або гостропрогресуючий на фоні лікування вперше діагностований туберкульоз із чутливими МБТ; застосування в режимах хіміотерапії до призначення гатифлоксацину інших фторхінолонів — цiproфлоксацину, офлоксацину, ломефлоксацину, левофлоксацину, які не були ефективними; резистентність МБТ до цiproфлоксацину; інформована письмова згода пацієнта на участь в дослідженні; здатність пацієнта до адекватної співпраці у процесі дослідження.

Критерії виключення з дослідження: гіперчутливість до препарату; вперше діагностований раніше нелікований туберкульоз легень із звичайним перебігом; значні відхилення лабораторних показників від значень, які спостерігаються у хворих на туберкульоз, що потребують додаткового обстеження та інтерпретації даних; будь-які супутні захворювання в стані декомпенсації, наявність яких може суттєво вплинути на результати дослідження;

алергічні захворювання, які пов'язані з прийомом медикаментозних препаратів.

Критерії ефективності: показники бактеріостатичної активності крові та МІК гатифлоксацину у відношенні *Mycobacterium tuberculosis*; динаміка вираженості клінічних проявів хвороби; оцінка побічних ефектів протитуберкульозних препаратів; позитивна динаміка даних лабораторного та рентгенологічного обстеження; показники бактеріостатичної активності крові та МІК гатифлоксацину у відношенні *Mycobacterium tuberculosis*.

Оцінювали наступні симптоми туберкульозу: кашель, кількість харкотиння, підвищення температури тіла, виснаження, схуднення.

З лабораторних показників, які характеризують прояви туберкульозу, оцінювали відхилення у загальному аналізі крові (анемія, лейкоцитоз, зсув формули вліво, підвищення ШОЕ) та їх динаміку (покращення, нормалізація).

Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних симптомів туберкульозу, бактеріовиділення, розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін у легенях, регресії каверн.

Протитуберкульозну активність препарату оцінювали за мінімальною інгібуючою концентрацією гатифлоксацину у відношенні до лабораторного штаму МБТ та бактеріостатичною активністю крові (БАК) після прийому разової добової дози гатифлоксацину 0,4 г.

Переносимість препарату оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів та скарг, які доповідались пацієнтом у процесі лікування та об'єктивного спостереження за хворим (реєстрація лікарем алергічних проявів).

Із лабораторних показників, які характеризують переносимість протитуберкульозної хіміотерапії, оцінювали відхилення у біохімічному аналізі крові (підвищення рівня білірубину та АЛТ), загальному аналізі сечі (протеїнурія, циліндрурія), загальному аналізі крові (кількість лейкоцитів та лімфоцитів, рівень гемоглобіну).

Схема призначення препарату: 0,4 г щоденно *per os* один раз на добу. Препарат застосовували протягом 2-х місяців. Гатифлоксацин застосовували у комплексній хіміотерапії, яка включала (крім гатифлоксацину) ще 3–4 протитуберкульозних препарати, до яких МБТ були чутливі. Найчастіше застосовували наступну схему: етамбутол 1,6 г, піразинамід 2,0 г, амікацин 1,0 г, гатифлоксацин 0,4 г, етіонамід 0,5 г, ПАСК 12 г. У разі резистентності до етамбутолу, піразинаміду, етіонаміду застосовували амокцилін/клавуланову кислоту 1,2 г та кларитроміцин 0,5 г.

Режим хіміотерапії при призначенні гатифлоксацину не змінювався, крім відміни фторхінолону, який застосовували у даного хворого.

Основна група хворих включала 8 (33,3 %) пацієнтів із вперше діагностованим раніше неефективно лікованим дисемінованим деструктивним туберкульозним процесом, 16 (66,7 %) — із хронічним туберкульозом. Чоловіків було — 16 (66,7 %), жінок — 8 (33,3 %), вік хворих становив $(35,6 \pm 6,2)$ років, тривалість захворювання — $(2,1 \pm 0,6)$ років.

У 20 (83,3 %) хворих був деструктивний туберкульоз із наявністю численних (більше 3) каверн різних розмірів від дрібних до крупних. У 4 хворих туберкульозний процес був не деструктивний, але з ознаками прогресування на фоні лікування (негативна рентгенологічна динаміка та виділення мікобактерій туберкульозу у 2 хворих). Мі-

кобактерії туберкульозу виділяв 21 пацієнт (87,5 %), із них у 20 (95,2 %) МБТ були мультирезистентні. У 1 пацієнтки МБТ були чутливими до протитуберкульозних препаратів, але в неї був гостропрогресуючий перебіг туберкульозу з неухильною негативною динамікою. Резистентність МБТ до 3-х препаратів (HRS) була у 3 хворих; до 4-х (HRSE(Et, K) — у 7; до 5 препаратів (HRSEK(Et)) — у 3; до 7 препаратів — у 7. У 3 пацієнтів визначалась резистентність МБТ до фторхінолонів (ципрофлоксацину). У 3 пацієнтів бактеріовиділення не визначалось, але в них відзначалось прогресування туберкульозу на фоні лікування.

Клінічну ефективність лікування оцінювали за комплексом клініко-рентгенологічних і лабораторних показників за такими критеріями: наявність клінічних симптомів хвороби (фебрильна, субфебрильна температура, кашель, кількість мокротиння, дефіцит маси тіла, астеничний синдром), відхилення показників периферичної крові від норми, наявність бактеріовиділення методом мікроскопії та/або посіву; регресія каверн, інфільтративних і казеозних змін у легенях; стан без змін; погіршення.

Ефективність гатифлоксацину оцінювали за динамікою основних клінічних симптомів туберкульозу та рентгенологічних даних, лабораторними показниками через 2 місяці комплексного лікування у порівнянні з цими показниками на початку лікування.

Визначали також активність гатифлоксацину у відношенні МБТ *in vitro* за рівнем МІК та БАК. Вивчення мінімальної інгібуючої концентрації гатифлоксацину у відношенні МБТ проводили з використанням лабораторного штаму H37Rv на синтетичному поживному середовищі Проскауера-Бека з додаванням 10 % кінської сироватки методом серійних розведень препаратів. Бактеріостатичну дію препарату вивчали в діапазоні 10–0,05 мг/л по наявності повної затримки росту плівки МБТ.

У всіх хворих визначалась бактеріостатична активність крові після прийому гатифлоксацину в дозі 0,4 г зі стандартним лабораторним штамом МБТ H37Rv. БАК вивчали загальноприйнятим методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі Проскауера-Бека, щоб визначити біологічно активні концентрації гатифлоксацину в крові. В певні години з вени брали по 3 мл крові і розводили її в 2–256 разів рідким поживним середовищем. Потім різні розведення крові засівали молодю плівкою стандартного лабораторного штаму МБТ H37Rv. Пробірки з цієї речовиною поміщали в термостат на 12–13 днів. Відсутність до цього строку навіть невеликої плівки свідчило про повний бактеріостаз. Поверхня середовища в контрольних пробірках заростала культурою МБТ. Величину БАК оцінювали по найбільшому розведенню крові, при якому ще спостерігалась затримка росту МБТ. Затримка росту в розведеннях 1:2 та 1:4 розцінювали як низьку активність, затримку росту в розведенні 1:8 і 1:16 — як середню, а в розведенні 1:32 — 1:64 і вище — як високу активність.

Дані клінічного, бактеріологічного обстеження й результатів лікування пацієнтів оброблювалися та обчислювалися за параметричними й непараметричними методами статистики за допомогою інтегрованого пакета для статистичного аналізу "Excel". Обраховувалися й визначалися: середня арифметична показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчалися за параметричними та непараметричними методами варіа-

ційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Два порівнювані режими хіміотерапії вважали клінічно еквівалентними якщо 95 % довірчий інтервал знаходився у межах ± 5 % різниці відношення значення показника до лікування/значення показника після лікування [9].

Отримані результати та їх обговорення

Рівні МІК різних фторхінолонових препаратів і протитуберкульозних препаратів у рідкому середовищі Проскауера-Бека проти стандартного штаму МБТ наведені в таблиці 1.

Як свідчать дані таблиці 1 *in vitro* мінімальна бактеріостатична концентрація гатифлоксацину в поживному середовищі Проскауера-Бека проти стандартного штаму МБТ H37Rv була — 0,2–0,3 мг/л, офлоксацину та ципрофлоксацину — 0,6–1,2 г, пефлоксацину й ломефлоксацину 2,5–5 мг/л. Найнижча МІК проти МБТ виявлена у гатифлоксацину, що відповідає високій активності препарату *in vitro*, більш висока МІК (у 3–4 рази) — ципрофлоксацину та офлоксацину, ще вища МІК (у 10 разів) — у ломефлоксацину й пефлоксацину, що відповідає помірній активності препарату. Активність гатифлоксацину в 20 разів нижча, ніж ізоніазиду, наближається до активності рифампіцину (нижча, ніж у рифампіцину в 2 рази), але вища ніж у інших протитуберкульозних препаратів: в 3–4 рази вища етіонаміду (МІК 0,6–1,2 мг/л), в 6–8 разів — стрептоміцину (МІК — 1,2–2,5 мг/л) та в 25 разів — етамбутолу (МІК — 5–10 мг/л). Ципрофлоксацин та офлоксацин в 6–12 разів поступається в активності рифампіцину (МІК — 0,1–0,05 мг/л) і в 60 разів ізоніазиду (МІК — 0,01–0,005 мг/л). Активність ципрофлоксацину *in vitro* не відрізняється від етіонаміду (МІК — 0,6–1,2 мг/л) і перевищує активність стрептоміцину в 2 рази (МІК — 1,2–2,5 мг/л).

Результати МІК свідчать, що гатифлоксацин посідає 3 місце за активністю проти МБТ після ізоніазиду та рифампіцину.

В таблиці 2 наведені рівні бактеріостатичної активності крові через 1,5; 3; 6 годин після прийому 0,4 г (разової добової дози) гатифлоксацину.

Як свідчать дані табл. 2 гатифлоксацин після прийому 0,4 г через 1,5–3 год (пік концентрації) утворює в крові переважно високі у 60–65 % хворих і помірні бактеріостатичні концентрації — у 40–35 % хворих. Кров затримує ріст МБТ у поживному середовищі Проскауера-Бека у розведенні 1:32 — 1:64 та 1:8 — 1:16, що відповідає його низькій МІК — 0,2–0,3 мг/л. Препарат має тривалу дію — високі та помірні бактеріостатичні рівні гатифлоксацину утримуються у крові 6 годин у 100 % хво-

рих. Низькі рівні БАК через 1,5; 3; 6 години після прийому гатифлоксацину не визначались.

Важливою характеристикою антимікробної дії протитуберкульозного препарату є не тільки МІК, але й умови реалізації бактерицидного ефекту. Антимікробна дія ізоніазиду залежить від концентрації препарату й тривалості його контакту з МБТ [10]. Антимікробний ефект рифампіцину залежить тільки від концентрації препарату, тоді як термін контакту з МБТ не має суттєвого значення. Дослідження на інфікованій МБТ культурі легень встановили, що для фторхінолонів бактеріостатична дія проти МБТ залежить від концентрації і від тривалості цього контакту з МБТ [10]. Чим вищою є концентрація препарату у крові, чим довше вона зберігається на високих рівнях, тим вищою є його бактерицидна дія. Бактеріостатичний ефект фторхінолонів визначається не тільки їх бактеріостатичною активністю проти МБТ, але й властивостями препарату, його здатністю проникати й накопичуватись в патологічно змінених тканинах легень, альвеолярних макрофагах і фагоцитах, що властиво для гатифлоксацину [6, 8].

Фторхінолони діють шляхом поєднання з комплексом, який утворюється між ДНК-гіразою або топоізомеразою IV. Зразу ж після зв'язування фторхінолони викликають структурні зміни в ензимі, що впливає на їх функцію. Ензими розривають ДНК (для транскрипції і реплікації ділянки ДНК), а хінолони перешкоджають відновленню роз'єднаної ДНК. Потрійне комплексне поєднання блокує ДНК синтез і таким чином здійснює бактеріостатичний ефект фторхінолонів (механізм А) [6, 8, 11]. Для утворен-

Таблиця 1

МІК різних фторхінолонів і протитуберкульозних препаратів проти стандартного штаму МБТ H37Rv

Препарат	Кількість штамів	Діапазон МІК мг/л
Гатифлоксацин	12	0,2–0,3
Офлоксацин	22	0,6–1,2
Ципрофлоксацин	35	0,6–1,2
Пефлоксацин	24	2,5–5
Ломефлоксацин	16	2,5–5
Ізоніазид	30	0,01–0,005
Рифампіцин	35	0,1–0,05
Стрептоміцин	25	1,2–2,5
Етамбутол	24	5–10
Етіонамід	20	0,6–1,2

Таблиця 2

Рівні бактеріостатичної активності крові (БАК) проти лабораторного штаму МБТ H37Rv на рідкому середовищі Проскауера-Бека після прийому 0,4 г гатифлоксацину

Години після прийому препарату	Кількість хворих	Кількість хворих із різним рівнем БАК					
		низьким 1:2–1:4		середнім 1:8–1:16		високим 1:32–1:64	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Через 1,5 год	20	0		8	40,0	12	60,0
Через 3 год	20	0		7	35,0	13	65,0
Через 6 год	20	0		11	55,0	9	45,0

Таблиця 3

Динаміка симптомів туберкульозу під впливом лікування

Показники	До лікування n=24		Після лікування n=24	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Нормальна температура	2	8,33	22	91,7*
Субфебрильна температура	12	50	1	4,2*
Фебрильна температура	11	45,8	1	4,2*
Кашель відсутній	0		14	58,3*
Кашель помірний	19	79,2	9	37,5*
Кашель сильний	5	20,8	1	4,2
Харкотиння відсутнє	2	8,3	16	66,7*
Помірна кількість харкотиння	2	8,3	7	29,2
Велика кількість харкотиння	7	29,2	1	4,2*
Дефіциту маси тіла немає	12	50,0	18	75,0
Зниження маси тіла понад 20 %	12		6	25,0
Астенічний синдром відсутній	8	33,3	18	75,0*
Астенічний синдром присутній	16	66,7	6	25,0

Примітка. * — Значення показника вірогідно відрізняється від такого до початку лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 4

Показники периферичної крові в динаміці після 2 місяців комплексного лікування

Показники	До лікування	Через 2 міс
Гемоглобін г/л	128±4,5	135±4,6
Лейкоцити $\times 10^9$ /л	8,9±0,7	8,5±0,8
Паличкоядерні лейкоцити %	8,5±1,2	7,9±1,6
Сегментоядерні лейкоцити %	60,3±2,2	58,3±2,5
Лімфоцити %	22,3±1,5	25,7±2,0
Моноцити %	6,2±1,1	6,9±0,8
ШОЕ мм/год	27,4±3,0	22,6±3,6

ня комплексу препарат-фермент-ДНК необхідна певна кількість препарату, щоб задіяти усі ферменти і ДНК мікроорганізмів. Якщо всі ферменти задіяні, то збільшення кількості препарату вже не буде впливати на утворення нових потрійних комплексів препарат-фермент-ДНК, тобто не буде збільшувати бактеріостатичну активність.

Бактерицидний ефект фторхінолонів здійснюється тоді, коли мішенню для них є гірази незалежно від утворення потрійного комплексу, для чого необхідна значно більша концентрація препарату, ніж для утворення потрійного комплексу — механізм В (цей ефект виявляється *in vivo* на моделях із тваринами) [10]. Оскільки фторхінолони мають 3 механізми дії (існує ще й механізм С, який здійснюється по відношенню до клітин, що не діляться), встановлено, що їх бактерицидний ефект відрізняється по відношенню до різних мікроорганізмів. По відношенню до МБТ ципрофлоксацин і ломефлоксацин здійснюють свою дію за трьома механізмами, однак переважає механізм А [5, 6, 8]. Для гатифлоксацину та моксифлоксацину переважає механізм В та С, що вигідно відрізняє ці

препарати від інших фторхінолонів за рахунок їх бактерицидного ефекту.

Динаміка симптомів туберкульозу під впливом лікування наведена в таблиці 3.

Дані таблиці 3 свідчать про те, що у хворих під впливом лікування відбувається виражена позитивна динаміка основних симптомів туберкульозу, які зникли під кінець другого місяця лікування у більшості з них. Температура тіла нормалізувалась у 20 (83,3 %), кашель зник у 14 (58,3 %) хворих, зникнення харкотиння — у 14 (58,3 %), ліквідації астенічного синдрому досягли у 10 (41,7 %) хворих, збільшення маси тіла — у 6 (25 %). Таким чином, за динамікою основних симптомів туберкульозу відзначали вірогідні відмінності до та після лікування. Це свідчить про те, що гатифлоксацин позитивно вплинув на перебіг туберкульозного процесу у хворих раніше неефективно лікованих і додатково підвищив ефективність лікування за основними симптомами туберкульозу на 58,3 %.

Ефективність лікування туберкульозу у хворих під впливом гатифлоксацину була проаналізована за основними показниками периферичної крові. Ці дані наведені у таблиці 4.

У хворих як до початку, так і після лікування гатифлоксацину середні показники периферичної крові суттєво не відрізнялись від нормальних значень, крім підвищення ШОЕ. Після лікування рівень ШОЕ знизився, однак різниця статистично не вірогідна.

Суттєві відхилення від норми показників периферичної крові (підвищення рівня лейкоцитів вище 10×10^9 /л) до призначення гатифлоксацину відзначали у 13 (54,2 %) хворих, після лікування такі відхилення були у 9 (37,5 %), що вірогідно не відрізнялось.

Таким чином, ми не виявили суттєвого впливу на показники периферичної крові, оскільки вони були зрушеними у невеликій кількості хворих, що не дозволило отримати вірогідну відмінність після лікування через малі групи спостереження.

В таблиці 5 наведена ефективність лікування хворих на туберкульоз легень через 2 місяці комплексної хіміотерапії за основними показниками, які визначають ефективність лікування туберкульозу — припинення бактеріовиділення, розсмоктування в легенях вогнищевих та інфільтративних змін, регресію каверн.

За 2 місяці лікування досягнуті високі результати у хворих раніше неефективно лікованих або з прогресуючим туберкульозом — часткове розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін у легенях досягнуте у 6 (25 %), що вірогідно відрізнялось ($p < 0,05$) у порівнянні з вихідним рівнем (інфільтративні зміни в легенях були присутніми у 24 хворих), припинення бактеріовиділення — у 11 (52,4 %), регресія каверн у 15 (71,5 %), що також вірогідно відрізняється із вихідним рівнем ($p < 0,05$).

Із 24 хворих у 6 були гостропрогресуючі форми туберкульозу на фоні інтенсивного лікування. Після заміни фторхінолонів 2 покоління на гатифлоксацин прогресування туберкульозу вдалося зупинити у 5 (83,5 %) хворих. Тільки у 1 пацієнта процес продовжував прогресувати.

У 10 бактеріовиділювачів продовжувалось бактеріовиділення (47,6 %). Однак враховуючи те, що частковий ефект (зменшення клінічних симптомів, часткове розсмоктування інфільтративних змін у легенях та регресія каверн) відбулися у значно більшого числа, ніж припинилося бактеріовиділення (у 82,6 %), можна заключити, що 2-х місячний термін лікування гатифлоксаци-

ну не є достатнім для досягнення припинення бактеріовиділення.

У 2 хворих була визначена резистентність до офлоксацину. В одного з них лікування не було ефективним, але в іншому випадку бактеріовиділення припинилось. Це свідчить про те, що гатифлоксацин можливо призначати при резистентності до офлоксацину. За рахунок більш високої активності та відмінного механізму дії (механізм В) гатифлоксацин може бути ефективним при неефективності офлоксацину.

Проведені дослідження у хворих раніше неефективно лікованих та з прогресуючими формами туберкульозу довели, що гатифлоксацин дозволяє досягти додаткового клінічного та бактеріологічного ефекту при неефективності фторхінолонів 2 покоління (офлоксацину, ципрофлоксацину, ломефлоксацину та пефлоксацину). Проведені дослідження дозволяють віднести гатифлоксацин до резервних препаратів при лікуванні мультирезистентного туберкульозу легень. Враховуючи високу вартість препарату в порівнянні із фторхінолонами 2 покоління, гатифлоксацин не може застосовуватись у всіх хворих на мультирезистентний туберкульоз, оскільки офлоксацин та ципрофлоксацин в комплексній хіміотерапії дозволяють досягти ефективного лікування у 65 % хворих, при цьому припинення бактеріовиділення досягають впродовж перших 4-х місяців лікування.

Якщо режими хіміотерапії із залученням фторхінолонів 2 покоління для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз дозволяють вилікувати 65 % пацієнтів, а гатифлоксацин показав додатковий клінічний ефект ще у 52 % пацієнтів із неефективно лікованих, то можна припустити, що із гатифлоксацином можна вилікувати 80–85 % хворих на це захворювання.

Гатифлоксацин в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз виявив добру переносимість і не викликав жодного небажаного побічного ефекту впродовж 2-х місячного терміну його застосування.

Ми вважаємо, що гатифлоксацин слід застосовувати за наступними показаннями:

- тяжкі швидкопрогресуючі форми туберкульозу незалежно від резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів, як додатковий активний протитуберкульозний препарат;
- мультирезистентний туберкульоз легень, лікування якого не дозволяє досягти припинення бактеріовиділення впродовж 4 місяців лікування із застосуванням у режимі хіміотерапії не менше 4-х препаратів, до яких МБТ чутливі;
- прогресування туберкульозу на фоні застосування фторхінолонів 2 покоління.

Необхідною вимогою в кожному випадку призначення гатифлоксацину є наявність у режимі хіміотерапії не менше 4 препаратів (включаючи гатифлоксацин), до яких МБТ чутливі.

У разі значної резистентності МБТ, коли неможливо призначити 4 протитуберкульозних препарати за чутливістю, призначення гатифлоксацину неприпустимо через високий ризик поширення медикаментозної резистентності МБТ та розвитку резистентності до гатифлоксацину.

Обмеження дослідження полягали у невеликій кількості хворих із резистентністю до офлоксацину (2 пацієнтів). Тому на сьогодні неможливо висловитися відносно перехресної резистентності між гатифлоксацином та

Таблиця 5

Ефективність гатифлоксацину в комплексній хіміотерапії туберкульозу через 2 місяці лікування

Показники ефективності лікування	Кількість хворих n=24	
	абс.	%
Зникнення симптомів захворювання	14	58,3
Зменшення симптомів захворювання	9	37,5
Симптоми захворювання без змін	1	4,2
Повне розсмоктування інфільтративних змін у легенях	6	25,0
Часткове розсмоктування інфільтративних змін у легенях	10	43,5
Інфільтративні явища без змін	4	17,4
Посилення інфільтрації та збільшення розмірів каверн	1	4,2
Припинення бактеріовиділення (кількість бактеріовиділювачів до початку лікування, n=21)	11	52,4
Регресія каверн (зменшення розмірів, витончення стінок)(кількість хворих з кавернами до початку лікування, n=21)	15	71,5

ципрофлоксацином та ефективності гатифлоксацину у разі резистентності до фторхінолонів 2 покоління. Такі дослідження слід продовжити на більшому клінічному матеріалі.

Висновки

Гатифлоксацин має високу активність у відношенні *Micobacterium tuberculosis*. Його МІК проти лабораторного штаму H37Rv становить 0,2–0,3 мг/л. Після прийому разової добової дози гатифлоксацину 0,4 г в крові створюються переважно високі та помірні бактеріостатичні концентрації, які утримуються на однаковому рівні впродовж 6 годин.

Гатифлоксацин виявив високу ефективність та добру переносимість в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз, які були неефективно лікованими, та призвів до додаткового клінічного (у 82 % хворих) та бактеріологічного ефекту. У 52,4 % хворих, які були бактеріовиділювачами при лікуванні 4–5 компонентним режимом хіміотерапії, з залученням фторхінолонів 2 покоління, досягнуте припинення бактеріовиділення.

Гатифлоксацин виявив високу ефективність в лікуванні гостропрогресуючих форм туберкульозу. Зупинення прогресування туберкульозу досягли у 83,3 % хворих.

Гатифлоксацин може бути резервним препаратом при лікуванні тяжких гостропрогресуючих форм туберкульозу та лікуванні мультирезистентного туберкульозу легень при неефективності фторхінолонів 2 покоління.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биологические свойства лабораторных штаммов и клинических изолятов микобактерий полирезистентных к противотуберкулезным препаратам / А.В. Корнеев, В. И. Голышевская, Э. В. Севастьянова, С. Г. Сафонова, В. А. Пузанов // Пробл. туб. — 1999. — №. 2. — С. 44–48.
2. Фещенко Ю. І., Петренко В. М., Черенко С. О. Ефективність хіміотерапії хворих з полірезистентним туберкульозом легень // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — №. 1. — С. 9–14.
3. Епідеміологія, діагностика, та лікування хіміорезистентного туберкульозу органів дихання. / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко,

- С. О. Черенько, О. А. Журило та інші // Укр. пульмонол. журн. — 2002. — № 4. — С. 5–8.
4. *Стратегія* профілактики, діагностики і лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, С. О. Черенько, А. І. Барбова / Укр. хіміотерапевт. журн. — 2003. — № 2. — С. 12–15.
 5. Gillespie S. H., Billington O. Activity of moxifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* // J. Antimicrob. chemother. — 1999. — V. 43. — P. 1345–1350.
 6. Comparative antimicrobial activities of gatifloxacin, sitafloxacin and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* replicating within Mono Mac 6 human macrophage and A — 549 type II alveolar cell lines / K. Sato, H. Tomioka, C. Sano et al. // J. of Antimicrobial Chemotherapy. — 2003. — V. 52. — P. 199–203.
 7. Clinical use of Levofloxacin in the long — term treatment of drug resistant tuberculosis / L. Richeldi, M. Covi, F. Franco // Monaldi Arch. Chest Dis. — 2002. — V. 57, № 2. — P. 39–43.
 8. Падейская Е. Н., Яковлев В. П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. Москва: Биоинформ, 1998. — 351 с.
 9. Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабич П. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Морион: Киев, 2000. — 320 с.
 10. Куничан А. Д., Соколова Г. В., Шапатова М. Н. Действие антибактериальных препаратов на рост МБТ в условиях модели первичной туберкулезной инфекции легкого в культуре ткани // Пробл. туб. — 1994. — N. 5. — С. 40–43.
 11. The early bactericidal activity of ciprofloxacin in patients with pulmonary tuberculosis / F. A. Sirgel, F. J. Botha, D. P. Parkin et al. // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 1997. — V. 156. — P. 901–905.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ГАТИФЛОКСАЦИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТА ГОСТРОПРОГРЕСУЮЧИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

О. Р. Тарасенко

Резюме

В контрольованому дослідженні, яке включало 24 хворих на мультирезистентний раніше не ефективно лікований туберкульоз легень, вивчали ефективність та переносимість гатифлоксацину в комплексній хіміотерапії. Додаткове призначення гатифлоксацину дозволило значно підвищити ефективність лікування і досягти припинення бактеріовиділення у 52,4 % хворих. Впродовж 2-х місячного терміну застосування гатифлоксацину виявив добру переносимість та не викликав небажаних побічних ефектів.

EFFICACY OF GATIFLOXACIN IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIDRUG RESISTANT AND ACUTELY PROGRESSING TUBERCULOSIS

О. R. Tarasenko

Summary

In controlled study, which included 24 patients with ineffectively treated multidrug resistant tuberculosis, the efficacy and safety of gatifloxacin were studied. Additional administration of gatifloxacin allowed to improve treatment results and reach sputum conversion in 52,4 % patients. During 2-months period of its application gatifloxacin was tolerated good and did not cause side effects.