С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, О. А. Рева

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ, ПЕРЕНОСИМОСТІ ТА ВАРТОСТІ-ЕФЕКТИВНОСТІ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ ТА МОКСИФЛОКСАЦИНУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

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

На сьогодні препарати з групи фторхінолонів є основними в схемах лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МР ТБ) та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу (РР ТБ), оскільки на відміну від інших протитуберкульозних препаратів (ПТП) II ряду мають бактерицидну дію на мікобактерії туберкульозу (МБТ) [1, 2]. Серед великої кількості фторхінолонів високу антимікобактеріальну активність, яка має клінічне значення, виявили лише у 7 препаратів цього класу. Серед фторхінолонів 3-ї генерації антимікобактеріальну активність мають левофлоксацин (Lfx), спарфлоксацин (Sfx); 4-ї генерації — моксифлоксацин (Mfx), гатифлоксацин (Gfx). Проте, в останні рекомендації ВООЗ щодо лікування хворих на МР ТБ включені лише 3 препарати з групи фторхінолонів — офлоксацин (Ofx), Lfx, Mfx [3]. Такий вибір фторхінолонів до клінічного застосування у фтизіатричній практиці обумовлений наступними факторами. Як свідчать дані різних клінічних досліджень, за величиною показника мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), серед усіх препаратів з класу фторхінолонів найбільш активними у відношенні МБТ є Mfx (МІК становить від 0,06 до 0,5 мг/л), Lfx (МІК становить від 0,25 до 1,0 мг/л) [4, 5].

Ефективність та переносимість фторхінолонів значною мірою визначається їх фармакокінетикою, тому що бактерицидний ефект препаратів цієї групи дозозалежний та визначається максимальною концентрацією препарату в крові. За фармакокінетичними властивостями більш активним виявився Lfx, порівняно з Mfxом (біодоступність — 99 проти 90 %, максимальна концентрація в крові — 5,7 проти 4,5 мкг/мл, тривалість періоду напіввиведення — 6-8 проти 7,8 год., відповідно) [6, 7].

В клінічних дослідженнях, які порівнюють ефективність Lfx та Ofx для лікування хворих на МР ТБ легень, доведено більш високу ефективність Lfx переважно у відношенні до випадків мультирезистентного туберкульозу з офлоксацинрезистентними штамами МБТ, хоча реєструють також деяку перевагу і у відношенні офлоксацинчутливих штамів МБТ [8–11]. Резистентність до фторхінолонів у хворих, які раніше не лікувались препаратами з цієї групи, становить від 5 % до 12,8 % [12, 13]. 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 [13]. Ефективність комплексного лікування із застосуванням фторхінолонів в групі хворих із чутливістю МБТ до фторхінолонів становила 82 %, в групі з резистентними до фторхінолонів МБТ — 42 %. El Sahly H. M. та співавт. також встановили, що 50% хворих із резистентністю до Mfx, отримували фторхінолони під час діагностування туберкульозу протягом 7–10 днів [14]. Експерти вважають, що резистентність МБТ до фторхінолонів пов'язана з їх широким застосуванням у пульмонологічній, урологічній, гінекологічній практиці.

У той же час клінічні дослідженння, які б стосувалися порівняльної ефективності Mfx та Lfx, є обмеженими [15]. Корейські автори, які вивчали клінічну ефективність Mfx та Lfx, не встановили переваг Mfx при лікуванні хворих на МР ТБ як при лікуванні хворих із офлоксацинчутливими так і з офлоксацинрезистентними штамами МБТ [15]. Рекомендації ВООЗ щодо застосування Mfx для офлоксацин-резистентних форм мультирезистентного туберкульозу спираються переважно на дослідження *in vitro* щодо більш високої активності препарату у відношенні МБТ та більш високої бактерицидної дії по відношенню до інших фторхінолонів в культурі інфікованих макрофагів, а також на дослідження *in vivo* на тваринних моделях, які доводять більшу виживаємість тварин, які інфіковані офлоксацин-резистентними штамами при застосуванні Mfx [16-23]. Проте, El Sahl H. M. та співавт. встановили повну перехресну резистентність між Mfx та офлоксацином за допомогою молекулярно-генетичного типування резистентних штамів [14].

Важливим фактором при призначенні фторхінолонів є їх вартість, оскільки препарати застосовують протягом 18–24 місяців. Орієнтовна вартість добової дози в Україні Lfx (1,0 г) становить 2,66 грн., Mfx (0,4 г) — 28,5 грн. Відповідно добова доза Mfx коштує в 10,7 рази дорожче за добову дозу Lfx.

Враховуючи вищенаведені дані про активність, фармакокінетичні властивості, частоту виникнення побічних ефектів при застосуванні Lfx або Mfx, а також з урахуванням їх вартості та обмежених наукових даних щодо клінічної ефективності їх застосування у хворих на МР ТБ легень, бажано мати національний досвід їх клінічної ефективності та переносимості, що стало метою дослідження.

Матеріали та методи дослідження

У відкритому рандомізованому, контрольованому клінічному дослідженні приймали участь 256 пацієнтів із МР ТБ та РР ТБ, що лікувались на базі II терапевтичного відділення ДУ НІФП за період з 2007 по 2011 роки. Усім хворим протягом стаціонарного лікування із групи фторхінолонів у режимах хіміотерапії призначали або Mfx (92 пацієнти), або Lfx (164 пацієнтів). Серед загальної кількості хворих, МР ТБ із офлоксацинчутливими штамами МБТ діагностували у 156 хворих, МР ТБ із офлоксацинрезис-

© Черенько С. О., Литвиненко Н. А., Погребна М. В., Сенько Ю. О., Рева О. А., 2012

тентними штамами — у 26 хворого, РР ТБ — у 74 хворих, відповідно. Вивчення ефективності застосування Mfx або Lfx проводили окремо у хворих кожної з цих груп.

Таким чином, усіх хворих, що прийняли участь у дослідженні, за профілем резистентності розподілили на 6 груп:

1-ша група (32 хворих) — пацієнти, у котрих згідно тесту медикаментозної чутливості МБТ (ТМЧ МБТ) було встановлено МР ТБ із офлоксацин-чутливими штамами МБТ, та котрим протягом інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) застосований режим хіміотерапії з включенням зареєстрованих в Україні препаратів I, II ряду та Mfx;

2-га група (124 хворих) — пацієнти, у котрих згідно ТМЧ МБТ було встановлено МР ТБ із офлоксацин-чутливими штамами МБТ, та котрим протягом ІФХТ застосований режим хіміотерапії з включенням зареєстрованих в Україні препаратів I, II ряду та Lfx;

3-тя група (14 хворих) — пацієнти, у котрих згідно ТМЧ МБТ було встановлено МР ТБ із офлоксацин-резистентними штамами МБТ, та котрим протягом ІФХТ застосований режим хіміотерапії з включенням зареєстрованих в Україні препаратів I, II ряду та Mfx;

4-та група (12 хворих) — пацієнти, у котрих згідно ТМЧ МБТ було встановлено МР ТБ із офлоксацин-резистентними штамами МБТ, та котрим протягом ІФХТ застосований режим хіміотерапії з включенням зареєстрованих в Україні препаратів I, II ряду та Lfx;

5-та група (46 хворих) — пацієнти, у котрих згідно ТМЧ МБТ було встановлено РР ТБ, та котрим протягом ІФХТ застосований режим хіміотерапії з включенням зареєстрованих в Україні препаратів I, II ряду та Mfx;

6-та група (28 хворих) — пацієнти, у котрих згідно ТМЧ МБТ було встановлено РР ТБ, та котрим протягом ІФХТ застосований режим хіміотерапії з включенням зареєстрованих в Україні препаратів I, II ряду та Lfx.

Порівняння ефективності, переносимості лікування та вартості-ефективності режимів лікування, що включали Mfx або Lfx, проводились у хворих з однаковим профілем резистентності МРТ: МР ТБ із офлоксацин-чутливими штамами МБТ (між хворими 1-ї та 2-ї груп); МР ТБ із офлоксацин-резистентними штамами МБТ (між хворими 3-ї та 4-ї груп); РР ТБ (між хворими 5-ї та 6-ї груп).

Методика лікування хворих полягала у наступному. Загалом хворим груп порівняння призначали щоденно 6–7 ПТП I–II ряду та резервних у режимах хіміотерапії у загальнотерапевтичних дозах. При цьому у режим хіміотерапії включали не менше 4-х ПТП як I-II ряду, до яких була збережена чутливість МБТ згідно ТМЧ МБТ при вступі, так і резервних. Середня тривалість стаціонарного лікування у хворих 1-ї а 2-ї, 3-ї та 4-ї, 5-ї та 6-ї становила (5,3 ± 0,3) та (5,7 ± 0,2) місяці, (5,4 ± 0,7) та (5,0 ± 0,6) місяці, (5,5 ± 0,3) та (5,2 ± 0,4) місяці, p > 0,05, відповідно.

Схема призначення Lfx: препарат призначали одноразово щоденно per os з розрахунку на кг ваги хворого: до 50 кг — 0,5 г; більше 50 кг — 1,0 г (за умови доброї переносимості); Mfx — щоденно per os 0,4 г (за умови доброї переносимості). Окрім фторхінолонів (Lfx або Mfx), у режим хіміотерапії включали щоденно наступні ПТП: етамбутол (E) 1,6 г, піразинамід (Z) 2,0 г, етіонамід/протіонамід (Et/Pt) 0,5 г, пара-аміносаліцилова кислота (Pas) 12 г, Km/Am/Cm 1,0 г (Cm застосовували хворим із резистентністю до Km/Am), теризидон (Tzd) 0,75 г, клофазимін (Cfz) 0,2 г, кларитроміцин (Clar) 1,0 г. Tzd, Cfz, Clar призначали, коли у режимі хіміотерапії не вистачало 4-х ПТП I-II ряду, до яких збережена чутливість МБТ. Препарати застосовували по такій схемі протягом стаціонарного етапу лікування (ІФХТ).

Отже, режими хіміотерапії між хворими 1-ї та 2-ї, 3-ї та 4-ї груп порівняння виглядали наступним чином — 1-ша та 3-тя: MfxEZAmEtPas, 2-га та 4-та: LfxEZAmEtPas; між хворими 5-ї та 6-ї груп — MfxZCmEtPasTzdCfz(Clar) та LfxZCmEtPasTzdCfz(Clar).

Між хворими 1-ї та 2-ї груп згідно визначення "випадок туберкульозу" встановили: "новий випадок туберкульозу" — у 5 (15,6 %) та у 22 (17,7 %) хворих, "повторне лікування терміном до 2-х років" — у 25 (78,1 %) та у 94 (75,8 %) хворих, " повторне лікування терміном 2 та більше років " — у 2 (6,2 %) та у 8 (6,4 %) хворих, відповідно, p > 0,05. Чоловіків серед них було — 18 (56,2 %) та 74 (59,7 %) хворих, жінок — 14 (43,8 %) та 50 (40,3 %) хворих, вік до 40 років визначали у 20 (62,5 %) та у 81 (65,3 %) хворих, p > 0,05.

У 18 (56,2 %) хворих 1-ї групи та у 69 (55,6 %) 2-ї — встановлений деструктивний туберкульозний процес із наявністю численних (2 та більше) каверн різних розмірів, та у 4 (12,5 %) проти 19 (15,3 %) хворих відповідно, була наявною одна каверна великих розмірів (p > 0,05).

Між хворими 1-ї та 2-ї груп, інфільтративні зміни у легенях рентгенологічно визначені як обмежені, або поширені однобічні, або поширені двобічні — у 10 (31,2 %) проти 34 (27,4 %) хворих, у 4 (12,5 %) проти 23 (18,5 %) хворих, у 18 (56,3 %) проти 67 (54,0 %) хворих, відповідно, p > 0,05. Усього деструкції в легенях визначали у 28 (84,8 %) 1-ї групи та у 101 (81,5 %) хворих 2-ї групи, p > 0,05. Виражені клінічні прояви туберкульозу (інтоксикаційний, бронхо-легеневий синдроми) визначали у більшості хворих груп порівняння: у 24 (75,0 %) та у 99 (79,8 %) пацієнтів, відповідно, p > 0,05. Масивне бактеріовиділення на момент вступу до стаціонару (МБТ визначали як методом засіву на живильні середовища, так і методом мікроскопії мазка) визначали у більшості хворих груп порівняння: 25 (78,1 %) хворих 1-ї групи та 101 (81,5 %) — 2-ї (p > 0,05).

Серед хворих, що увійшли у дослідження (1-ша та 2-га групи), згідно історії попереднього лікування, не отримували ПТП або лише ПТП I ряду 11 (34,4 %) та 49 (39,5 %) хворих, I та II ряду — 21 (65,6 %) та 75 (60,5 %) хворих, відповідно (p > 0,05). Серед них для лікування туберкульозу фторхінолони застосовували у 7 (21,8 %) проти 25 (20,1 %) пацієнтів (p > 0,05).

Отже, 1-ша та 2-га групи порівняння були співставні за статтю, віком, поширеністю туберкульозних змін у легенях та вираженістю клінічних проявів туберкульозу, масивністю бактеріовиділення на момент вступу до стаціонару, а також за даними історії попереднього лікування, зокрема за частотою призначення у минулому фторхінолонів.

Між хворими 3-ї та 4-ї груп згідно визначення "випадок туберкульозу" встановили: "новий випадок туберкульозу" — у 2 (14,3 %) та у 2 (`16,7 %) хворих, "повторне

лікування терміном до 2-х років" — у 7 (50,0 %) та у 8 (66,6 %) хворих, " повторне лікування терміном 2 та більше років " — у 5 (35,7 %) та у 2 (16,7 %) хворих, відповідно, p > 0,05. Чоловіків серед них було — 9 (64,3 %) та 8 (66,7 %) хворих, жінок — 5 (35,7 %) та 4 (33,3 %) хворих, вік до 40 років визначали у 12 (85,7 %) та у 11 (91,7 %) хворих, p > 0,05.

У 12 (85,7 %) хворих 3-ї групи та у 10 (83,3 %) — 4-ї встановлений деструктивний туберкульозний процес із наявністю численних (2 та більше) каверн різних розмірів, та у 1 (7,7 %) проти 1 (8,3 %) хворих відповідно, була наявною одна каверна великих розмірів (p > 0,05). Усього деструкції в легенях визначали у 13 (92,8 %) 3-ї групи та у 11 (91,7 %) хворих 4-ї групи, p > 0,05.

Між хворими 3-ї та 4-ї груп, інфільтративні зміни у легенях рентгенологічно визначені як обмежені, або поширені однобічні, або поширені двобічні — у 5 (35,7 %) проти 4 (33,3 %) хворих, у 2 (14,3 %) проти 1 (8,3 %) хворих, у 7 (50,0 %) проти 7 (58,4 %) хворих, відповідно, p > 0,05.

Виражені клінічні прояви туберкульозу (інтоксикаційний, бронхо-легеневий синдроми) визначали у більшості хворих 3-ї та 4-ї груп порівняння: у 11 (78,5 %) та у 10 (83,3 %) пацієнтів, відповідно (p > 0,05).

Масивне бактеріовиділення на момент вступу до стаціонару (МБТ визначали як методом засіву на живильні середовища, так і методом мікроскопії мазка) визначали у більшості хворих груп порівняння: 12 (85,7 %) хворих 3-ї групи та 10 (83,3 %) — 4-ї (p > 0,05).

Серед хворих, що увійшли у дослідження (3-тя та 4-та групи), згідно історії попереднього лікування, не отримували ПТП або лише ПТП I ряду 2 (14,3 %) та 2 (16,7 %) хворих, I та II ряду — 12 (85,7 %) та 10 (83,3 %) хворих, відповідно (p > 0,05). Серед них для лікування туберкульозу фторхінолони застосовували лише у 2 (18,8 %) пацієнтів 4-ї групи (p > 0,05).

Отже, 3-тя та 4-та групи порівняння також були співставні за статтю, віком, поширеністю туберкульозних змін у легенях та вираженістю клінічних проявів туберкульозу, масивністю бактеріовиділення на момент вступу до стаціонару, а також за даними історії попереднього лікування, зокрема за частотою призначення у минулому фторхінолонів.

Між хворими 5-ї та 6-ї груп згідно визначення "випадок туберкульозу" встановили: "новий випадок туберкульозу" — у 4 (8,7 %) та у 2 (7,1 %) хворих, "повторне лікування терміном до 2-х років" — у 24 (52,2 %) та у 17 (60,7 %) хворих, " повторне лікування терміном 2 та більше років " — у 18 (39,1 %) та у 9 (32,2 %) хворих, відповідно, p > 0,05. Чоловіків серед них було — 30 (65,2 %) та 15 (53,5 %) хворих, жінок — 16 (34,8 %) та 13 (46,5 %) хворих, вік до 40 років визначали у 28 (84,8 %) та у 22 (78,5 %) хворих, p > 0,05.

У 34 (73,9 %) хворих 5-ї групи та у 19 (67,8 %) — 6-ї встановлений деструктивний туберкульозний процес із наявністю численних (2 та більше) каверн різних розмірів, та у 9 (19,6 %) проти 5 (17,8 %) хворих відповідно, була наявною одна каверна великих розмірів (p > 0,05). Усього деструкції в легенях визначали у 43 (93,5 %) хворих 5-ї групи та у 24 (85,7 %) хворих 6-ї групи, p > 0,05.

Між хворими 5-ї та 6-ї груп, інфільтративні зміни у легенях рентгенологічно визначені як обмежені, або поширені однобічні, або поширені двобічні — у 4 (8,7 %) проти 2 (7,1 %) хворих, у 18 (39,1 %) проти 9 (32,1 %) хворих, у 24 (52,2 %) проти 17 (60,8 %) хворих, відповідно, p > 0,05.

Виражені клінічні прояви туберкульозу (інтоксикаційний, бронхо-легеневий синдроми) визначали у більшості хворих 5-ї та 6-ї груп порівняння: у 39 (84,8 %) та у 25 (89,3 %) пацієнтів, відповідно (p > 0,05).

Масивне бактеріовиділення на момент вступу до стаціонару встановили у більшості хворих груп порівняння: у 38 (82,6 %) хворих 5-ї групи та у 26 (92,8 %) — 6-ї (p > 0,05).

Серед хворих, що увійшли у дослідження (5-та та 6-та групи), згідно історії попереднього лікування, не отримували ПТП або лише ПТП I ряду 12 (26,1 %) та 9 (32,1 %) хворих, I та II ряду –36 (78,2 %) та 19 (67,9 %) хворих, відповідно (p > 0,05). Серед них для лікування туберкульозу фторхінолони застосовували у 7 (15,2 %) пацієнтів 5-ї групи, у той же час серед хворих 6-ї групи застосовували фторхінолони у 6 (21,4 %) пацієнтів (p > 0,05).

Отже, 5-та та 6-та групи порівняння також були співставні за статтю, віком, поширеністю туберкульозних змін у легенях та вираженістю клінічних проявів туберкульозу, масивністю бактеріовиділення на момент вступу до стаціонару, а також за даними історії попереднього лікування, зокрема за частотою призначення у минулому фторхінолонів.

Ефективність застосування Mfx та Lfx на момент завершення ІФХТ оцінювали між хворими 1-ї та 2-ї, 3-ї та 4-ї, 5-ї та 6-ї груп за динамікою основних клінічних симптомів туберкульозу та рентгенологічних даних, лабораторними показниками на момент виписки зі стаціонару (завершення ІФХТ):

а) ефективне лікування:

- припинення бактеріовиділення та загоєння каверн (або їх відсутність) за умови доброї прихильності до лікування;

- припинення бактеріовиділення та регресія каверн (зменшення розмірів, витончення стінок) за умови доброї прихильності до лікування;

- ефективне лікування загалом — припинення бактеріовиділення загалом за умови доброї прихильності до лікування;

б) неефективне лікування:

- невдача лікування — продовження бактеріовиділення.

Переносимість Mfx та Lfx оцінювали на підставі клінічних та лабораторних даних.

Дані клінічного, бактеріологічного обстеження й результатів лікування пацієнтів оброблювалися та обчислювалися за параметричними й непараметричними методами статистики. Були обраховані й визначалися: середня арифметична показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчатись за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Ст'юдента-Фішера, U-критерію Уілкоксона-Манна-Уїтні. Два порівнювані режими хіміотерапії вважались

клінічно еквівалентними, якщо 95,0 % довірчий інтервал знаходиться у межах ± 5,0 % різниці відношення ефективне лікування/невдача. Робота виконана за кошти державного бюджету.

Результати та їх обговорення

Ефективність лікування за основними показниками між хворими груп порівняння (1-ї та 2-ї, 3-ї та 4-ї, 5-ї та 6-ї) на момент виписки зі стаціонару (завершення ІФХТ) наведена у таблиці 1.

левофлоксацином, виявили лише у хворих на РР ТБ: за 6 місяців ІФХТ, ефективного лікування (припинення бактеріовиділення) досягли у 29 (63,0 %) проти 7 (25,0 %) хворих (p < 0,05), а загоєння каверн на фоні припинення бактеріовиділення — у 6 (13,9 %) із 43 хворих, у яких визначали деструкції, проти 3 (12,5 %) із 24 хворих, відповідно (p > 0,05). Моксифлоксацин у складі комплексної хіміотерапії не виявив позитивного клінічного ефекту у 17 (37,0 %) хворих, левофлоксацин — у 21 (75,0 %) хворих (p < 0,05).

Таблиця 1

Ефективність моксифлоксацину та левофлоксацину в комплексному лікуванні хворих на МР ТБ на момент завершення ІФХ

Показник ефективності		Кількість хворих											
		МР ТБ (офлоксацин чутливі МБТ)				МР ТБ (офлоксацин резистентні МБТ)				РР ТБ			
		1-ша група, n = 32		2-га група, n = 124		3-тя група, n = 14		4-та група, n = 12		5-та група, n = 46		6-та група, n = 28	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Ефективне лікування	припинення бактеріовиділення та загоєння каверн	12	42,9	41	40,6	2	15,4	2	18,2	6	13,9	3	12,5
	припинення бактеріовиділення та регресія каверн	13	40,6	56	45,2	9	64,3	6	50,0	23	50,0*	4	14,3
Ефективне лікування загалом (припинення бактеріовиділення)		25	78,1	97	78,2	11	78,5	8	63,6	29	63,0*	7	25,0
Неефективне лікування		7	21,9	27	21,8	3	21,5	4	36,4	17	37,0*	21	75,0

Примітка. * — міжгрупові значення показника достовірно відрізняються, p < 0,05.

У хворих на МР ТБ із офлоксацин-чутливими штамами МБТ як моксифлоксацин, так і левофлоксацин у складі комплексних режимів хіміотерапії виявили однаково високий клінічний ефект. За 6 місяців ІФХТ, ефективного лікування (припинення бактеріовиділення) досягли у 25 (78,1 %) хворих, котрим призначали моксифлоксацин та у 97 (78,2 %) — левофлоксацин, відповідно, а загоєння каверн на фоні припинення бактеріовиділення досягли у 12 (42,9 %) із 28 хворих, у яких визначали деструкції, та у 41 (40,6 %) із 101 хворих, відповідно (p > 0,05). Моксифлоксацин у складі комплексної хіміотерапії не виявив позитивного клінічного ефекту у 7 (21,9 %) хворих, левофлоксацин — у 27 (21,8 %) хворих.

У хворих на МР ТБ із офлоксацин-резистентними штамами МБТ встановлена тенденція щодо отримання високого клінічного ефекту моксифлоксацину у складі комплексних режимів хіміотерапії, порівняно з левофлоксацином, хоча статистично значимої різниці не отримано: за 6 місяців ІФХТ, ефективного лікування (припинення бактеріовиділення) досягли у 11 (78,5 %) проти 8 (63,6 %) хворих, а загоєння каверн на фоні припинення бактеріовиділення досягли у 2 (15,4 %) %) із 13 хворих, у яких визначали деструкції, проти 2 (18,2 %) із 11 хворих, відповідно (p > 0,05). Моксифлоксацин у складі комплексної хіміотерапії не виявив позитивного клінічного ефекту у 3 (21,5 %) хворих, левофлоксацин — у 4 (36,4 %) хворих (p > 0,05).

Значно вищий клінічний ефект моксифлоксацину у складі комплексних режимів хіміотерапії, порівняно з

Переносимість лікування між хворими груп порівняння представлена у таблиці 2. Загалом в комплексному лікуванні моксифлоксацин отримували 92 хворих, а левофлоксацин — 164 хворих. Побічні реакції у разі застосування режимів хіміотерапії, що включали різні ПТП II ряду, виникли у однакової кількості хворих незалежно від того чи приймали вони моксифлоксацин або левофлоксацин: у 40,2 % та у 32,9 % хворих (p > 0,05). Потребували відміни ПТП, що викликав побічну реакцію, відповідно 18,5 % та 10,9 % хворих (p > 0,05). Серед загальної кількості хворих, побічні реакції безпосередньо на Mfx або Lfx були зареєстровані у 10 (10,8 %) та 14 (8,5 %) пацієнтів. Відмінено Mfx або Lfx у зв'язку із розвитком побічних реакцій, що не підлягали усуненню симптоматичними засобами, — у 3,2 % та у 1,8 % хворих, відповідно (p > 0,05). У разі призначення Mfx, порівняно з Lfx, виникали наступні побічні реакції: серцево-судинні — у 3,2 % проти 0,6 % хворих, диспепсичні — у 3,2 % проти 1,2 % хворих, неврологічні — у 3,2 % проти 2,4 % хворих, артралгії у 1,2 % хворих проти 3,6 %, відповідно (p > 0,05). Проведені дослідження довели, що моксифлоксацин, порівняно з левофлоксацином, у складі комплексних режимів хіміотерапії через 6 місяців застосування виявив значно кращу клінічну ефективність у хворих на РР ТБ: ефективне лікування встановили у 63,5 % проти 25 % хворих, відповідно (p < 0,05). У хворих на МР ТБ із офлоксацин-чутливими МБТ, встановили однаково високу клінічну ефективність як Mfx, так і Lfx (ефективне лікування — у 78,1 % та у 78,2 % хворих, p > 0,05). У хворих

Таблиця 2

Переносимість лікування у хворих на МР ТБ, котрим застосували Mfx або Lfx

Характеристика побічних реакцій		Частота побічних реакцій			
		Mfx, n = 92		Lfx, n = 164	
		Абс.	%	Абс.	%
Виникли на режим ХТ загалом (із включенням Mfx/Lfx)		37	40,2	54	32,9
Потребували відміни хворим ПТП, що викликали побічний ефект		17	18,5	18	10,9`
Виникли безпосередньо від прийому Mfx/Lfx		10	10,8	14	8,5
Потребували відміни хворим Mfx/Lfx		3	3,2	3	1,8
Вид побічних ефектів від прийому Mfx/Lfx	серцево-судинні	3	3,2	1	0,6
	диспепсичні	3	3,2	2	1,2
	неврологічні	3	3,2	4	2,4
	артралгії	1	1,2	6	3,6
	гепатотоксичні	0	0,0	0	0,0
	алергічні	0	0,0	1	0,6
	фототоксичні	0	0,0	0	0,0

на МР ТБ із офлоксацинрезистентними МБТ, встановлена лише тенденція щодо кращої ефективності лікування у разі призначення Mfx порівняно з Lfx (ефективне лікування — у 78,5 % проти 63,6 % хворих, p > 0,05). Статистично значимої різниці отримано не було, можливо, у зв'язку із невеликою кількістю спостережень між цими групами порівняння.

З респіраторних фторхінолонів, що застосовуються для лікування хворих на МР ТБ та РР ТБ, моксифлоксацин має найвищу вартість. Тому бажано встановити вартість-ефекивність режимів хіміотерапії, у складі котрих застосовували Mfx, порівняно з режимами хіміотерапії, у складі котрих застосовували Lfx. Вартість-ефективність режиму хіміотерапії — це відношення показників абсолютної вартості режиму хіміотерапії щодо ефективності лікування туберкульозу (частота припинення бактеріовиділення). Абсолютна вартість режиму хіміотерапії — це вартість препаратів, які застосовуються у режимі хіміотерапії за фіксований термін, та розраховується згідно цін державної закупівлі ПТП. У зв'язку із достовірно вищою ефективністю моксифлоксацину, порівняно з левофлоксацином лише у хворих на РР ТБ, розрахунки вартості-ефективності були проведені для даної категорії хворих. Режими хіміотерапії для розрахунку їх вартості-ефективності наступні: I — MfxZCmEtPasTzdCfz; II — LfxZCmEtPasTzdCfz. ПТП включались у режими хіміотерапії з розрахунку їх

Таблиця 3

Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для лікування хворих на РР ТБ у разі застосування моксифлоксацину або левофлоксацину

Режими хіміотерапії	Схема розрахунку	Вартість грн.	Ефективність хіміотерапії (частота припинення бактеріовиділення, %)	Вартість/ Ефективність, грн. на 1 %
6MfxZCmEtPasTzdCfz	180 діб * (28,5 грн. * 1 табл + 0,27 грн. * 4 табл. + 120,0 грн. * 1флак + 1,33 грн.* 3 табл. + 3,29 грн.* 12 г + 50,0 грн. * 3 табл. + 4,33 грн. * 2 табл.)	63307,8	63,0	1004,9
6LfxZCmEtPasTzdCfz	180 діб * (1,33 грн. * 2 табл. + 0,27 грн. * 4 табл. + 120,0 грн. * 1флак + 1,33 грн.* 3 табл. + 3,29 грн.* 12 г + 50,0 грн. * 3 табл. + 4,33 грн. * 2 табл.)	58656,6	25,0	2346,3

Таблиця 4

Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для лікування хворих на МР ТБ у разі застосування моксифлоксацину або левофлоксацину

Режими хіміотерапії	Схема розрахунку	Вартість грн.	Ефективність хіміотерапії (частота припинення бактеріовиділення, %)	Вартість/ Ефективність, грн. на 1 %
6MfxZKmEtTzd	180 діб * (28,5 грн. * 1 табл + 0,27 грн. * 4 табл. + 3,0 грн. * 1флак + 1,33 грн.* 3 табл. + 51,0 грн. * 3 табл.)	33597,0	78,1	430,2
6LfxZKmEtTzd	180 діб * (1,33 грн. * 2 табл. + 0,27 грн. * 4 табл. + 3,0 грн. * 1флак + 1,33 грн.* 3 табл. + 51,0 грн. * 3 табл.)	28945,8	78,2	370,2

щоденного застосування у загальнотерапевтичних дозах перорально. В обох режимах Cm застосовувався внутрішньом'язово. Добова доза Mfx — 0,4 г, Lfx — 1,0 г. Термін застосування режимів, що порівнюються — 6 місяців (180 діб). Отже, як свідчать дані таблиці 3, абсолютна вартість режимів хіміотерапії для лікування одного пацієнта між хворими, котрим призначали Mfx або Lfx становила 63307,8 грн. проти 58656,6 грн, відповідно. У той же час вартість/ефективність режимів хіміотерапії на основі Mfx, порівняно Lfx у 2,3 раза нижча — 1004,9 грн. на 1 % припинення бактеріовиділення проти 2346,3 грн. Отже, згідно показника вартість-ефективність, хворим на РР ТБ найбільш доцільно застосовувати у режимах хіміотерапії моксифлоксацин, тому що користь, якої вдалося досягти завдяки певним витратам, виправдовує витрачені на нього кошти.

При розрахунках показника вартість-ефективність, хворим на МР ТБ ми встановили, що абсолютна вартість режимів хіміотерапії для лікування одного пацієнта між хворими, котрим призначали Mfx або Lfx становила 33597 грн. проти 28945,8 грн, відповідно (табл. 4). Вартість/ефективність режимів хіміотерапії на основі Mfx, порівняно Lfx була на 14 % вища — 430,2 грн. на 1 % припинення бактеріовиділення проти 370,2 грн.

Висновки

Достовірно вищий клінічний ефект моксифлоксацину порівняно з левофлоксацином у складі комплексних режимів хіміотерапії виявили лише у хворих із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів: за 6 місяців інтенсивної фази хіміотерапії ефективного лікування (припинення бактеріовиділення) досягли у 63,0 % хворих проти 25,0 % хворих ($p < 0,05$), а вартість/ефективність режимів хіміотерапії на основі моксифлоксацину, порівняно з левофлоксацином була у 2,3 раза нижча. Хворим на РР ТБ доцільно застосовувати у режимах хіміотерапії моксифлоксацин через його клінічну та економічну перевагу над левофлоксацином.

У хворих на МР ТБ із офлоксацин-чутливими штамами МБТ як моксифлоксацин, так і левофлоксацин виявили однаково високий клінічний ефект у складі комплексних режимів хіміотерапії. За 6 місяців інтенсивної фази хіміотерапії ефективного лікування (припинення бактеріовиділення) досягли у 78,1 % хворих, котрим призначали моксифлоксацин та у 78,2 % хворих, яким призначали левофлоксацин, а загоєння каверн на фоні припинення бактеріовиділення за цей період досягли відповідно у 42,6 % та 40,6 % хворих ($p > 0,05$), при цьому вартість/ефективність режимів із застосуванням моксифлоксацину була на 14 % вищою. Моксифлоксацин недоцільно призначати хворим на МР ТБ із офлоксацин-чутливими штамами МБТ через відсутність його клінічної та економічної переваги над левофлоксацином.

Як моксифлоксацин, так і левофлоксацин у комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз виявили задовільну переносимість. Частота побічних ефектів під час застосування комплексних режимів хіміотерапії із включенням моксифлоксацину або левофлоксацину становила 40,2 % проти 32,9 % ($p > 0,05$), однак безпосередньо від прийому моксифлоксацину побічні ефекти виникли у 10,8 % хворих, а левофлоксацину — у 8,5 % хворих ($p > 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Yew, W. W.* Management of multidrug-resistant tuberculosis: update 2007 [Text] / W. W. Yew, C. C. Leung // Respirology. — 2008. — V. 13. — P. 21–46.
2. *Guidelines* for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Text] / WHO/HTM/TB — 2008. — 402 p.
3. *Treatment* of tuberculosis: guidelines — 4-th edition [Text] // WHO/HTM/TB — 2010. — 143 p.
4. *Падейская, Е. Н.* Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике [Текст] / Е. Н. Падейская, В. П. Яковлев. — Москва: Биоинформ, 1998. — 351 с.
5. *In-vitro* activity of a new fluoroquinolones against recent clinical isolates [Text] / D. Felmingham [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 1997. — V. 39, suppl. B. — P. 43–49.
6. *Aminimanizani, A.* Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluroquinolone anyibacterials [Text] / A. Aminimanizani, P. Beringer, R. Jelliffe // Clin. Pharmacokinet. — 2001. — V. 40. — P. 169–187.
7. *Population* Pharmacokinetics of Levofloxacin, Gatifloxacin, and Moxifloxacin in Adults with Pulmonary Tuberculosis [Text] / C. A. Peloquin [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2008. — V. 52, № 3. — P. 852–857.
8. *Comparative* roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong [Text] / W. W Yew [et al.] // Chest. — 2003. — V. 124. — P. 1476–1481.
9. *Outcomes* of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens [Text] / W. W. Yew [et al.] // Chest. — 2011. — V. 17, № 3. — P. 744–751.
10. *Ефективність* Lfx в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу [Текст] / С. О. Черенько [та співавт.] // Укр. пульмонол. журн. — 2010. — № 3. — С. 22–26.
11. *Multidrug-resistant* tuberculosis management in resource-limited setting [Text] / E. Nathanson [et al.] // Imerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12, № 9. — P. 705–715.
12. *Development* of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug resistant tuberculosis treatment [Text] / S. S. Shin [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2010. — V. 182. — P. 426–432.
13. *A preliminary* study on the definition of ressstant breakpoints of ofloxacin and levofloxacin for Mycobacterium tuberculosis [Text] / X. R. Huang [et al.] // Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi. — 2004. — V. 27, № 2. — P. 84–88.
14. *Incidence* of Moxifloxacin Resistance in Clinical Mycobacterium tuberculosis Isolates in Houston, Texas [Text] / H. M. El Sahl [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2011. — V. 49, № 8. — P. 2942–2945.
15. *Retrospective* comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes [Text] / J. Lee [et al.] // Korean J. Intern. Med. — 2011. — V. 26, № 1. — P. 153–159.
16. *Moxifloxacin-contained* regimens of reduced duration produce a stable cure in murine tuberculosis [Text] / E. Nuermberger [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2004. — V. 170. — P. 1131.
17. *Moxifloxacin*, Ofloxacin, Sparfloxacin, and Ciprofloxacin against Mycobacterium tuberculosis: Evaluation of In Vitro and Pharmacodynamic Indices That Best Predict In Vivo Efficacy [Text] / R. K. Shandil [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — V. 51, № 2. — P. 576–582.
18. *Should* Moxifloxacin be used for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis? An Answer from a murine model [Text] / J. Poissy [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2010. — V. 54, № 11. — P. 4765–4771.
19. *A Phase* II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacine in pulmonary tuberculosis [Text] / R. Rustomjee [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2008. — V. 12, № 2. — P. 128–138.
20. *Activity* of levofloxacin in a murine model of tuberculosis [Text] / S. P. Klemens, C. A. Sharpe, M. C. Rogge, M. H. Cynamon // Antimicrob. Agents Chemother. — 1994. — V. 38, № 7. — P. 1476–1479.
21. *In vitro* antituberculosis activity of ofloxacin and levofloxacin against multidrug resistant tuberculosis and clinical outcomes [Text] / T. Atsuhiko [et al.] // Kekkaku. — 2006. — V. 81, № 4. — P. 337–344.
22. *Early* bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study [Text] / M. W. Pletz [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — V. 48. — P. 780–782.

23. *Fluoroquinolone* action against clinical isolates of Mycobacterium-tuberculosis: effects of a C-8 methoxyl group on survival in liquid media and in human macrophages [Text] / B. Y. Zhao, R. Pine, J. Domagala, K. Drlical // Antimicrob. Agents and Chemother. — 1999. — V. 43, № 3. — P. 661–666.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, ПЕРЕНОСИМОСТИ И СТОИМОСТИ-ЭФФЕКТИВНОСТИ МОКСИФЛОКСАЦИНА И ЛЕВОФЛОКСАЦИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

С. А. Черенько, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребная, Ю. А. Сенько, Е. А. Рева

Резюме

В открытом рандомизованном контролируемом клиническом исследовании принимали участие 182 пациента с мультирезистентним туберкулезом (МР ТБ) и 74 пациента с туберкулезом с расширенной резистентностью (РР ТБ), которые лечились на базе II терапевтического отделения Национального института фтизиатрии и пульмонологии за период с 2007 по 2011 год. Всем больным на протяжении стационарного лечения в режимах химиотерапии из группы фторхинолонов назначали моксифлоксацин (Mfx — 92 пациента) или левофлоксацин (Lfx — 164 пациента). Достоверно высший клинический эффект Mfx сравнительно с Lfx в составе комплексных режимов химиотерапии выявили только у больных с РР ТБ: за 6 месяцев интенсивной фазы химиотерапии прекращения бактериовыделения достигли у 63 % больных против 25 % больных соответственно (p < 0,05), а показатель «стоимость/эффективность» режимов химиотерапии на основе Mfx сравнительно с Lfx был в 2,3 раза ниже. У больных с МР ТБ с офлоксацин-чувствительными штаммами МБТ как Mfx так и Lfx оказали одинаково высокий клинический эффект в составе комплексных режимов химиотерапии. За 6 месяцев интенсивной фазы химиотерапии прекращения бактериовыделения достигли у 78,1 % больных, которым назначали Mfx и у 78,2 % больных, которым назначали Lfx, а заживление каверн на фоне прекращения бактериовыделения за этот период достигли соответственно у 42,6 % и 40,6 % больных, (p > 0,05), при этом стоимость/эффективность режимов с применением Mfx была на 14 % выше. У больных с МР ТБ с офлоксацин-резистентними штаммами МБТ установлена тенденция относительно более высокого клинического эффекта Mfx в составе комплексных режимов химиотерапии, сравнительно с Lfx, хотя статистически значимого различия не получено: за 6 месяцев прекращение бактериовыделения достигли у 78,5 % больных против 63,6 % (p > 0,05).

COMPARATIVE ASSESMENT OF CLINICAL EFFECTIVENESS, TOLERABILITY AND COST-EFFICIENCY OF MOXIFLOXACIN AND LEVOFLOXACIN IN COMPLEX TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

S. O. Cherenko, N. A. Lytvynenko, M. V. Pogrebnaya, Yu. O. Senko, O. A. Reva

Summary

In an open randomized controlled clinical trial we enrolled 182 patients with multidrug resistant tuberculosis (MDR TB) and 74 patients with tuberculosis with extensive drug resistance (XDR TB), treated at the Phthysiology department of National institute of phthisiology and pulmonology for the period from 2007 till 2011. Either moxifloxacin (Mfx — 92 patients) or levofloxacin (Lfx — 164 patients) were administered as a part of chemotherapy in all patients during hospitalization period. Significantly higher clinical effect of Mfx compared with Lfx in complex chemotherapy regimens was found only in patients with XDR TB: by the end of 6th month of intensive phase a smear conversion was achieved in 63 % of patients on Mfx versus 25 % of patients on Lfx, respectively (p <0,05). The cost-efficiency index of chemotherapy with Mfx was 2,3 times lower than in Lfx group. In patients with ofloxacin-sensitive MDR TB both Mfx and Lfx were equally effective. By the end of 6th month of intensive phase of chemotherapy a smear conversion was achieved in 78,1% of patients on Mfx and in 78,2% of patients on Lfx; the healing of cavities for the same period was 42,6 % and 40,6 %, respectively (p > 0,05); the cost-effectiveness of regimens using Mfx was on 14% higher. In patients with MR TB, caused by ofloxacin-resistant strains, we noted a non-significant trend to higher clinical effect of Mfx in complex chemotherapy regimens: by the end of 6th month of intensive phase a smear conversion was achieved in 78,5% Mfx versus 63,6 % Lfx patients (p > 0,05).