

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ
І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ГРЕЧАНИК ЛЕОНІД ІВАНОВИЧ

УДК: 616.24 – 002.5 – 085.2/3 – 036.13.001.5

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ
ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МОКСИФЛОКСАЦИНУ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Кужко Михайло Михайлович,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»,
провідний науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Зайков Сергій Вікторович,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
МОЗ України,
професор кафедри фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

Грищук Леонід Андрійович,

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського
МОЗ України»,
професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

Захист дисертації відбудеться «27» листопада 2017 р. об 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «26» жовтня 2017 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Туберкульоз легень через його епідемічну значущість, соціально-економічні збитки, ускладнений перебіг захворювання та наслідки визнаний експертами Всесвітньої організацією охорони здоров'я (ВООЗ) проблемою всесвітньої небезпеки (ВООЗ, 2015). Україна відноситься до 18 країн Європейського регіону на які приходить до 87 % випадків туберкульозу, що в 8,0 разів більше відносно інших країн (Фещенко Ю. І., 2013; Мельник В. М., 2014).

Незважаючи на високий рівень науково-практичного обґрунтування наявних стандартів хіміотерапії туберкульозу, ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) в Україні є недостатньо високою та складає 69,6 % (ВООЗ, 2014; Мельник В. М., 2015), хоча в середньому в світі лікування є ефективним у 87 % вперше виявлених хворих з бактеріовиділенням (Фещенко Ю. І., 2013). Тому проблема клінічного вилікування хворих на ВДТБ є пріоритетною для вітчизняної фтизіатрії.

У сучасній епідеміологічній ситуації з туберкульозу, яка характеризується обмеженням арсеналу протитуберкульозних препаратів, наростанням резистентності мікобактерій туберкульозу, необхідний пошук нових протитуберкульозних препаратів, які забезпечать високий бактеріостатичний рівень в крові та в зонах ураження (Черенько С. О., 2012; Кужко М. М., 2016; Leibert. E., 2010). Виключно важливою вважають роль фторхінолонів в лікуванні хворих на туберкульоз легень (Boogaard J. et al., 2009). Первинна резистентність збудника туберкульозу найбільш часто визначається до препаратів основного ряду і рідко виявляється до фторхінолонів (Чуканова В. И., 2005; Мельник В. М. та ін., 2013; Lee H. et al., 2015).

Серед останньої генерації фторхінолонів, моксифлоксацин вважається найбільш перспективним препаратом для фтизіатрії (Tulkens P. M., 2012; Schluger N. W., 2013; Gillespie S. H., 2016). На тваринних моделях доведена більш висока ефективність режимів хіміотерапії з включенням моксифлоксацину порівняно зі стандартним режимом лікування (Nuermberger E. L., 2004).

Але питання обґрунтування показань до застосування моксифлоксацину в складі комплексної протитуберкульозної терапії та оптимальних режимів у хворих на ВДТБ, віддаленні результати ефективності його застосування у даній категорії хворих остаточно не визначені, що потребує подальшого поглибленого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»: «Розробити нові інтенсивні короткострокові режими протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень» (№ держ. реєстрації 0113U000266).

Мета дослідження – вивчити ефективність застосування моксифлоксацину (Mfc) в складі протитуберкульозної терапії хворих на ВДТБ, розробити показання до його застосування.

Задачі дослідження:

1. Визначити мінімальні інгібуючі концентрації пероральних та парентеральних лікарських форм моксифлоксацину.

2. Вивчити бактеріостатичну активність крові при застосуванні моксифлоксацину у хворих на ВДТБ.

3. Дослідити створювані моксифлоксацином концентрації в сироватці крові при різних способах його введення у хворих на ВДТБ.

4. Провести аналіз клінічної ефективності оптимізованого режиму протитуберкульозної терапії із застосуванням моксифлоксацину у хворих на ВДТБ.

5. Розробити режим лікування хворих на ВДТБ із включенням моксифлоксацину.

6. Дослідити віддалені наслідки лікування хворих на ВДТБ із застосуванням моксифлоксацину протягом основного курсу протитуберкульозної терапії.

Об'єкт дослідження: вперше діагностований туберкульоз легень.

Предмет дослідження: залежність рівня бактеріостатичної активності крові (БАК) та створюваних концентрацій моксифлоксацину в сироватці крові від способу його введення, вплив моксифлоксацину на ефективність лікування хворих на ВДТБ в інтенсивну фазу (ІФ) хіміотерапії та протягом основного курсу лікування при наявності резистентності або непереносимості до ізоніазиду (Н) чи етамбутолу (Е); частота та характер побічних реакцій, віддаленні результати лікування.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, мікробіологічні, рентгенологічні, функціональні, статистичні.

Наукова новизна. Вперше визначені мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) моксифлоксацину у відношенні лабораторного штаму H37Rv при різних способах його застосування у хворих на ВДТБ. Доведено, що мінімальні інгібуючі концентрації інфузійної та пероральної форми моксифлоксацину достовірно не відрізняються.

Вперше визначена бактеріостатична активність крові при застосуванні моксифлоксацину у хворих на ВДТБ. Доведено, що застосування моксифлоксацину призводить до переважно високих та середніх рівнів БАК.

Вперше встановлені створювані концентрації моксифлоксацину у хворих на ВДТБ при різних способах його застосування. Доведено, що високі концентрації моксифлоксацину не залежать від способу його введення та утримуються на високому рівні протягом всієї доби.

Доведено, що застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду або етамбутолу при їх непереносимості або резистентності в інтенсивну фазу хіміотерапії та впродовж основного курсу лікування хворих на ВДТБ сприяє підвищенню частоти припинення бактеріовиділення, але суттєво не впливає на регресію вогнищево-інфільтративних змін в легенях та терміни стаціонарного лікування хворих.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені показання до застосування моксифлоксацину в складі комплексної протитуберкульозної терапії у хворих на ВДТБ, який призначається при резистентності або непереносимості ізоніазиду чи етамбутолу.

Впровадження результатів дослідження в практику. Основні результати роботи впроваджені у практичну діяльність відділення діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», клініці туберкульозу Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий

клінічний госпіталь», III фтизіо-терапевтичному відділенні Тернопільського спеціалізованого територіального медичного об'єднання «Фтизіатрія», 3 відділенні КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» м. Харків.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел та архівних даних за темою дисертації. Разом із науковим керівником визначені актуальні напрямки досліджень, сформульовано мету та завдання наукової роботи. Дисертантом особисто здійснені планування та проведення експериментальної та клінічної частини роботи: клінічне обстеження та лікування пацієнтів, інтерпретація одержаних результатів, складання баз даних та статистична обробка матеріалу. Висновки і практичні рекомендації досліджень сформульовані автором разом із науковим керівником. Наукові публікації виконувались у співавторстві з науковим керівником та співробітниками Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України».

Апробація роботи. Основні положення роботи висвітлені на науково-практичній конференції Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» № 8 «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Київ, 2010); II міжнародній науково-практичній конференції «Інтегративний підхід к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции»; (м. Гомель, 2011); науково-практичній конференції з міжнародною участю: Актуальні інфекційні захворювання: клініка, діагностика, лікування і профілактика. (м. Київ, 2013); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (м. Київ, 2014); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (м. Київ, 2015); науково-практичній конференції «Актуальні інфекційні захворювання: клініка, діагностика, лікування, профілактика» (м. Київ, 2015); міжнародній науково-практичній конференції: «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (м. Одеса, 2015); щорічному конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Амстердам, 2015); III міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Чернівці, 2016); IX конгресі Євро-Азіатського респіраторного товариства та VII конгресі пульмонологів Центральної Азії (м. Ташкент, 2016); Європейському респіраторному інтернаціональному конгресі (м. Лондон, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 17 наукових робіт, з них 7 – у фахових виданнях (із них 2 – у виданнях, зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах), 10 – у вигляді тез доповідей на науково-практичних конференціях та міжнародних конгресах.

Структура дисертації. Дисертація обсягом 162 сторінки, ілюстрована 36 таблицями та 6 рисунками. Складається із вступу, шести розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 212 найменувань (102 вітчизняних та 110 іноземних).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Клінічну ефективність оптимізованого режиму протитуберкульозної терапії із застосуванням моксифлоксацину вивчали в

рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому вивчали безпосередні результати інтенсивної фази хіміотерапії у 102 хворих на ВДТБ. Основну групу (ОГ) становили 58 пацієнтів, які отримували моксифлоксацин перорально в добовій дозі 400 мг в ІФ протитуберкульозної терапії. ОГ була розподілена на дві підгрупи: пацієнти ІА групи (31 особа) отримували моксифлоксацин замість етамбутолу, пацієнти ІБ групи (27 осіб) отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду в інтенсивну фазу хіміотерапії. В контрольній групі (КГ) (ІІ група) 44 хворих отримували стандартну терапію.

Обов'язковим критерієм включення пацієнтів у дане дослідження була наявність бактеріовиділення, порожнин розпаду в легенях та відсутність полі – та мультирезистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів І ряду.

В подальшому, на другому етапі виконання дисертаційної роботи вивчали ефективність застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду та етамбутолу при резистентності до останніх або їх непереносимості.

У дослідження щодо вивчення ефективності застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду ввійшов 51 хворий на ВДТБ. Пацієнти були розподілені на дві групи: хворі ОГ (24 особи) замість ізоніазиду одержували моксифлоксацин 400 мг per os щодня протягом 6 місяців основного курсу хіміотерапії, хворі КГ (27 осіб) отримували стандартний режим хіміотерапії також протягом 6 місяців.

У дослідження щодо вивчення ефективності застосування моксифлоксацину замість етамбутолу включено 69 пацієнтів. В ОГ 29 осіб замість етамбутолу одержували моксифлоксацин 400 мг per os щодня протягом інтенсивної фази протитуберкульозної терапії. Хворі КГ (40 осіб) отримували стандартний режим протитуберкульозної терапії.

У всіх пацієнтів, які були включені у дане дослідження щодо вивчення ефективності застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду або етамбутолу при резистентності до них або їх непереносимості у хворих на ВДТБ була наявність МБТ у мокротинні, рентгенологічне виявлення порожнини розпаду та виявлена монорезистентність МБТ до ізоніазиду/етамбутолу або їх непереносимість.

Хворі в ОГ та КГ кожного з досліджень були співставні між собою за віком, статтю, клінічними формами, поширеністю туберкульозного процесу та бактеріовиділенням. В усіх групах переважали пацієнти чоловічої статі віком до 40 років, тобто найбільш працездатного віку. У переважній кількості хворих всіх груп мала місце інфільтративна форма деструктивного туберкульозного процесу.

Клінічний огляд та всі загально-клінічні дослідження пацієнтів проводилися на початку, в ході та наприкінці лікування. Загальні аналізи крові, сечі та біохімічне дослідження крові проводилось 1 раз на місяць. Мікроскопічне дослідження мокротиння проводилось кожні 2 тижні протягом інтенсивної фази лікування, молекулярно-генетичне («GeneXpert») – на початку лікування, культуральне дослідження мокротиння – 1 раз у 2 місяці протягом всього основного курсу лікування, рентгенологічне обстеження легень – на початку лікування, наприкінці інтенсивної фази та в кінці основного курсу хіміотерапії.

Ефективність лікування оцінювали за критеріями комплексу клініко-рентгенологічних та мікробіологічних показників: зникнення клінічної

симптоматики, терміни припинення бактеріовиділення (мікроскопічно та культурально), динаміка патологічних змін в легенях, терміни тривалості стаціонарного лікування, частота та характер побічних реакцій в ІФ хіміотерапії.

Мінімальні інгібуючі концентрації досліджували на рідкому поживному середовищі Проскауера-Бека з додаванням до нього *ex tempore* 10 % (об'ємних) нормальної конячої сироватки. У якості тест-штаму використовували культуру МБТ (H37Rv).

БАК визначали у 12 хворих на ВДТБ відносного стандартного лабораторного штаму МБТ (H37Rv) на рідкому поживному середовищі Проскауера-Бека за методикою Рудого В. В. (Драбкіна Р. О., 1969). Про рівень БАК судили по найбільшому розведенню крові, в якому ще спостерігались затримання росту МБТ. Низькою вважали БАК у розведеннях 1:2–1:4; середньою 1:8–1:16; високою 1:32–1:512.

Фармакокінетичні характеристики моксифлоксацину досліджували у 10 хворих на ВДТБ хроматографічним методом через 1, 2, 4, 8, 24 годин після перорального та парентерального його застосування.

Вміст моксифлоксацину (X) в 1 мл сироватки в мг вираховували за наступною формулою: $X = (S1 \times m0 \times A \times (100 - W) \times 5) / (S0 \times 100 \times 1000)$, де: S1 – середнє значення площ піків досліджуваного препарату (моксифлоксацин), вираховане з хроматограм досліджуваного розчину; S0 – середнє значення площ піків моксифлоксацину, вираховане з хроматограм розчину СЗ моксифлоксацину; m0 – маса навважки СЗ моксифлоксацину в мг; А – вміст основної речовини у СЗ моксифлоксацину у %; W – вологість СЗ моксифлоксацину у %.

Результати дослідження оброблялися за допомогою ліцензійного програмного продукту пакету Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Оцінка достовірності відмінностей вивчалась за параметричними та непараметричними методами статистики із застосуванням t-критерію Ст'юдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні (Лапач С. Н., 2000).

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті дослідження мінімальної інгібуючої концентрації моксифлоксацину не встановлено достовірної різниці між формою введення препарату: МІК інфузійної форми моксифлоксацину становив 0,12 мкг/мл, таблетованої форми препарату – 0,03 мкг/мл.

Таблиця 1

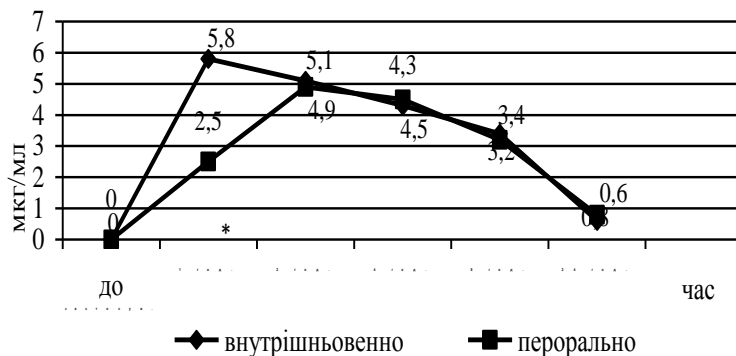
Рівень БАК при застосуванні моксифлоксацину (Mfx), (M ± m)

| Час дослідження | ПТП | n | Кількість хворих з різним рівнем БАК | | | | | |
|-----------------|-----|----|--------------------------------------|-------------|---------------------|-------------|----------------------|--------------|
| | | | малі 1:2–1:4 | | Середні 1:8–1:16 | | високі 1:32–1:512 | |
| | | | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1 год | Mfx | 12 | – | – | 3 | 25,0 ± 12,5 | 9 | 75,0 ± 12,5* |
| 3 год | Mfx | 12 | – | – | 8 | 66,7 ± 13,6 | 4 | 33,3 ± 13,6 |
| 6 год | Mfx | 12 | 2 | 16,7 ± 10,8 | 10 | 83,3 ± 10,8 | – | – |

Примітка. * – відмінність між показниками достовірна (p < 0,05)

Дані досліджень бактеріостатичної активності крові (табл. 1) показали, що застосування моксифлоксацину протягом 3 годин спостереження у 100 % випадків супроводжувалось середніми та великими показниками БАК. Лише на 6 годині відмічалось зменшення рівня сумарного показника БАК, який зберігався на рівні середніх та високих розведень у 83,3 % хворих.

В результаті дослідження середніх концентрацій моксифлоксацину в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення (рис. 1) встановлено, що внутрішньовенне введення моксифлоксацину створює в крові достовірно вищі концентрації препарату на протязі 1-ї години, ніж застосування його per os – ($5,8 \pm 0,3$) мкг/мл і ($2,5 \pm 0,2$) мкг/мл, відповідно, ($p < 0,05$). Протягом 2-ї години після інфузії продовжували зберігатися високі та середні концентрації моксифлоксацину ($5,1 \pm 0,3$) мкг/мл, які були вищими, ніж при пероральному прийомі – ($4,9 \pm 0,3$) мкг/мл, ($p < 0,05$). Тільки після 4-ї години при парентеральному введенні відбулося зниження концентрації препарату на 1,5 мкг/мл до ($4,3 \pm 0,3$) мкг/мл, яка стала нижчою, ніж при застосуванні препарату per os – ($4,5 \pm 0,3$) мкг/мл, ($p < 0,05$). Після 8-ї години середні концентрації моксифлоксацину в сироватці крові пацієнтів залишалися високими незалежно від способу введення – ($3,2 \pm 0,3$) мкг/мл і ($3,4 \pm 0,2$) мкг/мл відповідно, ($p > 0,05$). По завершенню доби середні концентрації моксифлоксацину в сироватці крові були нижче ніж 1,0 мкг/мл незалежно від способу введення. Після перорального застосування концентрація препарату була вищою – ($0,8 \pm 0,1$) мкг/мл, ніж після парентерального введення – ($0,6 \pm 0,1$) мкг/мл, але вірогідної різниці між відповідними показниками не спостерігалось.



Примітка. * – відмінність між показниками достовірна ($p < 0,05$)

Рис. 1. Середні концентрації моксифлоксацину в сироватці крові пацієнтів залежно від способу його введення

Визначено, що під впливом лікування із включенням моксифлоксацину протягом інтенсивної фази протитуберкульозної терапії, відбувалась виражена позитивна динаміка процесу через 2 тижні лікування у більшості пацієнтів. Так, кашлю не відмічали 22 (75,9 %) хворих ІА, 23 (88,5 %) хворих ІБ груп та 26 (65,2 %) хворих ІІ групи, ($p < 0,05$ для обох випадків). Зменшення або повне припинення виділення мокротиння відмічалось у 24 (93,5 %) та 18 (85,7 %) випадків у ІА та ІБ групах відповідно, що на 27,9 % і 20,1 % більше ніж у хворих, які отримували стандартну

хіміотерапію ($p < 0,05$). Зменшення задишки при фізичному навантаженні за 2 тижні відмічали більше половини пацієнтів в усіх групах: в ІА групі у 17 (77,3 %), ІБ у 16 (80,0 %) та у 23 (74,2 %) випадках ІІ групи ($p > 0,05$).

У переважній більшості пацієнтів, які отримували моксифлоксацин в інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії, припинення бактеріовиділення через 4 тижні лікування відмічали у 20 (69,0 %) хворих ІА групи, що вірогідно більше ніж у ІІ групі – у 17 (42,5 %) осіб. Заміна ізоніазиду на моксифлоксацин у стандартному режимі хіміотерапії (ІБ група) не призвела до вірогідного збільшення припинення бактеріовиділення у 15 (57,7 %) осіб у порівнянні з стандартним режимом терапії – у 17 (42,5 %) пацієнтів. По завершенню інтенсивної фази протитуберкульозної терапії припинення бактеріовиділення було однакове у всіх групах хворих: у 96,6 % – ІА, 92,3 % – ІБ та у 85,0 % пацієнтів ІІ групи ($p > 0,05$).

При застосуванні в інтенсивну фазу стандартного режиму протитуберкульозної терапії моксифлоксацину вже через 2 місяці лікування у пацієнтів І групи не відмічалось більш швидкого розсмоктування патологічних тіней – 5 (19,4 %) випадків в ІА групі і 4 (14,8 %) випадки в ІБ групі у порівнянні з групою контролю – у 7 (15,9 %) осіб (p ІА-ІІ $> 0,05$, p ІБ-ІІ $> 0,05$). Застосування моксифлоксацину замість етамбутолу в ІФ протитуберкульозної терапії призвело до загоєння порожнин розпаду у 5 (16,1 %) хворих, що лише на 7,0 % більше ніж при застосуванні стандартної хіміотерапії, (p ІА-ІІ $> 0,05$). Позитивна динаміка (зменшення розмірів порожнини деструкції, стоншення її стінок) відмічалася у всіх груп хворих, але вірогідного впливу моксифлоксацину не спостерігалось – 22 (71,0 %) осіб у ІА, 20 (74,1 %) – у ІБ, 29 (65,9 %) у ІІ групі.

При спостереженні пацієнтів у підтримуючій фазі лікування не виявило відмінностей між ефективністю різних режимів протитуберкульозної терапії. Так, застосування моксифлоксацину в ІФ хіміотерапії, як замість етамбутолу, так і замість ізоніазиду, не призвело до вірогідно більшої частоти розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін в легенях (29 (93,5 %), 24 (88,9 %) і 38 (88,6 %) хворих відповідно в усіх групах) та загоєння порожнин деструкції (23 (74,2 %), 19 (70,4 %), 30 (68,2 %) хворих відповідно) і після закінчення підтримуючої фази хіміотерапії.

Отже, хіміотерапія хворих на ВДТБ (табл. 2) із застосуванням моксифлоксацину замість етамбутолу призвела до достовірного скорочення термінів припинення бактеріовиділення порівняно із хворими ІІ групи, а розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях, терміни стаціонарного лікування у всіх групах хворих вірогідно не відрізнялись.

Застосування моксифлоксацину замість етамбутолу в інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії призвело до виникнення побічних реакцій у 19,4 % хворих, а замість ізоніазиду – у 22,2 % випадків, що вірогідно не відрізнялося від застосування стандартної хіміотерапії – 25,0 % хворих відповідно. Не збільшилась у пацієнтів кількість побічних реакцій і з боку шлунково-кишкового тракту у порівнянні з стандартною хіміотерапією – 2 (6,5 %), 3 (11,1 %), 2 (4,5 %) випадків відповідно в усіх групах хворих. У режимах із застосуванням моксифлоксацину відмічено лише по одному випадку неврологічних, нефротоксичних реакції та медикаментозної алергії.

Результати лікування хворих на ВДТБ із застосуванням різних режимів хіміотерапії

| Показники | Групи хворих | | |
|--|--------------|-----------|-----------|
| | ІА | ІБ | ІІ |
| | М ± m | М ± m | М ± m |
| Припинення бактеріовиділення (тижд.) | 4,5 ± 0,4* | 5,0 ± 0,4 | 5,9 ± 0,4 |
| Розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях (міс.) | 4,2 ± 0,2 | 4,4 ± 0,3 | 4,8 ± 0,3 |
| Загоєння порожнин розпаду (міс.) | 4,1 ± 0,2 | 4,2 ± 0,3 | 4,7 ± 0,3 |
| Тривалість стаціонарного лікування (міс.) | 2,2 ± 0,2 | 2,3 ± 0,2 | 2,5 ± 0,2 |

Примітка. * – міжгрупові значення показників між ІА та ІІ групами вірогідно відрізняються, $p < 0,05$.

У режимі із застосування моксифлоксацину при виявленні резистентності або непереносимості ізоніазиду у хворих на ВДТБ після завершення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії бактеріоскопічно МБТ у мокротинні не визначалося у 22 (91,8 %) випадках в ОГ і у 25 (92,6 %) в осіб КГ, $p > 0,05$. Часткове розсмоктування або ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях відмічалось у 18 (75,0 %) пацієнтів ОГ, що на 2,8 % менше ніж у хворих КГ, $p > 0,05$. Повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін після завершення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії наступило у невеликої частини хворих – 2 (8,3 %) і 3 (11,1 %) відповідно в ОГ та КГ, $p > 0,05$. Загоєння порожнин розпаду діагностували у 54,2 % хворих, які отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду, проти 51,9 % випадків прийому стандартної хіміотерапії, $p > 0,05$.

Під впливом лікування, яке включало моксифлоксацин замість ізоніазиду при резистентності до нього або його непереносимості, відбулось припинення бактеріовиділення за (5,8 ± 0,4) тижнів в ОГ та (5,6 ± 0,4) тижнів в КГ, розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін за (4,1 ± 0,3) міс. і (3,9 ± 0,3) міс. відповідно в ОГ та КГ, загоєння порожнин розпаду в легенях за (4,4 ± 0,3) міс. в ОГ проти (4,2 ± 0,2) міс. в КГ. Терміни стаціонарного лікування хворих також вірогідно не відрізнялись між собою та становили (2,4 ± 0,3) міс. і (2,5 ± 0,3) міс. відповідно, $p > 0,05$.

Після завершення підтримуючої фази протитуберкульозної терапії будь-якої різниці між результатами лікування хворих різних груп виявлено не було. Так, ущільнення або розсмоктування патологічних змін у легенях наступило у 91,7 % і 92,6 % ОГ і КГ відповідно, загоєння порожнини розпаду після 4-х міс. – у 79,2 % хворих ОГ та у 81,5 % хворих КГ, що свідчило про високу ефективність режимів хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину замість ізоніазиду не тільки в інтенсивну фазу лікування, а й протягом всіх 6 місяців основного курсу протитуберкульозної терапії.

Режим із застосуванням моксифлоксацину при виявленні резистентності або непереносимості етамбутолу у хворих на ВДТБ не призвів до зниження ефективності лікування пацієнтів у порівнянні зі стандартною протитуберкульозною терапією, оскільки припинення бактеріовиділення наступило у всіх хворих обох

груп, зокрема в середньому за $(5,8 \pm 0,4)$ тижнів у хворих КГ та за $(4,6 \pm 0,4)$ тижнів в ОГ, $p > 0,05$, загоєння порожнин розпаду в легенях після завершення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії відмічалось у 14 (35,0 %) хворих КГ та у 11 (37,9 %) ОГ, а середні терміни його склали $(4,8 \pm 0,3)$ міс. у КГ і $(4,4 \pm 0,2)$ у ОГ ($p > 0,05$).

Оцінку віддалених результатів лікування хворих проводили через 1 та 2 роки після його завершення. Проаналізовані віддалені результати лікування 41 (70,6 %) хворого, які отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду/етамбутолу в інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії, показали, що через 1 рік спостереження був діагностований 1 (4,3 %) випадок рецидиву туберкульозу легень у хворого, який отримував моксифлоксацин замість етамбутолу та 1 (2,0 %) випадок при лікуванні стандартною хіміотерапією. В режимі хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину замість ізоніазиду рецидив туберкульозу не діагностувався. Через 2 роки після завершення основного курсу хіміотерапії повторне захворювання на туберкульоз легень спостерігалось у 2 (11,1%) пацієнтів при застосуванні моксифлоксацину замість ізоніазиду, у 1 (4,3 %) хворого замість етамбутолу та у 3 (6,1 %) хворих при лікуванні стандартним режимом хіміотерапії ($p > 0,05$).

Віддалені результати режиму хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину протягом всього курсу хіміотерапії замість ізоніазиду були вивчені лише у 17 (70,8 %) із 21 хворого та у 21 (77,8 %) із 27 хворих, які отримували стандартну хіміотерапію. При застосуванні режимів хіміотерапії з моксифлоксацином кількість рецидивів туберкульозного процесу становила по 1 (5,9 %) випадку після кожного року спостереження. Всього за період спостереження було діагностовано 2 (11,8 %) випадки реактивації специфічного процесу, що на 2,5 % менше, ніж при лікуванні стандартними режимами хіміотерапії.



Рис. 2. Алгоритм ведення випадку ВДТБ в інтенсивну фазу та впродовж основного курсу протитуберкульозної терапії при виявленні резистентності до ізоніазиду або етамбутолу або їх непереносимості

На підставі наведених вище досліджень був розроблений алгоритм лікування хворих на ВДТБ в інтенсивну фазу та впродовж основного курсу протитуберкульозної терапії. При цьому насамперед враховувались наявність резистентності або непереносимості ізоніазиду або етамбутолу (рис. 2).

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено вирішення актуальної задачі сучасної фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих на ВДТБ шляхом оптимізації режимів протитуберкульозної терапії із застосуванням моксифлоксацину.

1. У хворих на ВДТБ в дослідженнях *in vitro* не встановлено переваг утворення МІК на тест-штамі H37Rv між пероральною та ін'єкційною формами моксифлоксацину. Мінімальна інгібуюча концентрація ін'єкційної форми моксифлоксацину становить 0,12 мкг/мл, а пероральної форми препарату мінімальну інгібуючу концентрацію визначено на рівні 0,03 мкг/мл.

2. При застосуванні моксифлоксацину у хворих на ВДТБ не встановлено достовірної різниці між сумарним показником середніх та високих рівнів бактеріостатичної активності крові. При прийомі разової добової дози моксифлоксацину в сироватці крові визначаються переважно середні рівні БАК, які зберігаються протягом 6 годин у 83,3 % хворих. Високого рівня БАК вдається досягти у 75,0 % випадків.

3. Моксифлоксацин у дозі 400 мг створює у сироватці крові високі концентрації протягом 8 годин незалежно від способу його застосування: від ($4,9 \pm 0,3$) мкг/мл до ($2,5 \pm 0,2$) мкг/мл при пероральному прийомі, від ($5,8 \pm 0,3$) до ($3,4 \pm 0,2$) мкг/мл при парентеральному введенні ($p > 0,05$), через добу концентрація препарату перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію в 26,7 та 5 разів відповідно.

4. Призначення моксифлоксацину замість етамбутолу, при резистентності до останнього чи непереносимості в інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії у хворих на ВДТБ сприяє підвищенню частоти припинення бактеріовиділення на 26,5 % за 1-й міс. лікування, скороченню термінів припинення бактеріовиділення на ($1,5 \pm 0,4$) тижні та не впливає на швидкість загоєння порожнини розпаду порівняно з стандартним режимом хіміотерапії ($p > 0,05$).

5. Застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду протягом основного курсу лікування при резистентності до останнього чи його непереносимості у хворих на ВДТБ призводить до зменшення кашлю через 2 тижні лікування на 23,4 %, виділення мокротиння на 27,9 % та не знижує ефективність лікування у порівнянні із стандартною хіміотерапією. Припинення бактеріовиділення при такому режимі відбувається за ($5,8 \pm 0,4$) тижнів і ($5,6 \pm 0,4$) тижнів, загоєння деструкції у легенях за ($4,4 \pm 0,3$) місяці і ($4,2 \pm 0,2$) місяці, а тривалість стаціонарного лікування складає ($2,5 \pm 0,3$) місяці і ($2,4 \pm 0,3$) місяці відповідно ($p > 0,05$).

6. Застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду/етамбутолу протягом основного курсу протитуберкульозної терапії хворих на ВДТБ не призводить до збільшення кількості рецидивів захворювання за 2 роки віддаленого періоду

спостережень. Після застосування режимів з моксифлоксацином та стандартних режимів протитуберкульозної терапії рецидив туберкульозу легень діагностується у 11,4 % і 14,3 % випадків відповідно, $p > 0,05$.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При резистентності до ізоніазиду або при його непереносимості у хворих на ВДТБ доцільно замінити його на моксифлоксацин та застосовувати перорально в дозі 400 мг на добу протягом основного курсу протитуберкульозної терапії.

2. При резистентності до етамбутолу або при його непереносимості у хворих на ВДТБ доцільно замінити його на моксифлоксацин та застосовувати перорально в дозі 400 мг на добу протягом інтенсивної фази протитуберкульозної терапії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Веселовський, Л. В. Проблема туберкульозу в світі та Україні на сучасному етапі [Текст] / Л. В. Веселовський, Л. І. Гречаник // Сучасні аспекти військової медицини : зб. наук. пр. ГВМКЦ «ГВКГ». – 2009. – № 14. – С. 267–272. *Дисертант здійснило огляд літератури збір матеріалу, статистичну обробку та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті.*

2. Кужко, М. М. Бактериостатическая активность крови при разных способах введения рифампицина у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких [Текст] / М. М. Кужко, Л. И. Гречаник, Н. М. Гульчук // Сучасні аспекти військової медицини : зб. наук. пр. ГВМКЦ «ГВКГ». – 2012. – № 19. – С. 495–498. *Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні окремих фрагментів статті.*

3. Вплив моксифлоксацину в інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії на характер залишкових змін у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / М. М. Кужко, Л. І. Гречаник, А. Р. Сапожніков, О. В. Аврамчук // Сучасні аспекти військової медицини : зб. наук. пр. ГВМКЦ «ГВКГ». – 2014. – № 21. – С. 441–446. *Дисертантом здійснено огляд літератури, збір клінічного матеріалу, обстеження хворих, обробку та аналіз отриманих результатів, написання статті.*

4. Порівняння фармакокінетичних характеристик моксифлоксацину та левофлоксацину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в залежності від способу їх введення [Текст] / М. М. Кужко, Л. М. Процик, Н. М. Гульчук, М. І. Гуменюк, О. В. Аврамчук, Л. І. Гречаник // Сучасні медичні технології. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 27–36. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті.*

5. Ефективність застосування моксифлоксацину в інтенсивну фазу протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / М. М. Кужко, Л. М. Процик, Н. М. Гульчук, О. В. Аврамчук, Л. І. Гречаник // Інфекційні хвороби. – 2015. – Т. 80, № 2. – С. 75–80. *Дисертант проводив збір матеріалу, здійснення обстеження хворих, обробку та аналіз отриманих результатів, написанні окремих розділів статті. (Журнал зареєстровано в наукометричній системі Google Scholar та Index Copernicus).*

6. Гречаник, Л. І. Сучасні погляди на застосування моксифлоксацину в лікуванні хворих на туберкульоз легень [Текст] / Л. І. Гречаник // Український

пульмонологічний журнал – 2016. – № 4. – С. 64–69. *Дисертант проводив огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.* (Журнал зареєстровано в наукометричній системі Index Copernicus).

7. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації пероральних та ін'єкційних форм моксифлоксацину та бактеріостатичної активності крові при застосуванні моксифлоксацину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / Л. І. Гречаник, М. М. Кужко, Н. М. Гульчук, М. Т. Клименко, С. І. Ткачук, К. Ю. Марущенко // Проблеми військової охорони здоров'я : зб. наук. пр. Української військово-медичної академії. – 2016. – Т. 2, № 45. – С. 75–83. *Дисертант проводив збір матеріалу, здійснював обстеження хворих, статистичну обробку та аналізі отриманих результатів, написання статті.*

8. Бактериостатическая активность крови при дифференцированом применении рифампицина у больных с впервые выявленным туберкулезом легких [Текст] / М. М. Кужко, И. Г. Ильницкий, Н. М. Гульчук, М. Т. Клименко, Н. И. Гуменюк, О. В. Аврамчук, Л. И. Гречаник // Зб. статей наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Інтегрований підхід до проблем туберкульозу і ВІЛ-інфекції», 12–13 трав. 2011 р. – Гомель, 2011. – С. 120–122. *Дисертант брав участь у зборі клінічного матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні окремих розділів публікації.*

9. Кужко, М. М. Частота та характер побічних реакцій при застосуванні моксифлоксацину в інтенсивну фазу протитуберкульозної хіміотерапії [Текст] / М. М. Кужко, Л. М. Процик, Л. І. Гречаник // Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика», 6–7 лют. 2015 р. – Одеса, 2015. – С. 68–71. *Дисертант брав участь у зборі матеріалу, здійснював обстеження хворих, статистичну обробку та аналізі отриманих результатів, написання окремих розділів публікації.*

10. Визначення фармакокінетичних характеристик препаратів рифампіцинового ряду у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / Н. М. Гульчук, Л. М. Процик, М. М. Кужко, О. В. Аврамчук, Л. І. Гречаник // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – Дод. до № 3. – С. 105. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних і написання окремих розділів публікації.*

11. Застосування модифікованої схеми інтенсивної фази протитуберкульозної терапії у хворих на поширені форми вперше діагностованого туберкульозу легень з бактеріовиділенням [Текст] / Н. М. Гульчук, Л. М. Процик, М. М. Кужко, О. В. Аврамчук, Л. І. Гречаник // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 3 (Дод.). – С. 105–106. *Дисертантом здійснено обстеження хворих, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів публікації.*

12. Эффективность парентерального введения препаратов в интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии у больных впервые диагностированным туберкулезом легких [Текст] / М. М. Кужко, Л. М. Процик, Н. М. Гульчук, О. В. Аврамчук, Л. И. Гречаник // Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 117–118. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

13. Efficacy of moxifloxacin in TB resistant to isoniazid [Текст] / М. Kuzhko, L. Protsyk, L. Grechanyk, M Gumeniuk, N. Hulchuk, O. Avramchuk // ERS: annual Congress 29.09. – 01.10.2015 у. – Amsterdam, 2015. – P. 174. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

14. Фармакокінетические характеристики моксифлоксацина и гатифлоксацина у больных туберкулезом легких в зависимости от способа введения [Текст] / О. В. Аврамчук, Л. І. Гречаник, Т. В. Тлустова, А. В. Тараненко // ХИСТ : Всеукр. мед. журн. молодых ученых : материалы III Міжнар. медико-фармацевтичного конгр. студ. і молодых ученых. – Вип. 18. – Чернівці, 2016. – С. 463. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

15. Эффективность парентерального применения левофлоксацина и моксифлоксацина в интенсивной фазе противотуберкулезной химиотерапии у больных с мультирезистентным туберкулезом [Текст] / М. М. Кужко, Л. М. Процик, Т. В. Тлустова, О. В. Аврамчук, Л. І. Гречаник // Сб. тез. IX конгресса Евро-Азиатского респираторного общества. VII конгресса пульмонологов Центральной Азии, 25–26 мая 2016 г. – Ташкент, 2016. – С. 250–251. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

16. The use of moxifloxacin in the treatment of patients with pulmonary TB associated with viral hepatitis B and C [Text] / М. Kuzhko, L. Grechanyk, M. Gumeniuk, L. Protsyk, T. Tlustova, A. Taranenko // The Inter. J. of TB. and Lung Dis. : Abstract book 47th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), 26–29 october 2016 у. – Liverpool, 2016. – P. 667. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

17. Efficacy of moxifloxacin instead of ethambutol in the intensive phase of therapy in newly diagnosed pulmonary TB [Text] / М. Kuzhko, L. Protsyk, L. Grechanyk, M. Gumeniuk, N. Hulchuk, O. Avramchuk // The Eur. Resp. J. – Supl.60. : European Respiratory Society, international congress, 3–7 september 2016 у. – London, 2016. – Vol. 48. – P. 2715. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

АНОТАЦІЯ

Гречаник Л. І. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із застосуванням моксифлоксацину. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2017.

Дисертацію присвячено актуальній задачі фтизіатрії – підвищенню ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) шляхом оптимізації режимів протитуберкульозної терапії із застосуванням моксифлоксацину. Визначені показники мінімальної інгібуючої концентрації,

бактеріостатичної активності крові та створюваних концентрацій моксифлоксацину при пероральному та парентеральному введенні препарату, що дозволило обґрунтувати вибір та спосіб прийому моксифлоксацину.

Доведена перспективність застосування моксифлоксацину в схемі протитуберкульозної терапії хворих на ВДТБ в інтенсивну фазу та протягом основного курсу лікування замість ізоніазиду або етамбутолу, в тому числі при їх резистентності або непереносимості, за основними критеріями оцінки ефективності та віддалених результатах лікування.

Ключові слова: вперше діагностований туберкульоз легень, мінімальна інгібуюча концентрація, бактеріостатична активність крові, протитуберкульозна терапія, моксифлоксацин.

ABSTRACT

Hrechanik L. I. Efficacy of moxifloxacin for treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. – Scientific manuscript.

Thesis research for doctorate of medical science degree in specialty 14.01.26 – phthiology. State Institution «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2017.

The thesis research is devoted to one of the relevant issues of phthiology, in particular: the improvement of the treatment protocol for newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients by optimization of moxifloxacin-containing regimens in tuberculosis therapy. The determination of the indicators of minimum inhibitory concentrations, blood bacteriostatic activity and orally/parenterally administered moxifloxacin concentrations rendered it possible to substantiate the preference and a route of administration of moxifloxacin. Evidencing the prospective viability of the use of moxifloxacin-containing regimen instead of isoniazid and ethambutol, including in view of resistance and intolerance thereof, in tuberculosis therapy of the newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients during intensive phase and main course of treatment according to the primary efficiency endpoints and after-history.

Keywords: newly diagnosed pulmonary tuberculosis, minimum inhibitory concentrations, blood bacteriostatic activity, tuberculosis therapy, moxifloxacin.

АННОТАЦИЯ

Гречаник Л. И. Эффективность лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легких с применением моксифлоксацина. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук за специальностью 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена актуальной задаче фтизиатрии – повышению эффективности лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ) путем оптимизации режимов противотуберкулезной терапии с применением моксифлоксацина.

У больных ВДТБ между пероральной и инъекционной формами моксифлоксацина не установлено преимуществ минимальной ингибирующей концентрации (МИК) препарата на тест-штамме H37Rv. МИК инъекционной формы моксифлоксацина составляет 0,12 мкг/мл, а пероральной формы препарата МИК определен на уровне 0,03 мкг/мл.

При применении моксифлоксацина у больных ВДТБ не установлено достоверной разницы между суммарным показателем средних и высоких уровней бактериостатической активности крови (БАК). При приеме разовой суточной дозы моксифлоксацина в сыворотке крови определяются преимущественно средние уровни БАК, которые сохраняются в течение 6 часов у 83,3 % больных. Высокий уровень БАК удается достичь у 75,0 % случаев.

Доказано, что моксифлоксацин создает в сыворотке крови высокие концентрации в течении 8 часов независимо от способа его применения: от $(4,9 \pm 0,3)$ мкг/мл до $(2,5 \pm 0,2)$ мкг/мл при пероральном приеме, от $(5,8 \pm 0,3)$ до $(3,4 \pm 0,2)$ мкг/мл при парентеральном введении ($p > 0,05$). Через сутки показатели средней концентрации моксифлоксацина в сыворотке крови при пероральном и внутривенном применении ниже 1,0 мкг/мл и превышают его МИК в 26,7 и 5 раз соответственно.

Режим химиотерапии с применением моксифлоксацина вместо этамбутола, в том числе при резистентности к нему или его непереносимости, в ИФ противотуберкулезной терапии, способствует повышению частоты прекращения бактериовыделения на 26,5 % за 1-й мес. лечения, сокращению сроков прекращения бактериовыделения на $(1,5 \pm 0,4)$ недели и существенно не влияет на скорость заживления полостей распада по сравнению со стандартным режимом химиотерапии ($p > 0,05$).

Применение моксифлоксацина вместо изониазида в течении основного курса лечения, в том числе при резистентности к нему или его непереносимости у больных ВДТБ, приводит к уменьшению кашля через 2 недели лечения на 23,4 %, выделению мокроты на 27,9 %. Эффективность лечения с применением данного режима по сравнению со стандартным режимом химиотерапии не снизилась: прекращение бактериовыделения происходит за $(5,8 \pm 0,4)$ и $(5,6 \pm 0,4)$ недель, заживление деструкции в легких $(4,4 \pm 0,3)$ и $(4,2 \pm 0,2)$ мес., продолжительность стационарного лечения $(2,5 \pm 0,3)$ и $(2,4 \pm 0,3)$ мес. соответственно ($p > 0,05$).

Установлено, что применение моксифлоксацина вместо изониазида/этамбутола в течении основного курса противотуберкулезной терапии у больных ВДТБ не приводит к увеличению количества рецидивов заболевания за 2 года отдаленного периода наблюдений. После применения режимов с моксифлоксацином и стандартных режимов химиотерапии рецидив туберкулеза легких диагностировался в 11,4 % и 14,3 % случаев соответственно, $p > 0,05$.

Ключевые слова: впервые диагностированный туберкулез легких, минимальная ингибирующая концентрация, бактериостатическая активность крови, противотуберкулезная терапия, моксифлоксацин.

- БАК – бактеріостатична активність крові
ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз легень
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ІФ – інтенсивна фаза
КГ – контрольна група
МБТ – мікобактерія туберкульозу
МІК – мінімальна інгібуюча концентрація
ОГ – основна група
міс. – місяць
Н – ізоніазид
Е – етамбутол
Mfx – моксифлоксацин
per os – пероральний прийом

Підписано до друку 20.10.2017 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 88.

«Видавництво “Науковий світ”»®
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua