

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Гречаник Леонід Іванович

УДК: 616.24 – 002.5 – 085.2/3 – 036.13.001.5

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.26 – фтизіатрія

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів
і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Л.І. Гречаник

Науковий керівник Кужко Михайло Михайлович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2017

АНОТАЦІЯ

Гречаник Л. І. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із застосуванням моксифлоксацину. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.26 «Фтизіатрія» (222 – медицина). – 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 (Mfc). Визначені показники мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), бактеріостатичної активності крові (БАК) 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 (ІФ) 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.

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

При застосуванні моксифлоксацину у хворих з ВДТБ не встановлено достовірної різниці між сумарним показником середніх і високих рівнів БАК. При прийомі разової добової дози моксифлоксацину в сироватці крові визначаються переважно середні рівні БАК, які зберігаються впродовж 6 годин у 83,3 % хворих. Високий рівень БАК вдається досягти у 75 % випадків.

Доведено, що моксифлоксацин створює в сироватці крові високі концентрації впродовж 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 $(5,8 \pm 0,3)$ мкг/мл до $(3,4 \pm 0,2)$ мкг/мл при парентеральному введенні ($p > 0,05$). По завершенню доби середні концентрації моксифлоксацину в сироватці крові при пероральному і внутрішньовенному введенні нижче 1,0 мкг/мл і перевищують його МІК В 26,7 та 5 разів відповідно.

Визначено, що під впливом лікування із включенням моксифлоксацину протягом ІФ протитуберкульозної терапії, відбувалась виражена позитивна динаміка процесу через 2 тижні лікування у більшості пацієнтів. Так, кашлю не відмічали 22 (75,9 %) хворих ІА (отримували моксифлоксацин замість етамбутолу), 23 (88,5 %) хворих ІБ (отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду) 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 переважної більшості пацієнтів, які отримували моксифлоксацин в ІФ 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 ІФ 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 ІФ 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 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 ІФ 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 реакцій та медикаментозної алергії.

У режимі із застосування моксифлоксацину при виявленні резистентності або непереносимості ізоніазиду у хворих на ВДТБ після завершення ІФ 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 ІФ 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 $(5,8 \pm 0,4)$ тижнів в ОГ та $(5,6 \pm 0,4)$ тижнів в КГ, розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін за $(4,1 \pm 0,3)$ міс. і $(3,9 \pm 0,3)$ міс. відповідно в ОГ та КГ, загоєння порожнин розпаду в легенях за $(4,4 \pm 0,3)$ міс. в ОГ проти $(4,2 \pm 0,2)$ міс. в КГ. Терміни стаціонарного лікування хворих також вірогідно не відрізнялись між собою та становили $(2,4 \pm 0,3)$ міс. і $(2,5 \pm 0,3)$ 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 ІФ 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 ІФ 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 ($p > 0,05$).

Встановлено, що застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду/етамбутолу впродовж основного курсу протитуберкульозної терапії у хворих з ВДТБ не призводить до збільшення кількості рецидивів захворювання за 2 роки віддаленого періоду спостережень. Після застосування режимів з моксифлоксацином і стандартних режимів хіміотерапії рецидив туберкульозу легень діагностувався в 11,4 % і 14,3 % випадках відповідно, $p > 0,05$.

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

ANNOTATION

Hrechanyk L.I. Efficiency of treatment of patients with the first diagnosed pulmonary tuberculosis with the moxifloxacin administration. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the Candidate of Medical Science Degree (doctor of philosophy) in specialty 14.01.26 "Phthisiology" (222 - medicine). - State Institution "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi, National Academy of Medical Sciences of Ukraine ", Kyiv, 2017.

The thesis is devoted to the actual problem of Phthisiology - to increase the efficiency of treatment of patients with the first diagnosed pulmonary tuberculosis (FDPT) by optimizing the tubercular regimen with the moxifloxacin administration. The indices of the minimum inhibitory concentration (MIC), bacteriostatic blood activity (BBA) and the moxifloxacin concentrations produced by oral and parenteral administration of the drug

were determined, which allowed to justify the choice and method of the moxifloxacin administration. The advantage of the moxifloxacin administration in the tubercular regimen for patients with FDPT in the intensive phase (IP) and during the main course of treatment instead of isoniazid or ethambutol, including its resistance or intolerance, has been proven by the main criteria for evaluating the efficacy and long-term results of treatment.

As a result of the study of the minimum inhibitory concentration of moxifloxacin, no significant difference was found between the form of the drug administration: the MIC infusion form of moxifloxacin is $0.12 \mu\text{g} / \text{ml}$, the tablet formulation is $0.03 \mu\text{g} / \text{ml}$.

Through moxifloxacin administration by patients with FDPT, no significant difference was found between the total mean and high levels of BBA. When taking a single daily dose of moxifloxacin in serum, the average levels of the lung are determined predominantly, which are stored for 6 hours in 83.3% of patients. The high level of the BBA can be achieved in 75% of cases.

It has been shown that moxifloxacin generates high blood concentrations in serum for 8 hours irrespective of the method of its using: from $(4.9 \pm 0.3) \mu\text{g} / \text{ml}$ to $(2.5 \pm 0.2) \mu\text{g} / \text{ml}$ at oral administration, from $(5.8 \pm 0.3) \mu\text{g} / \text{ml}$ to $(3.4 \pm 0.2) \mu\text{g} / \text{ml}$ with parenteral administration ($p > 0.05$). At the end of the day, the average concentrations of moxifloxacin in serum with oral and intravenous administration are below $1.0 \mu\text{g} / \text{ml}$ and exceed its MIC in 26.7 and 5 times, respectively.

It was determined that under the influence of treatment with the moxifloxacin administration during tubercular regimen, there was a pronounced positive dynamics of the process after 2 weeks of treatment in most patients. Thus, 22 (75.9%) patients of IA (administrating moxifloxacin instead of ethambutol), 23 (88.5%) patients of IB (administrating moxifloxacin instead of isoniazid) and 26 (65.2%) patients of II group ($p < 0.05$ for both cases). Reduction or total cessation of sputum excretion was noted in 24 (93.5%) and 18 (85.7%) cases in the IA and IB groups, respectively, which was 27.9% and 20.1% higher than in patients administrating standard chemotherapy ($p < 0.05$). A decrease in dyspnea with physical activity in 2 weeks was noted in more than half of

patients in all groups: the IA group in 17 (77.3%), IB in 16 (80.0%) and in 23 (74.2%) cases of the II group ($p > 0.05$).

In the vast majority of patients who administrated moxifloxacin in tubercular regimen, 4 (4) weeks were discontinued in 20 (69.0%) patients of the IA group, which is more than in the II group - 17 (42.5%). The replacement of isoniazid with the moxifloxacin administration in the standard chemotherapy regimen (the IB group) did not lead to a potentially increased bacterial withdrawal in 15 (57.7%) patients compared with standard treatment regimens - in 17 (42.5%) patients. At the end of the IP of tubercular regimen, the bacterial withdrawal was the same in all groups of patients: 96.6% had IA, 92.3% had IB and 85.0% had II group ($p > 0.05$).

Through moxifloxacin administration of the tubercular regimen at the IP after 2 months of treatment in patients of the I group did not show a more rapid resorption of pathological shadows - 5 (19.4%) cases of the IA group and 4 (14.8%) cases of the IB group compared with the control group - in 7 (15.9%) persons ($p_{IA-II} > 0.05$, $p_{IB-II} > 0.05$). The moxifloxacin administration instead of ethambutol in tubercular regimen has led to the healing of cavities in 5 (16.1%) patients, which is only 7.0% higher than with standard chemotherapy ($p_{IA-II} > 0.05$). Positive dynamics (decrease in the size of the cavity of destruction, thinning of its walls) was noted in all groups of patients, but the probable effect of moxifloxacin was not observed in 22 (71.0%) persons of the IA, 20 (74.1%) – of the IB, 29 (65 , 9%) of the II group.

When following-up the patients in the maintenance phase of treatment, there was no difference between the effectiveness of different tubercular regimens. Thus, the moxifloxacin administration at the IP chemotherapy instead of ethambutol and instead of isoniazid did not lead to a significantly higher frequency of resorption of focal-infiltrative changes in the lungs (29 (93.5%), 24 (88.9%), and 38 (88 , 6%) of patients in all groups, respectively) and healing of cavities of destruction (23 (74.2%), 19 (70.4%), 30 (68.2%) patients respectively) and after the maintenance phase of chemotherapy.

Thus, chemotherapy for patients with FDPT with the moxifloxacin administration instead of ethambutol resulted in a significant reduction in the termination of bacterial

excretion compared with patients of the II group, and resorption and compaction of focal-infiltrative changes in the lungs, the timing of inpatient treatment in all groups of patients probably did not differ.

The moxifloxacin administration instead of ethambutol in the tubercular regimen has led to adverse reactions in 19.4% of patients, and 22.2% of cases instead of isoniazid, which is not significantly different from standard chemotherapy - 25.0% of patients respectively. Patients did not increase the number of adverse reactions from the gastrointestinal tract in comparison with standard chemotherapy - 2 (6.5%), 3 (11.1%), and 2 (4.5%) cases, respectively, in all groups of patients. In the regimens with moxifloxacin administration, only one case of neurological, nephrotoxic reaction and drug allergy was noted.

In the moxifloxacin administration regime on the detection of resistance or intolerance of isoniazid in patients with FDPT after the completion of the tubercular regimen, MBT in sputum was not detected bacterioscopically in 22 (91.8%) cases of the OH and 25 (92.6%) of the KH, $p > 0.05$. Partial resorption or compaction of focal-infiltrative changes in the lungs was noted of 18 (75.0%) the OH patients, which is 2.8% less than in patients of the CH, $p > 0.05$. Complete resorption of focal-infiltrative changes after the completion of IP of the tubercular regimen occurred in a small part of the patients - 2 (8.3%) and 3 (11.1%) respectively of the OH and the KH, $p > 0.05$. The incidence of cavities of decay was diagnosed in 54.2% of patients who administrated moxifloxacin instead of isoniazid, compared with 51.9% of cases of standard chemotherapy, $p > 0.05$.

Under the influence of treatment that included moxifloxacin instead of isoniazid with resistance to it or its intolerance, there was a cessation of bacterial excretion in (5.8 ± 0.4) weeks of the OH and (5.6 ± 0.4) weeks of the KH, resorption of focal- infiltrative changes for (4.1 ± 0.3) months and (3.9 ± 0.3) months, respectively of the OH and the KH, healing of cavities of decay in the lungs for (4.4 ± 0.3) months of the OH against (4.2 ± 0.2) months of the KH. The terms of inpatient treatment of patients also probably did not differ between themselves and were (2.4 ± 0.3) months and (2.5 ± 0.3) months respectively, $p > 0.05$.

Having completed the maintenance phase of the tubercular regimen, no difference was found between the results of the treatment of patients in different groups. Thus, compaction or resorption of pathological changes in the lungs occurred in 91.7% and 92.6% of the OH and the KH respectively, the healing of the cavity of decay after 4 months - in 79.2% of patients of OH and 81.5% of patients of the KH, indicating the high effectiveness of chemotherapy regimens with the moxifloxacin administration instead of isoniazid, not only in the treatment of infections, but also during the course of all 6 months of the main course of the the tubercular regimen.

The moxifloxacin administration regimen on the detection of resistance or intolerance to ethambutol in patients with FDPT did not reduce the effectiveness of treatment of patients compared with the standard tubercular regimen, since the termination of bacterial exclusion occurred in all patients in both groups, in particular, on average (5.8 ± 0.4) weeks of patients of the KH and (4.6 ± 0.4) weeks of the OH, $p > 0.05$, healing of cavities of decay in lungs after the completion of the the tubercular regimen was noted in 14 (35.0%) patients of the KH and 11 (37.9%) of the OH, and the average terms of its were ($4,8 \pm 0,3$) months of the KH and (4.4 ± 0.2) of the OH ($p > 0.05$).

It has been established that the moxifloxacin administration instead of isoniazid / ethambutol during the main course of the tubercular regimen in patients with FDPT does not lead to an increase in the number of relapses of the disease in 2 years of the remote followed-up period. After moxifloxacin administration regimens and standard regimens of chemotherapy, the relapse of pulmonary tuberculosis was diagnosed in 11.4% and 14.3% respectively, $p > 0.05$.

Key words: first diagnosed pulmonary tuberculosis, minimal inhibitory concentration, bacteriostatic blood activity, tubercular regimen, moxifloxacin.

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.
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.
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.
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.
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.
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.
7. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації пероральних та ін'єкційних форм моксифлоксацину та бактериостатичної 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.

8. Бактериостатическая активность крови при дифференцированном 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.

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.

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.

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.

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.

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 y. – Amsterdam, 2015. – P. 174.

14. Фармакокинетические 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. молодих вчених : матеріали III Міжнар. медико-фармацевтичного конгр. студ. і молодих вчених. – Вип. 18. – Чернівці, 2016. – С. 463.

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.

16. The use of moxifloxacin in the treatment of patients with pulmonary TB associated with viral hepatitis B and C [Text] / M. 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 y. – Liverpool, 2016. – P. 667.

17. Efficacy of moxifloxacin instead of ethambutol in the intensive phase of therapy in newly diagnosed pulmonary TB [Text] / M. Kuzhko, L. Procyk, L. Grechanyk, M. Gumenjuk, N. Hulchuk, O. Avramchuk // The Eur. Resp. J. – Supl.60. : European Respiratory Society, international congress, 3–7 september 2016 y. – London, 2016. – Vol. 48. – P. 2715.

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	14
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ.....	17
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	
1.1. Сучасні підходи до організації лікування хворих на вперше виявлений туберкульоз легень.....	25
1.2. Застосування фторхінолонів у фтизіатрії.....	33
1.3. Моксифлоксацин в комплексній терапії туберкульозу.....	42
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні моксифлоксацину.....	52
2.2. Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду або етамбутолу при резистентності до них або їх непереносимості	58
2.3. Методи обстеження хворих.....	60
2.4. Методики проведення фармакокінетичних і бактеріологічних досліджень.....	62
2.5. Методика лікування хворих.....	67
2.6. Методи статистичної обробки матеріалу.....	70
РОЗДІЛ 3. ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК МОКСИФЛОКСАЦИНУ ТА БАКТЕРІОСТАТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ КРОВІ ПРИ ЙОГО ЗАСТОСУВАННІ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ	
3.1. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації моксифлоксацину.....	71

3.2. Дослідження фармакокінетичних характеристик моксифлоксацину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в залежності від способу його введення.....73

3.3. Визначення бактеріостатичної активності крові при застосуванні моксифлоксацину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.....81

РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕНОСИМІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МОКСИФЛОКСАЦИНУ В СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

4.1. Клінічна ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із застосуванням моксифлоксацину в складі комплексної антимікобактеріальної терапії84

4.2. Клінічна переносимість лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із застосуванням моксифлоксацину в складі комплексної антимікобактеріальної терапії96

РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРОТКОСТРОКОВИХ РЕЖИМІВ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МБТ ДО ІЗОНІАЗИДУ ЧИ ЕТАМБУТОЛУ АБО ПРИ ЇХ НЕПЕРЕНОСИМОСТІ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

5.1. Ефективність застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду при резистентності до нього або його непереносимості протягом основного курсу хіміотерапії у хворих вперше діагностований туберкульоз легень.....102

5.2. Ефективність застосування моксифлоксацину замість етамбутолу при резистентності до нього або його непереносимості в інтенсивну фазу хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.....113

РОЗДІЛ 6. ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ МОКСИФЛОКСАЦИН В ІНТЕНСИВНУ ФАЗУ ТА ПРОТЯГОМ ОСНОВНОГО КУРСУ ХІМІОТЕРАПІЇ.....	116
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	121
ВИСНОВКИ.....	131
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	134
ДОДАТОК 1. Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації	158

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ

АЛТ	– аланінамінотрансфераза,
АСТ	– аспартатамінотрансфераза,
БАК	– бактеріостатична активність крові,
ВДТБ	– вперше діагностований туберкульоз легень,
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини,
ГГТП	– гамма-глутамілтранспептидаза,
год.	– година,
Дестр +	– наявна деструкція,
Дестр –	– немає деструкції,
ЕКГ	– електрокардіограма,
ІФ	– інтенсивна фаза,
К +	– позитивний результат культурального дослідження,
К –	– негативний результат культурального дослідження,
КГ	– контрольна група,
КСП	– кислотостійкі палички,
ЛС	– лікарська стійкість,
М +	– позитивний результат дослідження мазка на кислотостійкі палички,
М –	– негативний результат дослідження мазка на кислотостійкі палички,
МБТ	– мікобактерії туберкульозу,
МІК	– мінімальна інгібуюча концентрація,
міс.	– місяць,
млн.	– мільйон,
МЛС	– множинна лікарська стійкість,
МРТБ	– мультирезистентний туберкульоз,
ОГ	– основна група,
ПАСК	– натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти,

ПТП	– протитуберкульозні препарати,
РБА	– рання бактерицидна активність,
ТБ	– туберкульоз,
тис.	– тисяч,
ТМЧ	– тест медикаментозної чутливості,
хв.	– хвилина,
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень,
Е	– етамбутол,
Н	– ізоніазид,
Mfx	– моксифлоксацин,
per os	– пероральний прийом,
tab.	– таблетка.

ВСТУП

Актуальність теми

Туберкульоз (ТБ) легень визначений експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) глобальною проблемою сучасності, що через його епідемічну значущість, соціально-економічні збитки, ускладнений перебіг захворювання та наслідки визнано проблемою всесвітньої небезпеки [209]. За даними експертів ВООЗ, у світі щорічно на туберкульоз захворюють 8-10 млн. чоловік, з них 4-5 млн. з бактеріовиділенням [207]. Туберкульоз повертається до промислово розвинутих країн, де щорічно реєструються понад 400 тис. випадків, а помирає близько 3 млн. осіб [108, 196], з них майже 300 тис. дітей [194]. На країни, що розвиваються, доводиться 95 % летальних випадків туберкульозу [190].

З 1995 р. в Україні спостерігається епідемія туберкульозу, яка є однією з головних медико-соціальних проблем країни. Туберкульоз в Україні є найпоширенішою інфекційною хворобою, яка спричинює найбільшу кількість смертних випадків від інфекційної патології. Зафіксовано поширення всіх форм туберкульозу [101]. У рейтингу ВООЗ Україна посідає друге місце у Європі щодо пріоритетності боротьби з туберкульозом [99]. Порівняно з 2007 р. у 2013 р. захворюваність на туберкульоз зменшилася на 17 %, смертність – на 31 % [100]. У 2015 році рівень захворюваності продовжив знижуватися і склав 70,5 на 100 тисяч населення. Розрахункова захворюваність на ТБ в Україні у 2014 р. становила 94 на 100 тис. населення, що є одним з найвищих серед країн Східної Європи [76]. Зокрема, за даними ВООЗ, показник захворюваності на ТБ у Республіці Білорусь становить 52 на 100 тис. населення, Польщі – 25, Чехії – 11, Болгарії – 39 на 100 тис. населення [124].

У структурі захворюваності хворих на ТБ спостерігається збільшення кількості хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) з розповсюдженим, деструктивним процесом у легенях та масивним виділенням МБТ, що має велику епідеміологічну небезпеку [51].

Незважаючи на наявність стандартних схем етіотропної терапії, ефективність лікування хворих на ВДТБ в Україні є недостатньо високою та складає близько 70 %

[42], хоча в середньому в світі лікування є ефективним у 87 % вперше виявлених хворих з бактеріовиділенням [97, 129].

Позитивні показники зменшення захворюваності і смертності від ТБ не мають сталого характеру, що пов'язано із зростанням поширеності множинної лікарської стійкості (МЛС) мікобактерій туберкульозу (МБТ) [88]. Поширеність хіміорезистентного туберкульозу в усьому світі набула ледве керованого характеру, а деякими країнами навіть розглядається як загроза для національної безпеки [132]. Україна входить до 27 країн світу з високим тягарем МЛС ТБ, в яких реєструється 85 % всіх випадків МЛС ТБ у світі [23, 146]. В Україні частота первинної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів (ПТП) складає від 7,0 до 20,0 % у різних регіонах країни, а вторинна стійкість сягає 75,0 %. Туберкульоз із мультирезистентністю спостерігається майже у 9,0 % хворих з ВДТБ. Одним з найважливіших чинників формування резистентності МБТ до ПТП є порушення режиму лікування вперше виявленими хворими на ТБ [81].

Таким чином, сучасна епідемічна ситуація з туберкульозу характеризується наростанням лікарської стійкості збудника не тільки до препаратів основного і резервного ряду, але й появою штамів з повною лікарською стійкістю до всіх ПТП [147]. В Україні питома вага ефективного лікування серед нових випадків ТБ становить 69,6 %, питома вага ефективного лікування серед нових випадків мультирезистентного ТБ – 38,4 % [99]. Тому своєчасне виявлення та лікування туберкульозу залишається актуальною проблемою сучасної фтизіатрії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

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» (№ державної реєстрації 0113U000266).

Мета дослідження – вивчити ефективність застосування моксифлоксацину в складі протитуберкульозної терапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, розробити показання до його застосування.

Завдання дослідження:

1. Визначити мінімальні інгібуючі концентрації пероральних та парентеральних лікарських форм моксифлоксацину;
2. Вивчити бактеріостатичну активність крові при застосуванні моксифлоксацину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень;
3. Дослідити створювані моксифлоксацином концентрації в сироватці крові при різних способах його введення у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень;
4. Провести аналіз клінічної ефективності оптимізованого режиму протитуберкульозної терапії із застосуванням моксифлоксацину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень;
5. Розробити режим лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із включенням моксифлоксацину;
6. Дослідити віддалені наслідки лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень 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 ІФ хіміотерапії та протягом основного курсу лікування при наявності резистентності або непереносимості до ізоніазиду чи етамбутолу; частота та характер побічних реакцій, віддаленні результати лікування.

Методи дослідження: клінічні (вивчення скарг, анамнезу, фізикальне обстеження хворих, загальний аналіз крові та сечі); рентгенологічні (оглядова рентгенографія та КТ органів грудної порожнини); біохімічні (рівень загального

білірубін у і його фракцій, АЛТ, АСТ, ГГТП, глюкози крові, сечовини, креатиніну, залишкового азоту, загального білка крові), мікробіологічні (визначення МБТ методом мікроскопії мазка мокротиння, посіву на щільне живильне середовище Левенштейна-Йенсена та рідке – ВАСТЕК, а також за допомогою аналізатора «GeneXpert», визначення чутливості до ПТП, дослідження створюваних концентрацій ПТП в сироватці крові, мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та бактеріостатичної активності крові), статистичні.

Наукова новизна: Вперше визначена БАК при застосуванні моксифлоксацину у хворих на ВДТБ. Доведено, що застосування моксифлоксацину призводить до переважно високих та середніх рівнів БАК.

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

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 ІФ хіміотерапії та впродовж основного курсу лікування хворих на ВДТБ, сприяє підвищенню частоти припинення бактеріовиділення, регресії вогнищево-інфільтративних змін в легенях та зменшенню термінів 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 Національної академії медичних наук 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 НВМКЦ «ГВКГ» №8 – «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Київ, 2010); II міжнародній науково-практичній конференції «Интегративный подход 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.

Обсяг і 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).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні підходи до організації лікування хворих на вперше виявлений туберкульоз легень

Сучасні підходи до організації лікування хворих на ТБ (за міжнародними стандартами) передбачають дотримання принципів стратегій Directly Observed Therapy (DOT) і Directly Observed Treatment short-cours (DOTS) [75]. Базовими принципами лікування ТБ є: його тривалість – мінімум 6 міс., а у випадку хіміорезистентного туберкульозу – до 24 місяців [75].

Лікарська стійкість мікобактерій МБТ – один з істотних чинників, що обмежують ефективність хіміотерапії, і є властивістю МБТ пристосовуватися до різних умов зовнішнього середовища, в т. ч. виробляти резистентність до ПТП [8]. М. В. Макаровою та співавт. встановлено, що стійкими до стрептоміцину є 3/4, до ізоніазиду – 4/5, до рифампіцину – 2/3 штамів МБТ. До рифабутину були стійкими близько половини штамів (близько 20% стійких до рифампіцину штамів МБТ були чутливими до рифабутину), до канаміцину – майже половина, до амікацину – 1/3 (близько 10% стійких до канаміцину штамів МБТ зберігали чутливість до амікацину), до офлоксацину – майже половина, до моксифлоксацину – 1/3 (близько 10% стійких до офлоксацину штамів МБТ зберігали чутливість до моксифлоксацину), до етіонаміду – понад 1/3, до ПАСК – 1/3, до етамбутолу – 1/3, до циклосерину – менше 10%. Виділені від 11 хворих культури МБТ володіли широкою лікарською стійкістю, що склало 5,6 % обстежених [52].

Лікування хворих на туберкульоз проводиться за існуючим стандартом, затвердженим наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги туберкульоз» [77]:

– хіміотерапія поділяється на два етапи – інтенсивний та підтримуючий.

Інтенсивний етап повинен тривати до припинення бактеріовиділення. Зазвичай він триває не довше 2 міс., за даний період хворий повинен прийняти 60 доз ПТП.

Підтримуючий етап хіміотерапії повинен розпочинатись, як правило, в амбулаторних умовах та триває 4 міс. Тривалість основного курсу лікування повинна складати не менше 6 міс. [77].

Хворі 4 категорії під час ІФ отримують 5-6 ПТП згідно з даними тесту медикаментозної чутливості протягом 8 місяців, а під час підтримуючої фази – не менше 4 препаратів протягом 12 місяців [65, 77]. При встановленні МЛС ізоніазид і рифампіцин з режимів виключаються. Використовуються високобактерицидні ін'єкційні препарати – аміноглікозиди (канаміцин, амікацин) або поліпептид (капреоміцин) та фторхінолони – високобактерицидні препарати резерву (офлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин), інші препарати резерву (циклосерин, ПАСК, етіонамід/протіонамід). Для посилення лікування у хворих на МЛС ТБ використовуються лінезолід, амоксициліну клавуланат, кларитроміцин, іміпенем [202, 203].

Водночас, у сучасних соціально-економічних умовах організації протитуберкульозного лікування тільки половина хворих витримує жорстко контрольовану багатомісячну терапію. В інших випадках має місце неефективність лікування хворого, порушення режиму прийому ліків і, як наслідок, неповноцінний курс лікування або хіміопрофілактики [32]. Виліковуються від ТБ в результаті проведення основного курсу хіміотерапії (до 12 місяців від початку лікування) приблизно 60% хворих, через 24 місяці – до 75%, у т.ч. з урахуванням вилікованих від мультирезистентного ТБ (МРТБ). Приблизно 8 % вперше захворілих переривають лікування, 12% – вмирають [82]. Отже, значна частина хворих на ТБ не виліковується, не доживаючи навіть до припинення бактеріовиділення, і тим більше до загоєння порожнини розпаду [82].

Недостатня тривалість лікування з приводу першого випадку ТБ, як і недостатній об'єм хіміотерапії є одним з чинників виникнення рецидивів ТБ [54].

До того ж рецидиви є основним джерелом формування хронічних деструктивних форм ТБ з бактеріовиділенням [101]. За даними М. М. Кужка та співавт., у вперше виявлених хворих на ТБ легень, в яких у подальшому виник рецидив захворювання, значно менше визначалися МБТ із збереженою чутливістю до ПТП – у $68,0 \pm 5,4$ % випадках, в порівнянні з пацієнтами, у яких повторного захворювання на ТБ не спостерігалось ($82,8 \pm 4,0$ % осіб) [2]. За даними ВООЗ, 44 % хворих з рецидивами і бактеріовиділенням є мультирезистентними [115]. В Україні протягом 2010-2012 рр. спостерігалось зростання частки випадків ТБ з повторним лікуванням, у тому числі рецидивами, серед хворих 1-3 категорій (26,4 %, 26,9 % та 30,3 %, відповідно) [76].

Проблема клінічного вилікування вперше виявлених хворих на ТБ легень є пріоритетною для вітчизняної фтизіатрії [57]. Це пов'язано з тим, що лікування даного контингенту пацієнтів запобігає розвитку хронічних форм ТБ, самих несприятливих в клінічному та епідеміологічному плані, маючих високий рівень лікарської стійкості МБТ, в першу чергу до ізоніазиду та рифампіцину – найефективнішим ПТП [46]. Для цієї категорії пацієнтів принципово важливим є лікування з використанням ПТП резервного ряду. У фтизіатричній практиці на даний момент використовують індивідуальні схеми лікування, які включають в себе від трьох-п'яти до дев'яти ПТП резервного ряду, такі як поліпептиди (капреоміцин), парааміносаліцилова кислота (ПАСК), препарати групи фторхінолонів (офлоксацин, левофлоксацин та ін.) [96].

Арсенал протитуберкульозних засобів в Україні відповідає вимогам ВООЗ [55]. Аналіз лікарських форм ПТП I ряду показав, що переважають тверді форми для перорального використання, а саме: 48 % – таблетки, 25 % – капсули, 13 % – субстанції для приготування нестерильних лікарських форм, по 6 % – порошки для приготування інфузійних/ін'єкційних розчинів і розчини для ін'єкцій, 2 % – сиропи [79].

Лікування хворого на ТБ обов'язково має бути комплексним, строго індивідуальним на основі принципів доказової медицини і проводитися тривало, до

отримання максимально позитивного результату, в тому числі до повного клінічного вилікування, якщо мова йде про групу вперше виявлених хворих [105]. За даними Ю. І. Феценка (2015), ефективність лікування хворих на ВДТБ з позитивним мазком за підсумками 2014 р. становила 67,6 % (а 2013 р. – 63 %). На формування показника ефективності лікування впливають високий рівень смертності в когорті (12,1 %), частка випадків з невдалим (11,3 %) і перерваним (6 %) лікуванням [80]. Водночас, особливістю сучасної епідемічної ситуації є збільшення частоти не тільки вторинної, обумовленої неправильним або неконтрольованим лікуванням, але і первинною лікарською стійкістю. Саме цей фактор вважається основним серед причин терапевтичних невдач [183, 170].

Дотримання режимів хіміотерапії ТБ передбачає безпосередню взаємодію 4-5 і більше препаратів. Призначення лікарських засобів з органоспецифічним ефектом на тривалий час вимагає ретельного моніторингу стану систем організму і своєчасної корекції терапії при виявленні відхилень нормальних показників. Наявність основних факторів ризику у хворих на ТБ (захворювання печінки, тип ацетилювання, гіпопротеїнемія, прогнозована поліпрагмазія) впливає на частоту несприятливих побічних реакцій [53]. Так, за даними R. K. Sahu та співавт., у 4 % випадків доводиться відмовитися від застосування протитуберкульозних лікарських засобів через розвиток побічних реакцій [182]. За даними M. R. Javadi та співавт., за частотою виникнення побічних реакцій домінують препарати ізоніазиду (29,2 %), рифампіцину (26,7 %), капреоміцину (17,1 %), етамбутолу (10,2 %), піразинаміду (9,8 %) [107]. В Україні зафіксовано побічні реакції при застосуванні піразинаміду в 33,1 % випадків, рифампіцину – в 24,9 %, ізоніазиду – 13,5 % [66]. Крім того, уповільнена регресія специфічних змін та тяжкий перебіг хвороби можуть бути зумовленими наявністю супутніх захворювань, невиконанням рекомендацій лікарів, труднощами, що виникають при проведенні лікування, медико-соціальними аспектами життя хворих, специфікою їх оточення, укладу життя, в тому числі в сім'ї [15, 120].

Частота побічних реакцій при застосуванні основних ПТП варіює від 7,7 до 61,3 %. При включенні в схему резервних препаратів частота побічних ефектів збільшується до 73-92 % [46].

Основними причинами лікарської непереносимості при ТБ є: власне токсичні властивості ПТП та їх метаболітів; тривалість токсичного впливу (в середньому 6-18 міс.); необхідність одночасного прийому 3-7 препаратів з токсичною адитивною дією; пошкодження органів-мішеней (печінки, нирок, нервової системи), зміни функціонування імунної системи в умовах специфічної інтоксикації і ряду захворювань, асоційованих з туберкульозом [30].

За висновками Н. Н. Дробот та співавт., супутня патологія у хворих на ТБ істотно знижує показники лікування, збільшує тривалість протитуберкульозної хіміотерапії. Для підвищення якості лікувальних заходів необхідно активізувати роботу по виявленню і профілактиці супутньої патології [34].

Поширення ТБ в Україні дає підставу говорити про необхідність підвищення ефективності і скорочення тривалості лікування хворих [83]. Першорядне значення має комплексне інтенсивне лікування хворих з метою досягнення більш швидкого і повноцінного клініко-рентгенологічного і функціонального ефекту, а також запобігання можливим негативним наслідкам хіміотерапії [90]. Перспективним шляхом підвищення ефективності лікування ТБ є створення ПТП на основі хімічної модифікації відомих структур. Так, у 50-60-х рр. XX століття були синтезовані сполуки з класу тіосемікарбазонів (тибон, тіоацетазон), що володіють протитуберкульозною активністю, проте зараз не використовуються через низьку ефективність і високу токсичність [180]. В наш час розроблені нові сполуки похідних класу тіосемікарбазонів (перхлозон), що чинять виражену, чітку вибірково інгібуючу дію на життєздатність МБТ, володіє протитуберкульозним ефектом відносно як лікарсько-чутливих, так і лікарсько-стійких (ЛС) штамів мікобактерій. Доведений протективний і терапевтичний ефект перхлозона в умовах монотерапії, здатність активувати фагоцитарну функцію макрофагів і посилювати лікувальні властивості інших протитуберкульозних препаратів [56, 94].

Хворі на ВДТБ отримують ПТП переважно перорально [93]. Водночас відомо, що результати хіміотерапії залежать й від способу введення препарату. При внутрішньовенному введенні в крові утворюються більш високі концентрації препарату незалежно від стану організму хворого, що сприяє його проникненню в тканини, і є більш ефективним при тяжких формах захворювання [58]. Крім того, при пірексії, передусім у перші місяці хвороби, погіршується всмоктування препаратів з шлунка [98]. В останні роки при лікуванні багатьох інфекцій, зокрема ТБ, широко застосовують ступінчасту терапію з послідовним призначенням ліків парентеральним і пероральним шляхом, що вважають оптимальним методом лікування [29, 38]. При цьому, за даними С. О. Черенько та О. Р. Тарасенко, на інтенсивному етапі лікування, в період активного розмноження МБТ, у крові досягаються високі концентрації препарату (левофлоксацин) впродовж більш тривалого часу, завдяки чому контакт препарату з МБТ майже вдвічі довший, ніж при пероральному застосуванні. Проведення ступінчастої терапії дозволяє досягати більш високих результатів лікування у хворих на МРТБ легень, ніж при пероральному прийомі [92]. Метою роботи М. М. Кужка та співавт. було дослідження клінічної ефективності внутрішньовенної хіміотерапії в інтенсивну фазу лікування хворих на ВДТБ легень [41]. Встановлено, що мінімальна концентрація рифампіцину натрієвої солі після внутрішньовенного введення в 2,5 рази перевищує концентрацію при пероральному прийомі препарату в капсулах ($22,9 \pm 2,3$ vs $8,9 \pm 1,3$ мкг/мл). Комплексне внутрішньовенне застосування антимікобактеріальних препаратів супроводжувалося лише великими та середніми рівнями бактеріостатичної активності крові (БАК). Середні строки спостереження симптомів інтоксикації в основній групі (ОГ), що отримували ізоніазид, рифампіцин внутрішньовенно були меншими, ніж у контрольній групі, що отримувала стандартну терапію. В ОГ спостерігалася тенденція до швидшого знебацилення та швидші темпи рубцювання порожнин розпаду [41].

Для лікування вперше виявлених хворих на деструктивний ТБ з високим ризиком розвитку первинної МЛС МБТ і в регіонах, де первинна МЛС перевищує

5 %, рекомендований ІБ режим хіміотерапії, що складається з ізоніазида, рифампіцина, піразинаміда, етамбутола, канаміцина і фторхінолона [84, 112]. Основна роль в ефективності ІБ режиму визначається бактерицидною дією нових ПТП – фторхінолонів та їх синергічною дією з іншими основними ПТП [140].

Водночас, у більшості досліджень з використанням ІБ режиму хіміотерапії [10, 37, 136] застосовувалися тільки таблетовані форми ПТП (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол, офлоксацин або левофлоксацин) або комбінований препарат ломекомб з додаванням рифампіцину і канаміцину. Однак більш високої ефективності хіміотерапії, як підкреслюють D. Kumar та співавт. [160], D. F. Boff та L. Z. Goldani [116], особливо за показником закриття каверн, можна досягти тільки при внутрішньовенному використанні ін'єкційних форм ПТП. Отримані авторами дані вимагають вдосконалення методів введення лікарських засобів для підвищення ефективності лікування вперше виявлених хворих з туберкульозом легень [116, 160].

Метою дослідження В. Ю. Мішина та співавт. було вивчення ефективності парентерального методу введення ізоніазида, рифампіцина, левофлоксацина та канаміцина, таблетованих або комбінованих форм ПТП у ІБ режимі хіміотерапії у вперше виявлених хворих на деструктивний ТБ [47]. Встановлено, що найбільш оптимальним та ефективним є ІБ режим хіміотерапії при парентеральному введенні ін'єкційних форм ПТП, що дозволило через 3 місяці досягти припинення бактеріовиділення в 92,5 % випадків і закриття каверн у 80 % хворих. При цьому клінічне одужання через 12 місяців лікування зареєстровано у 97,5 % пацієнтів. Пероральне застосування таблетованих або комбінованих ПТП у ІБ режимі хіміотерапії виявилось недостатньо ефективним, і дозволило через 3 місяця, відповідно, домогтися припинення бактеріовиділення в 85,2 і 85 % випадків і закриття каверн в легенях – у 42,5 і 47,5 % хворих. Клінічне одужання через 12 місяців лікування зареєстровано, відповідно, в 87,5 і 90% випадків. Медикаментозні ускладнення на парентеральне введення ПТП спостерігалися у 17,5 % хворих, при пероральному прийомі роздільних і комбінованих препаратів,

відповідно, у 20 і 12,5 % пацієнтів, які купірувалися застосуванням гепатопротекторів і десенсибілізуючих засобів [47].

Таким чином, в наш час стало очевидним, що стандартна хіміотерапія ТБ не здатна подолати ні медичні (ЛС МБТ, зниження репаративних можливостей організму людини, погана переносимість лікування), ні соціальні (відсутність мотивації до лікування і одужання, зниження соціальної відповідальності хворих) бар'єри [22]. Основними стимулами для розробки нових режимів лікування ТБ є поширеність лікарсько-стійких МБТ, необхідність підвищення прихильності пацієнтів до лікування (за рахунок скорочення його тривалості і покращення переносимості), а також необхідність ефективного лікування латентної туберкульозної інфекції [59]. Можливості підвищення ефективності лікування хворих на ТБ через вдосконалення існуючих ПТП і режимів етіотропної терапії не вичерпані: необхідна оптимізація їх використання і створення нових лікарських форм (включаючи комбіновані препарати) і аналогів, поєднання стандартної хіміотерапії з іншими методами лікування [85, 143, 144]. Водночас, створення принципово нових ПТП – це тривалий та дуже вартісний процес, що обумовлено необхідністю проведення багатоетапної процедури доклінічних і клінічних досліджень [173].

Незмінним при лікуванні хворих на ТБ залишається те, що хіміотерапія повинна проводитися без перерв, під ретельним контролем медичного персоналу, з постійним моніторингом ефективності лікування і побічних реакцій на ПТП, при суворому дотриманні заходів інфекційного контролю та проведення заходів по формуванню прихильності хворих до лікування [44].

Підсумовуючи дані літературних джерел, можна констатувати, що необхідно використовувати всі апробовані доступні засоби і методи для запобігання захворюванню на туберкульоз, а за його наявності прагнути значного підвищення ефективності лікування.

1.2. Застосування фторхінолонів у фтизіатрії

Як відомо, у питаннях підвищення ефективності лікування та можливості встановлення контролю над епідемією ТБ визначені два підходи – це стратегії ВООЗ «DOTS-plus» і «STOP-TB» [177, 188]. У стратегії «STOP-TB» наголошується, що у зв'язку з поширенням лікарської резистентності МБТ треба ширше застосовувати ПТП II ряду, серед яких найбільшим терапевтичним потенціалом володіють фторхінолони [106]. На користь даного підходу свідчить велика кількість публікацій щодо лікування хворих на ЛС/МЛС ТБ препаратами резерву [33, 87, 192].

Фторхінолони є єдиними препаратами резервного ряду, що володіють бактерицидною дією проти *M. tuberculosis*. Перші дані, що ципрофлоксацин помітно впливає на МБТ, з'явилися в 1984 р., а в наступні роки стало відомо, що *in vitro* активні також офлоксацин, левофлоксацин та спарфлоксацин [13]. Здатність пригнічувати МБТ була виявлена також у грепафлоксацину, норфлоксацину, пефлоксацину [122, 201]. Більш пізні дослідження показали, що моксифлоксацин і гатифлоксацин володіють високою активністю проти численних мікроорганізмів, включаючи *M. tuberculosis* [114]. Сьогодні, коли обсяг продажів фторхінолонів у світі досягає кількох мільярдів доларів США та розроблено нові перспективні препарати цієї групи, без фторхінолонів неможливо уявити собі сучасний арсенал антимікобактеріальних засобів [7].

В наш час клінічно значущу активність у відношенні ТБ мають: моксифлоксацин (Mfx), гатифлоксацин, спарфлоксацин, зитафлоксацин, клінафлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, а також новий препарат під кодовою назвою ОС-159а [112]. Ципрофлоксацин в наш час не рекомендований для лікування ТБ внаслідок незадовільних результатів, отриманих у клінічних дослідженнях [212], хоча в 1990 рр. цей препарат вважали досить перспективним [179].

Фторхінолони – група синтетичних антимікробних препаратів, мішенню дії яких є бактеріальна ДНК-топоізомераза II типу (ДНК-гіраза). При блокаді ДНК-

гірази руйнується генетичний код бактерій, що призводить до їх загибелі. Додання фтору до хінолонової структури призвело до збільшення антимікробної активності та розширення її спектру, який у нових фторхінолонів включає не тільки грамнегативні та грампозитивні мікроорганізми, але й анаероби і мікобактерії, включаючи МБТ [149]. Зазначені властивості обумовили назву цих препаратів – «респіраторні» фторхінолони, що відносяться, відповідно сучасної класифікації, до III (спарфлоксацин, левофлоксацин) і IV («респіраторно-антианаеробні фторхінолони», до яких відносяться моксифлоксацин, гатифлоксацин, гареноксацин) поколінням хінолінів [26, 86, 50].

Застосування фторхінолонів для лікування ТБ та інших небезпечних інфекційних захворювань, пов'язаних з внутрішньоклітинною персистенцією збудників, має особливу актуальність, оскільки саме в цьому випадку клітинні-ефектори неспецифічної резистентності, у першу чергу макрофаги і нейтрофіли, є мішенями як антимікробної, так і імуномодуючої дії хіміопрепаратів [50].

Як відомо, знаходження мікобактерій в макрофагах обмежує дію ПТП на мікробні клітини, що веде до неминучому збільшенню ефективних доз препарату при лікуванні і виникненню ЛС штамів МБТ [198]. Макрофаги мають безліч специфічних рецепторів на цитоплазматичній мембрані, з якими зв'язуються ліганди [49]. Вважають, що адресна доставка ПТП до інфікованих макрофагів не тільки знизить бактеріальне навантаження на організм, але й призведе до активації специфічних і неспецифічних факторів імунітету при лікуванні ТБ [162].

За допомогою створення нових лікарських форм на основі вже існуючих субстанцій можна значно оптимізувати фармакокінетику і біодоступність препаратів, коригувати їх окремі властивості [17]. Так, показана можливість отримання і використання наносомальної форми з високим загальним вмістом моксифлоксацину. На моделі експериментального ТБ у мишей доведено, що ефективність наносомального моксифлоксацину більш ніж в 2 рази перевищує ефективність стандартної лікарської форми [60]. За даними О. В. Климової та співавт., при використанні наносомальної форми ломефлоксацину змінюється

кінетика препарату до легеневої тканини і печінки порівняно зі звичайним препаратом, а також значно збільшується його активність щодо деяких грампозитивних бактерій, зокрема *S. aureus* [14]. Експериментально встановлена протитуберкульозна активність наносомальної форми гатифлоксацину. У легеневій тканині наносомальна форма гатифлоксацину забезпечує дворазове підвищення активності у відношенні МБТ порівняно з внутрішньовенним введенням субстанції і в 4 рази – порівняно з ентеральним прийомом [64].

Всі «респіраторні» фторхінолони мають тривалий період напіввиведення, що дозволяє приймати їх 1 раз на добу, характеризуються високою біодоступністю і швидкою абсорбцією. Важливою властивістю фторхінолонів є їх вплив на *M. tuberculosis*, що знаходяться не тільки у позаклітинному просторі, але й в альвеолярних макрофагах. «Респіраторні» фторхінолони володіють високою тканинною пенетрацією, створюючи в альвеолярних макрофагах, слизовій бронхів і рідини, що вистилає епітелій дихальних шляхів, концентрації, що суттєво перевищують мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) чутливих до них збудників інфекцій [26].

У зв'язку із збільшенням числа хворих на первинний ТБ з МЛС МБТ запропоновано при підозрі на МЛС-ТБ (при контакті з хворими на МЛС-ТБ) у вперше виявлених хворих на ТБ спочатку (до отримання даних про чутливість МБТ) застосовувати режими хіміотерапії, що включають препарати групи фторхінолонів [36]. Клінічні дослідження підтверджують високу ефективність лікування цієї категорії хворих при використанні фторхінолонів в якості стартової терапії для хворих з ВДТБ, що обумовлено високим рівнем поширеності первинної ЛС до препаратів I ряду [73, 95, 132].

Фторхінолони є самими потужними, після групи рифампіцину ПТП з нині існуючих. Основними показаннями до застосування фторхінолонів у фтизіатричній практиці є: гостро прогресуючий ТБ, наявність ЛС МБТ; супутні неспецифічні запальні захворювання органів дихання; погана переносимість рифампіцину. Фторхінолони володіють бактерицидною активністю, при цьому їх концентрація,

що досягається в сироватці крові, перевершує МІК для МБТ в 2-4 рази [153]. Для більшості штамів МБТ МІК становила (залежно від методики дослідження і особливостей штамів) від 0,5 до 1,0 мкг/мл у ципрофлоксацину і офлоксацину і була нижче 0,5 мкг/мл у левофлоксацину, гатіфлоксацину і моксифлоксацину [152]. У нового препарату ОС-159а МІК склала всього 0.06 мкг/мл, причому не тільки для лікарсько-чутливих штамів МБТ, але й для МБТ, стійких до левофлоксацину [130].

Значною перевагою фторхінолонів є їх фармакокінетичні характеристики: висока біодоступність при пероральному прийомі (до 80 % у ципрофлоксацина і не менш 90 % у офлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина і гатіфлоксацина), невисокий показник зв'язування з білками плазми крові (в межах 20-30 % у ципрофлоксацина і офлоксацина, 30-40 % у левофлоксацина і моксифлоксацина, 30-50 % у гатіфлоксацина) і досить тривалий період напіввиведення з плазми крові (5-6 год. у ципрофлоксацина і офлоксацина, 7,4 год. у левофлоксацина, 6,5 год. у моксифлоксацина та 5,0 год. у гатіфлоксацина). Максимальна концентрація фторхінолонів в плазмі після перорального прийому стандартних доз зазвичай досягається протягом 1-2 год. (2,1 мкг/мл у ципрофлоксацина, 4,4 мкг/мл у офлоксацина, 15,5 мкг/мл у левофлоксацина, 6,1 мкг/мл у моксифлоксацина, 4,75 мкг/мл у гатіфлоксацина) і багатократно перевищує значення МІК для МБТ [166, 175, 208]. Дані фторхінолони розподіляються по всім органам і тканинам, і, що особливо важливо при лікуванні ТБ, накопичуються в легеневій тканині [210]. В дослідженні С. А. Peloquin та співавт. найбільш вигідний фармакокінетичний профіль показав левофлоксацин при прийомі в дозі 1000 мг на добу, перевершивши моксифлоксацин і гатіфлоксацин по досягнутій МІК в плазмі, найбільшому об'єму розподілу і найбільш тривалому періоду напіввиведення з плазми крові [175].

Дослідження бактерицидної активності, коли препарат, що тестується, призначають в порядку монотерапії на термін від 48 год. до 14 днів і вимірюють темпи зниження інтенсивності бактеріовиділення, показали, що офлоксацин, гатіфлоксацин і моксифлоксацин є високоефективними у хворих на ТБ з масивним

бактеріовиділенням. Інтенсивність впливу на популяцію МБТ, за даними цих досліджень, у фторхінолонів менша, ніж у ізоніазиду, але вища, ніж у рифампіцину [103, 133, 134]. Вважають, що, як і у рифампіцинів, антимікобактеріальна активність фторхінолонів залежить від концентрації в плазмі крові і в ураженому органі, але найбільш ефективні для лікування ТБ дози ще не встановлені [163].

Потенційні можливості фторхінолонів для скорочення термінів і підвищення ефективності лікування були продемонстровані на моделях ТБ у тварин. Було виявлено суттєву різницю в ефективності різних фторхінолонів [148]. Так, в дослідженні N. Veziris та співавт. [134] порівняно режими лікування, що включали один з фторхінолонів (офлоксацин, левофлоксацин або моксифлоксацин): протягом перших 2 міс. в поєднанні з етіонамідом, амікацином и піразинамідом, а потім протягом 10 міс. в поєднанні тільки з етіонамідом. При цьому була відмічена більш висока ефективність моксифлоксацину і левофлоксацину у порівнянні з офлоксацином (по отриманню негативних посівів на МБТ на селезінку, легені та інші внутрішні органи) [139]. Багатообіцяючі результати показало дослідження M. Сунатон та співавт. на мишачій моделі ТБ з використанням гатіфлоксацину в поєднанні з рифампіцином. Автори вважають, що дана комбінація може забезпечити більш короткі режими застосування, ніж стартовий режим ізоніазид+рифампіцин [125].

Виключно важливою вважають роль фторхінолонів в лікуванні хворих на ТБ з ЛС збудника, в першу чергу з МЛС, коли вони стають основою режиму хіміотерапії. Саме з цієї клінічної ситуації почалося впровадження фторхінолонів в протитуберкульозну терапію. З 1996 р., незважаючи на відсутність відповідних клінічних досліджень, фторхінолони були включені ВООЗ до рекомендацій з лікування ТБ з МЛС МБТ [9, 114]. Спочатку фторхінолони розглядалися виключно як ПТІІ резервного ряду для лікування хворих з МЛС [141], деякі автори до сих пір підтримують цю позицію [152, 176]. Так, A. Van Deun та співавт. опублікували дослідження щодо високоефективного і відносно короткого лікування ТБ з МЛС МБТ [185]. Режим хіміотерапії включав гатіфлоксацин в комплексі с

піразинамідом, етамбутолом, клофазиміном протягом не менше 9 міс., а в інтенсивній фазі (не менше 4 міс.) – також протіонамід, канаміцин та ізоніазид (в високих дозах). Курс лікування був успішно завершений в 87.9% випадків при повній відсутності рецидивів, що було достовірно вище, ніж результати режимів лікування, що включали офлоксацин [185]. При ТБ з широкою ЛС МБТ, за даними мета-аналізу К. R. Jacobson та співавт., що охопив 13 обсерваційних досліджень, кращі результати були відмічені у більшості хворих, що отримували фторхінолони останнього покоління. Це підтверджує припущення, що Mfc і гатіфлоксацин можуть з успіхом застосовуватися при наявності ЛС МБТ до офлоксацину [199]. Слід врахувати, що гатіфлоксацин має найвищий показник зв'язування з білками крові (чим нижчий цей показник, тим кращою є дифузія фторхінолонів в тканини і внутрішньоклітинно), що негативно відрізняє цей препарат від інших [5].

Можливість одноразового прийому – дуже важлива властивість респіраторних фторхінолонів. Висновки про найкращу прихильність призначеній схемі терапії при скороченні як кратності прийому, так і тривалості лікування вже не підлягають сумніву [159, 195]. За даними J. C. Peshere та співавт., режим порушувався в 14,9 % випадків при однократному і в 27 % при трьох- і більш кратному прийомі лікарського препарату [171]. У дослідженні Р. Kardas при одно- або двократному добовому прийомі препарату, рекомендованої тривалості антибіотикотерапії та міждозового інтервалу дотримувалися 80,3 % vs 68,6 % і 74,4 % vs 56,4% пацієнтів [158]. Подібна тенденція підтверджена в мета-аналізі 76 досліджень (комплаєнтність 79 % vs 69 %) [121].

Фторхінолони, як правило, добре переносяться пацієнтами як при пероральному прийомі (per os), так і при парентеральному введенні. Побічні реакції зустрічаються в 0,5-10 % випадків [50].

С. І. Корнагою обстежено 42 хворих на ТБ, 1 група отримувала піразинамід, етамбутол, канаміцин, етіонамід і левофлоксацин ступінчасто: на інтенсивному етапі впродовж 2 міс. внутрішньовенно краплинно (протягом 30-45 хв.) два рази на день в добовій дозі 1,0 г. [38]. На підтримуючому етапі левофлоксацин

застосовували перорально до їжі по 1,0 г на добу. Пацієнтам 2 групи левофлоксацин внутрішньовенно не призначався. Значно вища ефективність лікування констатована у хворих 1 групи. Зокрема, загоєння порожнини розпаду наступило у 63,16 % пацієнтів, в 2 групі – у 47,37 %; припинення бактеріовиділення відповідно у 100 % і 76,47 % хворих. Крім того, у хворих 1 групи патологічні симптоми з боку серцево-судинної системи (ССС) зникали швидше і частіше, ніж у пацієнтів 2 групи, а також швидше зникали явища тубінтоксикації, краще перебігали репаративні процеси. Однак, автор відмічає, що безпосередньо (через 2 год.) після внутрішньовенного введення левофлоксацину спостерігалось деяке почастишання скарг з боку ССС (біль у ділянці серця, головний біль, зниження артеріального тиску, ударного об'єму крові), що вимагає індивідуального підходу при призначенні внутрішньовенного введення фторхінолонів [38].

В останні роки все більшу увагу привертає такий аспект застосування фторхінолонів (в першу чергу препаратів IV покоління), як скорочення тривалості курсу хіміотерапії. Здатність останнього покоління фторхінолонів скоротити тривалість стандартних режимів хіміотерапії підтвердили результати дослідження ранньої бактерицидної активності при ТБ. В зв'язку з цим в останні роки все частіше говорять про необхідність розширення сфери використання фторхінолонів і включення їх до режимів лікування ВДТБ. Основним мотивом є прагнення скоротити тривалість лікування за рахунок більш швидкого припинення хворими бактеріовиділення [161, 191]. При цьому, мова перш за все йде про Mfc і гатіфлоксацин, які володіють найменшими МІК відносно МБТ [109, 168, 172] і найбільшою бактерицидною активністю (in vitro та in vivo) [150, 166].

Стійкість до ізоніазиду (Н) є найбільш поширеною формою ЛС при ТБ [145]. Оскільки фторхінолони рекомендуються для посилення режимів лікування для Н-стійкого ТБ, Н. Lee та співавт. оцінювали клінічну ефективність фторхінолон-вмісних препаратів у пацієнтів з Н-стійкістю ТБ легенів [200]. В цілому, сприятливі результати були досягнуті у 91,4 % пацієнтів. Несприятливі наслідки відмічено у 8,6 %, у тому числі у 5,0 % – неефективне лікування і у 3,6 % – рецидиви після

завершення первинного лікування. Фторхінолони (левофлоксацин та моксифлоксацин), були призначені 53,6 % пацієнтів. Більш сприятливі результати лікування були встановлені у пацієнтів, які отримували фторхінолони – у 73 з 75 пацієнтів (97,3%), ніж у хворих, які їх не отримували – у 55 з 65 пацієнтів (84,6%). У пацієнтів, які не отримували фторхінолони частіше відмічали неефективність лікування – у 6 з 65 пацієнтів (9,2 %) проти 1,3 % (у 1 з 75 пацієнтів), які отримували фторхінолони. Отримані результати свідчать, що призначення фторхінолонів може значно покращити результати лікування пацієнтів з Н-резистентним ТБ [200].

В клінічному дослідженні R. Rustomjee та співат., що включало 217 хворих з ВДТБ з позитивним результатом мікроскопії мокротиння на кислотостійкі палички (КСП+), порівнювали групу хворих (6-міс. курс лікування відповідно с І стандартним режимом хіміотерапії) з трьома експериментальними групами, де етамбутол був замінений на офлоксацин, гатіфлоксацин або моксифлоксацин. Режим з включенням офлоксацину не відрізнявся по результатах від стандартного, при включеній моксифлоксацину відмічений більш високий результат на ранніх строках лікування (по зниженню числа колонієутворюючих одиниць, що виділяли з мокротиння), а при застосуванні моксифлоксацину і гатіфлоксацину – достовірно посилення бактерицидного ефекту в пізню фазу терапії. Проте відмінності між частотою припинення бактеріовиділення до кінця 8 тижня лікування не були статистично достовірними [104].

Поява і поширення ЛС МБТ до фторхінолонів може представляти загрозу їх ефективності в довгостроковій перспективі, а саме збільшенню випадків невдач лікування, подальшому росту долі множинної ЛС ТБ, формуванню і поширенню широкої ЛС МБТ [117, 169]. Метою дослідження Я. Р. Батиршиної та Т. І. Петренко стало виявлення факторів ризику формування ЛС МБТ до фторхінолонів при лікуванні хворих на МЛС ТБ [3]. Були виділені наступні групи факторів: фактори, пов'язані з недоліками клінічного ведення хворих (призначення нестандартних режимів хіміотерапії, редукція добової дози фторхінолонів, перерви

курсу хіміотерапії. Ці параметри мають найбільші величини ризику і розцінюються як причинні; клініко-мікробіологічні фактори (поширеність ТБ-процесу і вираженість специфічних змін в легенях, масивність популяції МБТ в осередках ураження і стійкість до ін'єкційних аміноглікозидів/капреоміцину до початку хіміотерапії МЛС-ТБ); соціальні фактори (низький рівень доходів, низький рівень освіти, асоціальна поведінка пацієнтів, алкоголізм або наркоманія) і демографічні фактори (проживання в сільській місцевості). До факторів, що зменшують ризик розвитку стійкості до фторхінолонів в процесі лікування віднесено: використання резекційних методів хірургічного лікування хворих з МЛС ТБ; проведення інтенсивної фази хіміотерапії в умовах стаціонару, що перешкоджає перервам у проведенні етіотропної терапії: використання парентерального способу введення ПТП. Встановлені фактори ризику вторинної стійкості МБТ слід враховувати при розробці схем хіміотерапії ТБ з МЛС [3].

Таким чином, фторхінолони привернули увагу фахівців як можливі протитуберкульозні засоби, що обумовлено їх унікальним механізмом дії, вигідними фармакокінетичними параметрами і високою біодоступністю при пероральному прийомі. Їх почали широко використовувати у всьому світі при лікуванні хворих на ТБ з ЛС збудника та у випадках поганої переносимості ПТП основного і резервного ряду. При МЛС ТБ фторхінолони призначаються протягом всього курсу лікування як в інтенсивній фазі, так і у фазі продовження, тобто протягом 20-24 міс. неперервної терапії. Застосування цієї групи препаратів у хворих з МРТБ має клінічне та епідемічне значення, оскільки скорочується резервуар інфекції і попереджається поширення туберкульозної резистентності.

Водночас, місце і роль окремих представників групи фторхінолонів в етіотропному лікуванні ТБ остаточно не визначено, а літературні джерела наводять суперечливі результати їх використання. Так, наприклад, у систематичному огляді S. Moadebi та співав. результатів досліджень використання фторхінолонів, а саме: лікування хворих на ТБ без ЛС МБТ в комбінації з ПТП основного ряду (7 досліджень, 1469 хворих); лікування хворих на ТБ з МЛС збудника (15 досліджень,

1025 хворих); лікування хворих при переносимості інших ПТП (6 досліджень, 951 хворий) не виявлено переваг «старих» фторхінолонів в жодній клінічній ситуації, хоча й визнано важливу роль фторхінолонів як препаратів вибору при поганій переносимості ПТП першого ряду. Тим не менш, автори вважають, що нові фторхінолони, наприклад моксифлоксацин, після широкомасштабних клінічних досліджень стануть розумною альтернативою ПТП основного ряду [140].

1.3. Моксифлоксацин в комплексній терапії туберкульозу

Розробка нових ефективних ПТП та схем лікування, здатних суттєво скоротити терміни лікування при ТБ, є глобальною необхідністю. Більш короткі терміни лікування хворих на ТБ, з урахуванням щорічного збільшення виявлення випадків ТБ, резистентних до препаратів першої лінії, можуть сприяти значному зниженню ймовірності рецидиву захворювання, розвитку хіміорезистентності і смертності від ТБ [1].

Моксифлоксацин (8-метоксихінолон) є представником фторхінолонів IV покоління, які відрізняються широким спектром дії і високою активністю відносно як грампозитивної і грамнегативної аеробної мікрофлори, так і внутрішньоклітинних збудників (хламідій та мікоплазм) і анаеробів, а також щодо мікроорганізмів, резистентних до інших класів антибактеріальних препаратів [67]. Висока протианаеробна активність є однією з найважливіших особливостей Mfc. Він проявляє хороший або відмінний антимікробний ефект відносно більшості анаеробних бактерій (більше 97 % всіх видів анаеробів). Навіть в порівнянні з фторхінолонами свого покоління Mfc ефективніший проти анаеробів [68].

Моксифлоксацин проявляє активність відносно *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulae*, *Mycobacterium fortuitum* *Mycobacterium kansasii*, при цьому його активність є вищою, ніж інших фторхінолонів [74]. В наш час моксифлоксацин рекомендований до застосування ВООЗ і національними керівництвами по ТБ в багатьох країнах світу як препарат другого ряду [146]. МІК

моксифлоксацину для чутливих до ПТП *M. tuberculosis* дорівнює 0,25 мг/л, для монорезистентних штамів – 0,25 мг/л, для мультирезистентних – 0,5 мг/л [102].

Як і всі фторхінолони, моксифлоксацин діє бактерицидно завдяки блокуванню синтезу бактеріальної ДНК, інгібуючи ферменти класу топоізомераз – ДНК-гірази (топоізомеразу II) та топоізомеразу IV. Інгібування цих ферментів порушує процеси росту і ділення бактеріальної клітини, що призводить до її загибелі. Фторхінолони перших поколінь діють тільки на один фермент, в той час як другий не інгібується. Встановлено, що головною мішенню у грам позитивних мікроорганізмів є топоізомераза IV, а у грамнегативних патогенів – ДНК-гіраза. Моксифлоксацин впливає на обидва ферменти, внаслідок чого значно розширюється спектр дії препарату. Також одночасний вплив на два ферменти істотно знижує ймовірність появи резистентних штамів мікроорганізмів [89]. Так, при застосуванні моксифлоксацину ймовірність розвитку резистентності у грампозитивних мікроорганізмів нижче, ніж при застосуванні інших фторхінолонів [68].

В наш час Mfc дозволений для клінічного застосування у лікарських формах для внутрішнього прийому і парентерального введення (в 126 і 115 країнах, відповідно), що дозволяє використовувати препарат в режимі ступінчастої терапії, по широкому колу показань, включаючи позалікарняну пневмонію, загострення хронічного бронхіту, гострий бактеріальний риносинусит, запальні захворювання органів малого тазу, ускладнені та неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин, ускладнені інтраабдомінальні інфекції [72]. Не встановлено суттєвих відмінностей між фармакокінетичними параметрами при пероральному і парентеральному введенні моксифлоксацину, що дозволяє використовувати моксифлоксацин в ступінчастої терапії з раннім переходом на внутрішній прийом засобу [74].

Серед останньої генерації фторхінолонів, моксифлоксацин вважається найбільш перспективним препаратом для фтизіатрії. Для антимікробної дії фторхінолонів характерний так званий ефект післядії, що лежить в основі затримки росту колоній культури МБТ, відмитой від препаратів. У дослідженні Дашиєвої Д. Г. порівнювальні препарати були взяті в бактерицидних концентраціях: ломефлоксацин

– 2 мкг/мл; моксифлоксацин – 0,5 і 1,0 мкг/мл [20]. Ефект післядії моксифлоксацин, взятого в концентрації 0,5 мкг/мл, склав 33 дні; у концентрації 1 мкг/мл – росту колоній не спостерігалось протягом 40 діб. Ефект післядії ломефлоксацина при використанні його в концентрації 2 мкг/мл склав 28 днів. Ріст колоній МБТ в контрольних пробірках почався через 5 днів. Таким чином, за тривалістю ефекту післядії моксифлоксацину істотно перевершує ломефлоксацин. Також автором в результаті дослідження встановлено, що показники активності туберкульозного запалення на моделі полірезистентного (стійкість до ізоніазиду – 1 мкг/мл, рифампіцину – 25 мкг/мл, стрептоміцину – 50 мкг/мл) генералізованого ТБ у мишей, пролікованих моксифлоксацином в дозах 25, 50, 100, 200 мг/кг, значно відрізнялися від результатів лікування ломефлоксацином (в дозах 200 або 400 мг/кг). Для зниження ступеню ураженості легенів при лікуванні моксифлоксацином в дозах від 25 до 100 мг/кг був характерний дозо-залежний ефект [20].

Дослідження R. Gosling та співавт. ставило за мету визначення бактерицидної активності моксифлоксацину порівняно з ізоніазидом та рифампіном в терапії хворих на ТБ, що раніше лікування не отримували [193]. Пацієнтам з активним ВДТБ, підтвердженим бактеріологічно, проводилася монотерапія моксифлоксацином (400 мг/добу), ізоніазидом (300 мг/добу) або рифампіцином (600 мг/добу) протягом 5 днів. Бактерицидна активність оцінювалася часом, необхідним для елімінації 50 % життєздатних бактерій (ЧЕ50) і зниженням ступеню обсіменіння мокротиння в перші 2 доби терапії, що розцінювалося як рання бактерицидна активність (РБА). Середній ЧЕ50 для моксифлоксацину становив 0,88 днів і середня РБА – 0,53; для ізоніазиду середній ЧЕ50 був 0,46 днів, середня РБА – 0,77; для рифампіцину середній ЧЕ50 становив 0,71 дня і середня РБА – 0,28. Таким чином, при оцінці ефективності препаратів, згідно РБА, ізоніазид показав значно більш високу активність у порівнянні з рифампіцином, але не з моксифлоксацином. При оцінці ЧЕ50 ізоніазид був активнішим порівняно як з рифампіцином, так і з моксифлоксацином. Отже, найбільш ефективним препаратом виявився ізоніазид; моксифлоксацин не відрізнявся активністю від рифампіцину. Автори відзначали

також більш високу РБА моксифлоксацину в порівнянні з ципрофлоксацином, офлоксацином і левофлоксацином. На думку авторів, необхідна подальша оцінка ефективності коротких курсів терапії туберкульозу моксифлоксацином, можливо в комбінації з ізоніазидом та рифампіном [97].

Водночас, при дослідженні РБА моксифлоксацину M.W. Pletz та співавт. виявлена більш висока активність моксифлоксацину в порівнянні з ізоніазидом [134]. Встановлено, що моксифлоксацин при прийомі в дозі 400 мг/добу забезпечує значно більш виражене зниження числа колонієутворюючих одиниць, що виділяються (по логарифмічній шкалі – 0,209 і 0,273, відповідно). Автори відмічають, що навіть на підставі даного дослідження з невеликою кількістю пацієнтів (9 – в групі ізоніазиду та 8 – в групі моксифлоксацину), моксифлоксацин може використовуватися як препарат II ряду при лікуванні ТБ, викликаного МЛС штамми *M.tuberculosis*, у зв'язку з відсутністю перехресної стійкості з іншими протитуберкульозними препаратами та кращою переносимістю. Лімітуючим фактором автори вважають відсутність даних про можливість комбінації моксифлоксацину з іншими ПТП [134]. На моделі ТБ у мишей I. M. Rosenthal та співавт. було доведено, що поєднання рифапентину, моксифлоксацину і піразинаміду більш ефективно, ніж стандартний режим (ізоніазид, рифампіцин і піразинамід), як при щоденному, так і при інтермітуючому (3 рази на тиждень) прийомі [156].

На моделі ТБ у мишей E. L. Nuermberger та співавт. доведена можливість досягти більш швидкого стерилізуючого ефекту при заміні в стандартному режимі хіміотерапії ізоніазиду на моксифлоксацин [167]. I. M. Rosenthal та співавт. доведено, що стерилізуючий ефект хіміотерапії зростає при збільшенні дози рифампіцину в поєднанні з моксифлоксацином [126], що послугувало авторам обґрунтуванням для пропозицій щодо заміни в інтенсивній фазі хіміотерапії ізоніазиду на моксифлоксацин [156], оскільки раніше J. Grosset та співавт. вже було доведено, що ізоніазид знижує стерилізуючу активність комбінації рифампіцину і піразинаміду на моделі ТБ у мишей [110].

Відомо, що фторхінолони як група антибактеріальних препаратів характеризуються високою біодоступністю, великим об'ємом розподілу, добрим проникненням у тканини і помірним зв'язуванням з білками плазми. При внутрішньому прийомі біодоступність моксифлоксацину наближається до 90% [69]. При цьому створюються високі концентрації препарату в слизовій оболонці бронхів, альвеолярних макрофагах, легеневій паренхімі, що перевищують концентрації в сироватці крові. Особливості фармакокінетики препарату дозволяють застосовувати його 1 раз на добу [63]. Максимальна концентрація препарату в сироватці крові (4,5 мкг/мл) досягається через 1,2 год., період напіввиведення перевищує 12 год. Моксифлоксацин на 50 % зв'язується з білками плазми, об'єм розподілу становить 2,7 л/кг. З сечею виводиться 20 % моксифлоксацину, незначна частина препарату метаболізується, решта виводиться позанирковими шляхами. На фоні ниркової недостатності відсутня необхідність коригувати дози моксифлоксацину [69].

Поширеність ТБ пов'язана не тільки з виробленням стійкості мікроорганізмів до лікарських речовин, але й з порушенням захисних механізмів макроорганізму внаслідок дії багатьох зовнішніх і внутрішніх факторів, вроджених або набутих імунодефіцитних станів. Також більшість протитуберкульозні препарати, мають різного ступеню виражену імуносупресивну дію, що обмежує можливості організму в боротьбі з інфекцією [31].

За даними С.О. Черенько та співавт., застосування удосконаленого режиму хіміотерапії з введенням моксифлоксацину замість етамбутолу в режим лікування у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ з виразним імунодефіцитом дає змогу підвищити частоту припинення бактеріовиділення при завершенні інтенсивної фази хіміотерапії на 37,5 %, знизити частоту побічних реакцій від поєднання протитуберкульозної та антиретровірусної терапії на 46,6 %, перш за все за рахунок зменшення кількості ПТП у режимі інтенсивної і підтримуючої фаз хіміотерапії та скорочення їх тривалості; призначити антиретровірусну терапію більшій кількості пацієнтів з виразним імунодефіцитом після завершення інтенсивної терапії та зменшити частоту і тяжкість синдрому відновлення функції імунної системи [28]. В

іншій роботі авторів [91], включення моксифлоксацину замість піразинаміду в режим хіміотерапії для у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та/або С дозволяє досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії на 40,5 %, зниження частоти побічних реакцій в 2,2 рази [91].

Формування протективного імунітету при ТБ більшість авторів пов'язують з відповіддю Т-хелперів 1 типу (Th1), що продукують інтерферон- γ (IFN- γ) та інтерлейкін-2 (IL-2), а низьку опірність до M.tuberculosis з активністю Т-хелперів 2 типу (Th2), які секретують IL-4, IL-10 [123, 178, 187]. Також у літературі представлено дані про прямий вплив препаратів групи фторхінолонів на продукцію мононуклеарними лейкоцитами переважно прозапальних цитокінів [111, 211]. J.H. Choi та співавт. продемонстрували, що моксифлоксацин пригнічує продукцію моноцитами IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 і transforming growth factor α (TGF α), разом з тим моксифлоксацин збільшував секрецію IL-2, IFN- γ та IL-4 [135]. Водночас, A.C. Williams та співавт. встановлено, що моксифлоксацин здатний дозозалежно зменшувати продукцію IFN- γ та IL-4 [128].

А.В. Бойко та І.В. Єременчук проаналізовано ефективність лікування 32 хворих з МРТБ [5]. Хворим в інтенсивну фазу лікування призначалися ін'єкційні форми фторхінолонів (внутрішньовенно, повільно, протягом 60 хв.). Першу групу склали хворі, яким в схему лікування призначали левофлоксацин (внутрішньовенно по 1000 мг на добу протягом 1 міс., а потім по 1000 мг per os протягом 7 міс.), другу – моксифлоксацин (внутрішньовенно по 400 мг на добу протягом 1 міс. і per os по 400 мг протягом 7 міс.), третю – гатифлоксацин (внутрішньовенно по 400 мг на добу протягом 1 міс. і per os по 400 мг протягом 7 міс.). Ін'єкційна форма левофлоксацину застосовувалася у 40,4 % пацієнтів, моксифлоксацину – у 8,8 % хворих, гатифлоксацину – у 7 %. В динаміці лікування (через 1 міс.) з призначенням моксифлоксацину спостерігалось стале припинення бактеріовиділення у 62,7 % пацієнтів, гатифлоксацину – у 59,1 %, левофлоксацину – у 37,3 %. Нормалізація показників загального аналізу крові через 1 міс. в 1, 2 і 3 групах становило 34,8 %, у 2, 3 і 4 групах становило 34,8 %, у 3, 4 і 5 групах становило 34,8 %, у 4, 5 і 6 групах становило 34,8 %, у 5, 6 і 7 групах становило 34,8 %, у 6, 7 і 8 групах становило 34,8 %, у 7, 8 і 9 групах становило 34,8 %, у 8, 9 і 10 групах становило 34,8 %, у 9, 10 і 11 групах становило 34,8 %, у 10, 11 і 12 групах становило 34,8 %, у 11, 12 і 13 групах становило 34,8 %, у 12, 13 і 14 групах становило 34,8 %, у 13, 14 і 15 групах становило 34,8 %, у 14, 15 і 16 групах становило 34,8 %, у 15, 16 і 17 групах становило 34,8 %, у 16, 17 і 18 групах становило 34,8 %, у 17, 18 і 19 групах становило 34,8 %, у 18, 19 і 20 групах становило 34,8 %, у 19, 20 і 21 групах становило 34,8 %, у 20, 21 і 22 групах становило 34,8 %, у 21, 22 і 23 групах становило 34,8 %, у 22, 23 і 24 групах становило 34,8 %, у 23, 24 і 25 групах становило 34,8 %, у 24, 25 і 26 групах становило 34,8 %, у 25, 26 і 27 групах становило 34,8 %, у 26, 27 і 28 групах становило 34,8 %, у 27, 28 і 29 групах становило 34,8 %, у 28, 29 і 30 групах становило 34,8 %, у 29, 30 і 31 групах становило 34,8 %, у 30, 31 і 32 групах становило 34,8 %.

36,8 % і 37,9 % випадків, відповідно. Відсутність основних клінічних проявів відмічено в 52,2 %, 59,2 % і 57,9 % випадків, відповідно. При порівнянні фторхінолонів IV покоління моксифлоксацину і гатіфлоксацину, різниця ефективності лікування була незначною (62,7 % і 59,1 %), проте гатіфлоксацин поступався моксифлоксацину проявами побічних реакцій у виді флебітів (5,7 % випадків), артралгій (8,1 %) і фотосенсибілізації (86,0 %). Авторами зроблений висновок, що зручність використання, безпека, добра переносимість фторхінолонів в схемах лікування забезпечує високу комплаєнтність пацієнтів, 100 % контроль терапії, особливо в першій місяць лікування [6].

Як відомо, проблема лікування ТБ багато в чому пов'язана з поширенням антибактеріальної резистентності. Резистентність до фторхінолонів у хворих, які раніше не лікувались препаратами цієї групи, становить від 5 до 12,8 % [127, 157]. Х.Р. Huang 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. Ефективність комплексного лікування із застосуванням фторхінолонів в групі хворих з чутливістю МБТ до фторхінолонів становила 82 %, в групі з резистентними до фторхінолонів МБТ – 42 % [105]. Н.М. El Sahly та співавт. встановили, що 50 % хворих з резистентністю до моксифлоксацину, отримували фторхінолони під час діагностування ТБ протягом 7-10 днів [154]. Експерти вважають, що резистентність МБТ до фторхінолонів пов'язана з їх широким застосуванням у пульмонологічній, урологічній, гінекологічній практиці [119, 155].

Фторхінолони грають важливу роль у лікуванні інфекцій, викликаних множинно-стійкими штамми мікобактерій (роширена резистентність). Фенотип множинної стійкості визначають як стійкість до рифампіцину та ізоніазиду. Однак широке застосування ранніх фторхінолонів призвело до появи розширено-стійких (extensively drug-resistant) штамів, що характеризуються стійкістю не тільки до рифампіцину й ізоніазиду, але також до фторхінолонів і одного з ін'єкційних препаратів (капреоміцину, канаміцину та амікацину). ТБ із розширеною

резистентністю зареєстрований в 55 регіонах світу. Частота його серед хворих на МЛС ТБ у світі в середньому становить 6,6 %, в Східній Європі – 13,6 % [131, 181].

Штами мікобактерій, стійкі до традиційних фторхінолонів, насамперед, до офлоксацину, демонструють підвищені МІК і до моксифлоксацину, проте у ряді випадків вони залишаються в межах клінічної чутливості [70]. Цей факт послужив обґрунтуванням для рекомендації використання моксифлоксацину в схемах комбінованого лікування при виявленні стійкості до офлоксацину [148]. Однак цю рекомендацію, як вважають J. Poissy та співавт., не можна розглядати як універсальну, моксифлоксацин буде виявляти клінічну і бактеріологічну ефективність при $\text{МІК} \leq 2,0$ мкг/мл [186].

Достовірно вищий клінічний ефект моксифлоксацину порівняно з левофлоксацином у складі комплексних режимів хіміотерапії С.О. Черенько, та співавт. виявили лише у хворих з розширеною резистентністю МБТ до ПТП: за 6 місяців інтенсивної фази хіміотерапії припинення бактеріовиділення досягли у 63,0 % vs 25,0 % хворих, а вартість/ефективність режимів хіміотерапії на основі моксифлоксацину, порівняно з левофлоксацином була у 2,3 рази нижчою. Авторами зроблений висновок, що хворим на ТБ з розширеною резистентністю МБТ доцільно застосовувати у режимах хіміотерапії моксифлоксацин через його клінічну та економічну перевагу над левофлоксацином і недоцільно призначати хворим на МРТБ з офлоксацин-чутливими штамами МБТ через відсутність переваг над левофлоксацином [61].

В дослідженні М. В. Conde та співавт. за участю 170 хворих з ВДТБ КСП+, включення в І стандартний режим хіміотерапії моксифлоксацину (400 мг/добу) замість етамбутолу (15-20 мг/кг маси тіла) призвело до більш частого припинення бактеріовиділення. Результати культуральних і бактеріологічних тестів показали, що до 8 тижня лікування показник абацилювання становив 79,7 % пацієнтів у групі моксифлоксацину vs 62,5 % хворих в групі етамбутолу. Протягом всього періоду лікування у групі моксифлоксацину санація мокроти відбувалася швидше вже з першого тижня (13 vs 3 %). На основі отриманих результатів автори дійшли до

висновку, що використання моксифлоксацину може скоротити на кілька місяців тривалість лікування ТБ і позитивно вплинути на результатах лікування хворих із збудником, стійким до препаратів першого ряду [165].

Заміна ізоніазиду на моксифлоксацин в I стандартному режимі хіміотерапії досліджена S. E. Dorman та співавт. в міжнародному мультицентровому клінічному, що включало 433 вперше виявлених хворих на ТБ з КСП+. Не було відмічено достовірних відмінностей в частоті припинення бактеріовиділення по посіву мокроти до кінця 8 тижня лікування (60,4% хворих, що отримували моксифлоксацин и 54,9% в групі порівняння) [189].

З початку клінічного застосування моксифлоксацину призначався 176 млн. хворих на ТБ. Така популярність моксифлоксацину обумовлена не тільки доведеними клінічними перевагами або ефективністю, але й привабливим профілем безпеки [72].

Моксифлоксацин зазвичай добре переноситься, йому в меншому ступеню, ніж для ранніх фторхінолонів, властиві гепато- і фототоксичність, подовження інтервалу QT. При використанні моксифлоксацину не описано жодного випадку артриту або тендиніту [71, 204, 205]. Профіль безпеки моксифлоксацину характеризують, зокрема, узагальнені результати деяких клінічних досліджень, в ході яких сумарно 6270 хворих отримували моксифлоксацин, а 5961 хворий – порівнювані антибіотики (амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, цефуроксим аксетил, цефалексин, цефіксим, кларитроміцин, азитроміцин, тровафлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол). Відмінностей у частоті виявлених небажаних явищ не встановлено [151, 174, 206].

Пероральний і внутрішньовенний моксифлоксацин мають подібні фармакокінетичні профілі в разі призначення по 400 мг раз на добу, тому закономірно, що профілі безпечності перорального та парентерального введення моксифлоксацину також подібні і перебувають у межах середніх показників препаратів групи фторхінолонів [113].

В огляді S. H. Gillespie підсумовано результати багаторічного дослідження застосування моксифлоксацину для лікування ТБ [142]. Отримані дані демонструють, що моксифлоксацин надзвичайно активний засіб проти МБТ. Ряд досліджень свідчать, що моксифлоксацин може призначатися для скорочення строків лікування ТБ в осіб з резистентністю до препаратів стандартної хіміотерапії, проте остаточно це не доведено і потребує подальших досліджень. Крім того, в літературних джерелах недостатньо висвітлено питання віддалених наслідків ефективності застосування моксифлоксацину у хворих на ВДТБ. Моксифлоксацин грає важливу роль в лікуванні хворих з МРТБ і пацієнтів, які не можуть дотримуватися стандартного режиму через виникнення побічних реакцій або незручність застосування. В нових комбінаціях, що розробляються і досліджуються в наш час, моксифлоксацин, як вважають автори, зможе зайняти ключову позицію для скорочення строку лікуванні при чутливих штаммах МБТ, так і в інноваційних підходах для лікування МРТБ, в тому числі при пероральному призначенні [142].

Таким чином, структурні та фармакодинамічні особливості моксифлоксацину – представника IV покоління фторхінолонів – дозволяють розглядати його як препарат, що найбільш повно відповідає вимогам оптимального антибіотика в терапії широкого спектру інфекційних захворювань, викликаних грампозитивними, грамнегативними і анаеробними патогенами, в тому числі стійкими до інших класів сучасних антибактеріальних препаратів. Моксифлоксацин в наш час розглядається як найбільш перспективний протитуберкульозний агент, здатний суттєво підвищити ефективність лікування ТБ. Водночас, питання обґрунтування показань до застосування моксифлоксацину в складі комплексної антимікобактеріальної терапії, оптимальних режимів протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на ВДТБ, віддаленні результати ефективності його застосування у даній категорії хворих остаточно не визначені, що потребує подальшого поглибленого дослідження. Тому, метою нашого дослідження є визначення ефективності застосування моксифлоксацину у хворих на ВДТБ, обґрунтувати доцільність його застосування.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні моксифлоксацину

У дослідження щодо вивчення ефективності застосування моксифлоксацину в ІФ хіміотерапії було включено 102 хворих на ВДТБ, які лікувалися у відділенні діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз Державної установи «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» та у клініці фтизіатрії Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь». ОГ становили 58 пацієнтів, які отримували моксифлоксацин в ІФ протитуберкульозної терапії, КГ – 44 хворих, які отримували стандартну терапію.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- наявність ВДТБ легень;
- наявність МБТ у мокротинні;
- відсутність резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду;
- рентгенологічне виявлення порожнини розпаду;
- пацієнти, які підписали згоду пацієнта на участь у наукових клінічних дослідженнях.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження були:

- клінічні форми туберкульозу інших органів, які не віднесені до системи дихання;
- пацієнти з вогнищевою та міліарною формою туберкульозу легень;
- гіперчутливість до моксифлоксацину або будь-якого компонента препарату;

- пацієнти з подовженим інтервалом QT, гіпокаліємією, а також необхідністю отримувати антиаритмічні препарати класу IA, (хінідин, прокаїнамід) або класу III (аміодарон, соталол);
- пацієнти з ВІЛ-інфекцією.

З метою визначення найбільш ефективного режиму хіміотерапії пацієнти ОГ були розподілені дві підгрупи: пацієнти IA (31 особа) отримували моксифлоксацин замість етамбутолу, пацієнти IB (27 осіб) отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду в ІФ хіміотерапії. Характеристика хворих за віком і статтю наведена у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за віком та статтю, (M ± m)%

Показник	Групи хворих					
	IA (n = 31)		IB (n = 27)		II (n = 44)	
	абс.	M ± m роки	абс.	M ± m роки	абс.	M ± m роки
Стать хворих:						
– чоловіча	20	64,5 ± 8,6	19	70,4 ± 8,8	28	63,6 ± 7,3
– жіноча	11	35,5 ± 8,6	8	29,6 ± 8,8	16	36,4 ± 7,3
Вік хворих:						
– 21 – 30 років	9	29,0 ± 8,2	8	29,6 ± 8,8	11	25,0 ± 6,5
– 31 – 40	6	19,4 ± 7,1	8	29,6 ± 8,8	12	27,3 ± 6,7
– 41 – 50	8	25,8 ± 7,9	6	22,2 ± 8,0	10	22,3 ± 6,3
– 51 – 60	5	16,1 ± 6,6	3	11,1 ± 6,0	7	15,1 ± 5,5
– 61 – 70	3	9,7 ± 5,3	2	7,4 ± 5,0	4	9,1 ± 4,3

Дані табл. 2.1 свідчать про те, що в усіх групах переважали пацієнти чоловічої статі – 20 (64,5 %), 19 (70,4 %), 28 (63,6 %) відповідно в усіх групах ($p > 0,05$), що характерно для захворюваності на туберкульоз легень в Україні.

В усіх групах пацієнти були ідентичні за віком, однаково переважали особи до 40 років, найбільш працездатного віку: 15 (48,4 %) пацієнтів у ІА групі, 16 (59,2 %) – у ІБ та 23 (52,3 %) – у ІІ групі, ($p > 0,05$).

У табл. 2.2 наведений розподіл хворих у групах за клінічними формами туберкульозу легень.

Таблиця 2.2

**Розподіл хворих за клінічними формами туберкульозу легень,
($M \pm m$)%**

Клінічна форма ТБ	Групи хворих					
	ІА		ІБ		ІІ	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Дисемінована	8	$25,8 \pm 7,9$	6	$22,2 \pm 8,0$	10	$22,3 \pm 6,3$
Інфільтративна	23	$74,2 \pm 7,9$	21	$77,8 \pm 8,0$	34	$77,3 \pm 6,3$
Разом	31	100	27	$11,1 \pm 6,0$	44	100

Як видно з табл. 2.2, серед клінічних форм туберкульозу – інфільтративний туберкульоз легень зустрічався найчастіше – у 23 (74,2 %), 21 (77,8 %), 34 (77,3 %) хворих відповідно в усіх групах, ($p > 0,05$). Дисемінована форма туберкульозу легень була діагностована в кожного четвертого пацієнта: 8 (25,8 %) у ІА групі, 6 (22,2 %) – у ІБ та 10 (22,3 %) – у ІІ, ($p > 0,05$).

За поширений вважався процес, який був двобічним, або виходив за межі двох сегментів однієї легені. Серед хворих, які були під спостереженням, відповідні зміни на рентгенограмі органів грудної клітки виявляли у 60 (58,2 %) пацієнтів, у

іншої частини специфічний процес у легенях був обмежений – у 42 (41,2 %) осіб (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Розподіл хворих за поширеністю патологічного процесу у легенях,
($M \pm m$)%**

Поширеність туберкульозного процесу	Групи хворих					
	ІА		ІБ		ІІ	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
2 сегменти легені	14	$45,2 \pm 8,9$	10	$37,0 \pm 9,3$	18	$40,1 \pm 7,4$
Частка легені	6	$19,4 \pm 7,1$	7	$25,9 \pm 8,4$	9	$20,5 \pm 6,1$
Вся легеня	3	$9,7 \pm 5,3$	4	$14,8 \pm 6,8$	7	$15,9 \pm 5,5$
Двобічне ураження	8	$25,8 \pm 7,9$	6	$22,2 \pm 8,0$	10	$22,3 \pm 6,3$
Разом	31	100	27	100	44	100

Як свідчать дані табл. 2.3, у переважної частини пацієнтів туберкульозом було уражено частина частки легені: 14 (45,2 %) у ІА групі, 10 (37,0 %) – у ІБ та 18 (40,1 %) – у ІІ, ($p > 0,05$). У кожного четвертого хворого на рентгенограмах легень діагностували двобічне ураження – у 8 (25,8 %), 6 (22,2 %), 10 (22,3 %) хворих відповідно в усіх групах, ($p > 0,05$).

Деструктивні зміни у легенях до початку лікування відмічались у всіх пацієнтів. Розподіл хворих в ОГ і КГ за кількістю та розмірами порожнини деструкції наведений у табл. 2.4.

**Розподіл хворих за кількістю та розмірами порожнин деструкцій у легенях
перед початком лікування, ($M \pm m$)%**

Кількість та розміри каверн у легенях	Групи хворих					
	ІА		ІБ		ІІ	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Одна – до 4 см	12	$38,7 \pm 8,7$	9	$33,3 \pm 9,1$	14	$31,8 \pm 7,0$
Одна – понад 4 см	3	$9,7 \pm 5,3$	3	$11,1 \pm 6,0$	7	$15,9 \pm 5,5$
2 та більше – до 4 см	11	$35,5 \pm 8,6$	11	$40,7 \pm 9,4$	14	$31,8 \pm 7,0$
2 та більше – понад 4 см	5	$16,1 \pm 6,6$	4	$14,8 \pm 6,8$	6	$13,6 \pm 5,2$
Всього кількість обстежених хворих	31	100	27	100	44	100

У третини пацієнтів всіх груп (табл. 2.4) у легенях діагностували одну каверну до 4-х сантиметрів – у 12 (38,7 %), 9 (33,3 %), 14 (31,8 %) хворих відповідно в усіх групах, ($p > 0,05$). У другій третини пацієнтів було декілька порожнин розпаду у легенях, але їх розмір не перевищував 4 см: 11 (35,5%) у ІА групі, 11 (40,7 %) – у ІБ та 14 (31,8 %) – у ІІ, ($p > 0,05$). Поширений специфічний процес із наявністю 2-х каверн більше 4 см спостерігали у невеликої кількості пацієнтів у кожній груп – ІА групи – у 5 (16,1 %), ІБ – у 4 (14,8 %), ІІ – у 6 (13,6 %) випадках, ($p > 0,05$).

Як вже зазначалося, у всіх пацієнтів визначалися порожнини розпаду у легенях перед початком лікування, тому очікувалося, що у всіх пацієнтів буде виявлене бактеріовиділення. Але по завершенню ІФ, коли були відомі всі результати культурального дослідження, виявилось що у 2 (6,5 %) хворих ІА групи, у 1 (3,7 %) – ІБ, та у 4 (9,1 %) хворих ІІ групи росту МБТ не виявлено.

Розподіл інших хворих за масивністю бактеріовиділення перед початком лікування представлений у табл. 2.5.

**Розподіл хворих за масивністю бактеріовиділення перед початком лікування,
($M \pm m$)%**

Бактеріови- ділення перед початком лікування	Групи хворих					
	ІА		ІБ		ІІ	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Не визначалося	2	$6,5 \pm 4,4$	1	$3,7 \pm 3,6$	4	$9,1 \pm 4,3$
Методом засіву	7	$22,6 \pm 7,6$	5	$18,5 \pm 7,5$	11	$20,5 \pm 6,1$
Методами засіву/мазка	29	$93,5 \pm 4,4$	26	$96,3 \pm 3,6$	40	$90,9 \pm 4,3$
Разом	31	100	27	100	44	100

У більшості пацієнтів бактеріовиділення виявляли методом засіву та мазка у кожній із груп: ІА група – у 29 (93,5 %), ІБ – у 26 (96,3 %), ІІ – у 40 (90,9 %) випадках, ($p > 0,05$). У частини пацієнтів скопічно МБТ не виявили, а тільки культуральним методом – 7 (22,6 %), 5 (18,5 %), 11 (20,5 %) хворих відповідно в усіх групах, ($p > 0,05$).

При виявленні полі- та мультирезистентності за даними ТМЧ, пацієнти із даного дослідження виключалися.

Міжгрупових відмінностей за клінічними формами туберкульозу легень, їх поширеністю, а також за масивністю бактеріовиділення перед початком лікування не виявлено, ($p > 0,05$).

Таким чином, підсумовуючи дані клінічної характеристики хворих за встановленими критеріями розподілу їх на групи, можна стверджувати, що хворі в групах порівняння не відрізнялись за основними клінічними, рентгенологічними та лабораторними показниками, що дає змогу отримати вірогідні дані стосовно ефективності оптимізованого режиму ІФ протитуберкульозної терапії із застосуванням моксифлоксацину у хворих на ВДТБ.

2.2. Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду або етамбутолу при резистентності до них або їх непереносимості

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- наявність ВДТБ легень;
- наявність МБТ у мокротинні;
- монорезистентність МБТ до ізоніазиду або етамбутолу;
- непереносимість ізоніазиду або етамбутолу;
- рентгенологічне виявлення порожнини розпаду;
- пацієнти, які підписали згоду на участь у наукових клінічних дослідженнях.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження були:

- клінічні форми туберкульозу інших органів, які не віднесені до системи дихання;
- пацієнти з вогнищевою та міліарною формою туберкульозу легень;
- гіперчутливість до моксифлоксацину або будь-якого компонента препарату;
- пацієнти з подовженим інтервалом QT, гіпокаліємією, а також необхідністю отримувати антиаритмічні препарати класу ІА, (хінідин, прокаїнамід) або класу ІІІ (аміодарон, соталол);
- пацієнти з ВІЛ-інфекцією.

Хворі лікувалися у відділенні діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз Державної установи «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» та у клініці туберкульозу Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ»:

а) у дослідження щодо вивчення ефективності застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду при його резистентності або непереносимості ввійшов 51 хворий на ВДТБ.

Пацієти були розподілені на дві групи: хворі ОГ (24 особи) замість ізоніазиду одержували моксифлоксацин 400 мг per os щодня протягом 6 місяців основного курсу хіміотерапії (тобто в ІФ та підтримуючу фазу хіміотерапії), хворі КГ (27 осіб) отримували стандартну протитуберкульозну терапію також протягом 6 місяців.

В ОГ і КГ переважали пацієнти чоловічої статі – 15 (62,5 %) і 18 (66,6 %) осіб відповідно. За віком групи хворих також були ідентичні, переважали особи до 40 років, найбільш працездатного віку: 12 (50,0 %) пацієнтів у I групі, 13 (48,1 %) – у II, $p > 0,05$.

Серед клінічних форм туберкульозу легень найбільш часто на рентгенограмах грудної клітки виявляли інфільтративний туберкульоз – у 18 (75,0 %) та 22 (81,5 %) хворих відповідно у I та II групах, $p > 0,05$. Дисемінована форма туберкульозу легень була діагностована в кожного третього пацієнта: 6 (25,0 %) у I групі і 5 (18,5 %) – у II, $p > 0,05$.

Специфічне ураження обох легень, або процес, який виходив за межі двох сегментів однієї легені вважали за поширений. Серед хворих, які були під спостереженням відповідні зміни на рентгенограмі органів грудної клітки виявляли у 10 (41,7 %) пацієнтів ОГ та 12 (44,4 %) – КГ, $p > 0,05$.

До початку лікування деструктивні зміни у легенях відмічались у всіх пацієнтів. Найбільш часто на рентгенограмах легень діагностували одну порожнину розпаду до 4 см – у 11 (45,8 %) хворих у I групі і 12 (44,4 %) – у II. Одна порожнина розпаду більше 4 см зустрічалася у 5 (20,8 %) і 6 (22,2 %) випадках в обох групах відповідно. Поширений специфічний процес у легенях із наявністю двох каверн більше 4 см спостерігали у невеликої кількості пацієнтів у кожній групі: I – у 2 (8,3 %), II – у 4 (14,8 %) випадках ($p > 0,05$).

У всіх пацієнтів, які були включені у дослідження було виявлено бактеріовиділення. У частини пацієнтів МБТ виявлено тільки культуральним методом – 5 (20,8 %) і 6 (22,2 %) хворих відповідно в усіх групах, $p > 0,05$.

б) у дослідження щодо вивчення ефективності застосування моксифлоксацину замість етамбутолу при резистентності до нього або його непереносимості включено 69 пацієнтів.

Враховуючи рекомендоване застосування етамбутолу в схемах хіміотерапії хворих на ВДТБ тільки в ІФ хіміотерапії, 29 осіб ОГ замість етамбутолу

одержували моксифлоксацин 400 мг per os щодня протягом даного терміну лікування. Хворі КГ (40 осіб) отримували стандартну протитуберкульозну терапію.

Серед хворих ОГ переважали чоловіки – 19 (65,5 %) осіб, середній вік – $(36,0 \pm 2,7)$ роки, у 21 (72,4 %) із них діагностований інфільтративний, у 8 (27,6 %) – дисемінований туберкульоз легень.

Серед пацієнтів КГ також переважали чоловіки – 28 (70,0 %) осіб, середній вік – $(39,7 \pm 3,1)$ роки, у 27 (67,5 %) із них діагностований інфільтративний, у 13 (32,5 %) – дисемінований туберкульоз легень.

Отже, між собою хворі вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$) за віком, статтю, типом туберкульозного процесу, клінічною формою туберкульозу та рентгенологічними характеристиками процесу.

2.3. Методи обстеження хворих

Для обстеження хворих використовувались такі методи:

- а) вивчення анамнестичних даних;
- б) термометрія, антропометричні виміри;
- в) фізикальне обстеження хворих;
- г) загальні аналізи крові і сечі;

д) біохімічне дослідження крові з вивченням рівня загального білірубіну і його фракцій, АЛТ, АСТ, ГГТП, глюкози крові, сечовини, креатиніну, залишкового азоту, рівня загального білка крові, електролітів (калію і натрію) для контролю за станом хворих та переносимістю хіміотерапії;

є) дослідження мокротиння, промивних вод бронхів на предмет виявлення КСП методом мікроскопії мазка за Цілем-Нільсеном і шляхом посіву на щільне живильне середовище Левенштейна-Йенсена та на рідке середовище за автоматизованою системою ВАСТЕК з подальшим визначенням медикаментозної чутливості до ПТП за методикою, регламентованою Наказом МОЗ України від 06.02.2002 р. № 45 «Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції» та за допомогою аналізатора «GeneXpert» GX-XVI;

д) променеві методи діагностики (оглядова і бокова рентгенографія органів грудної клітки, томографія легень, комп'ютерна томографія легень. Багатозрізову комп'ютерну томографію проводили з використанням комп'ютерного томографу «Aquilion TSX-101A» фірми «TOSHIBA», Японія;

ж) всім хворим проводилась електрокардіографія, дослідження функції зовнішнього дихання, фібробронхоскопія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини – за наявності показань.

Біохімічні вимірювання проводились на біохімічному автоматизованому аналізаторі «Vitalab Selectra E», № 8-7008. Отримані результати порівнювали з референтними значеннями вмісту біохімічних речовин крові.

Таблиця 2.6

Референтні значення біохімічних показників крові, які застосовувались у дослідженні

Показники	Референтні значення
Білірубін загальний, мкмоль/л	9,5 – 20,5
Білірубін прямий, мкмоль/л	0,9 – 5,12
Білірубін непрямий, мкмоль/л	6,4 – 15,4
АСТ, од/л	0 – 40
АЛТ, од/л	0 – 40
Глюкоза, ммоль/л	3,6 – 6,4
Сечовина, ммоль/л	2,5 – 8,3
Креатинін, мкмоль/л	53 0 – 115
Загальний білок, г/л	65 – 85

Референтні значення біохімічних показників крові, які застосовувались у дослідженні, представлені в табл. 2.6.

Зазначені вище дослідження проводили перед початком лікування та у процесі терапії. Загальні аналізи крові, сечі, біохімічне дослідження крові

проводилось 1 раз на місяць. Рентгенівське дослідження легень повторювали кожні 2 місяці. Дослідження мокротиння методом мазка проводилося кожних два тижні протягом ІФ лікування, методом посіву – 1 раз у 2 місяці протягом всього основного курсу лікування.

Засоби виміральної техніки, що використовувалися при виконанні дисертаційної роботи, пройшли державну перевірку та експертизу.

Реактиви та медикаменти, що використовувались для виконання дисертаційної роботи, сертифіковані і мають відповідні паспорти.

2.4. Методики проведення фармакокінетичних і бактеріологічних досліджень

МІК досліджували на рідкому живильному середовищі Плоскауєра-Бека з додаванням до нього *ex tempore* 10 % (об'ємних) нормальної конячої сироватки. В якості тест-штаму використовували культуру МБТ (тип Humanus штам H37Rv).

Розведення моксифлоксацину (tab 400 мг): в стерильну ступку висипали вміст розтертої в ступці таблетки (400 мг), додавали 2 мл спирту і 48 мл стерильної дистильованої води.

Отримали: $400 \text{ мг} + 2 \text{ мл спирту} + 48 \text{ мл води} = > 400 \text{ мг} : 50 \text{ мл} \Rightarrow 8 \text{ мг/мл}$.

Далі проводили розведення в пробірках:

1 пробірка – 1 мл (із ступки) + 9 мл води = > 800 мкг/мл;

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

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

4 пробірка – 1 мл (із 3 пробірки) + 7 мл середовища Плоскауєра-Бека = > 1 мкг/мл.

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

Розведення розчину моксифлоксацину ($20 \text{ мл} / 400 \text{ мг} = 1 \text{ мл} / 20 \text{ мг}$):

1 пробірка – 1 мл (флакону) + 9 мл води = > 2 мг/мл;

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

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

4 пробірка – 1 мл (із 3 пробірки) + 9 мл середовища Плоскауєра-Бека = > 2 мкг/мл.

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

У контрольну пробірку розведення препарату не вносили.

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

Для дослідження бактеріостатичної активності крові було включено 12 хворих на ВДТБ віком 23–55 років (середній вік 27 років). Для формування однорідних груп кожен пацієнт виступав суб'єктом дослідження, як в основній, так і в контрольній групі, які відрізнялись лише за препаратом, що досліджувався.

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

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

Бактеріостатична активність крові визначалась відносно стандартного лабораторного штаму МБТ (H37Rv) всім хворим, за методикою В. В. Рудого [45].

З урахуванням особливостей фармакокінетики препарату у кожного пацієнта в день дослідження проводилось 3 забори крові. Кров брали через певні періоди

часу після застосування препаратів, а саме: через 1, 3, та 6 годин. У визначений час у хворого із ліктьової вени брали 3 мл крові в пробірку, яка містила 1 мл 5 % розчину лимоннокислого натрію. В цю пробірку додавали 2 мл живильного середовища, розбавлюючи таким чином кров хворого у 2 рази. Надалі кров розводили в 4–512 разів живильним середовищем, розлитим по 3 мл в пробірки.

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

При дослідженні фармакокінетичних характеристик моксифлоксацину було включено 10 хворих на ВДТБ у віці 23–55 років. Для формування однорідних груп кожен пацієнт виступав суб'єктом дослідження як в основній так і в контрольній групі, які відрізнялись лише за характеристикою досліджуваного препарату.

Дане дослідження було порівняльним клініко-фармакологічним – кожен пацієнт отримував одноразово 400 мг моксифлоксацину внутрішньовенно крапельно. Через декілька днів хворі отримували 400 мг моксифлоксацину одноразово перорально.

Таким чином, у кожного пацієнта визначали фармакокінетичну характеристику препаратів для інфузійного використання та для перорального прийому. Критеріями для включення пацієнтів у дослідження були:

- чоловіки і жінки у віці від 18 до 55 років;
- пацієнти з діагнозом ВДТБ;
- інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі лікування.

З урахуванням особливостей фармакокінетики препаратів та оптимально необхідної кількості крапок для побудови фармакокінетичних кривих "концентрація-час" кожному пацієнту в день проводилось 6 заборів крові.

Вихідний забір крові (0) проводився о 8 годині зранку, натще з ліктьової вени, в кількості 10–15 мл у марковані пробірки, на яких було зазначено: № періоду дослідження, № пацієнта, ініціали, дата і час забору крові. Етикетки кріпилися до пробірок за допомогою прозорої липкої стрічки.

Після забору вихідного зразка крові (0) у пацієнта застосовували один з препаратів, що вивчався.

Другий забір крові (2) проводили через 1 годину після прийому препарату, у кількості 5 мл у марковані пробірки, на яких було зазначено: № пацієнта, ініціали, дата забору крові і час.

Третій забір крові (3) проводили через 2 години після застосування препарату у кількості 5 мл у марковані пробірки, на яких було зазначено: № пацієнта, ініціали, дата забору крові і час.

Подальші забори крові проводилися за тією ж методикою через 4, 8 та на 24 годині після застосування препаратів.

Зразки сироватки (плазми) крові після центрифугування, заморожували і зберігали при температурі $-70,0^{\circ}\text{C}$.

Для проведення дослідження були підготовлені: необхідна кількість стерильних марлевих та ватних шариків, салфеток, гумових печаток, 70,0 % етилового спирту, одноразових шприців для відбору зразків крові, полімерних маркованих пробірок (центрифужок) для отримання сироватки крові, маркованих пробірок з кришками для зберігання сироватки, морозильна камера на $-20,0^{\circ}\text{C}$ для зберігання пробірок з сироваткою крові, центрифуга на 1500 g, хроматографічні колонки та витратні матеріали для проведення вискоєфективної рідинної хроматографії.

Досліджуваний розчин.

5 мл крові, відібраної у піддослідних хворих, поміщали в центрифугу і центрифугували 30 хвилин на швидкості 1500 об/хв. Після центрифугування відбирали з верхнього шару 1 мл сироватки і переносили в пробірку. Додавали 3 мл ацетонітрилу, 1 мл води, перемішували і центрифугували 30 хвилин на швидкості

1500 об/хв. Відбирали з поверхні 1 мл розчину і фільтрували через фільтр з діаметром пор 0,45 мкм.

Розчин порівняння.

Близько 0,05 г (точна наважка) СЗ досліджуваного препарату (EP CRS) вміщували в мірну колбу місткістю 100 мл, доводили об'єм до мітки водою Р і перемішували. 1 мл отриманого розчину переносили в колбу на 100 мл і доводили до мітки водою Р і перемішували.

Хроматографували досліджуваний розчин і розчин порівняння не менше трьох разів у наступних умовах:

- колонка Reprosil ODS–A, розміром 150×4,6 мм з розміром частиць 5 мкм;
- рухома фаза: ацетонітрил – 0,1М розчин натрію ацетату, доведений до рН 7,0 оцтовою кислотою (38:62), дегазована будь-яким методом;
- швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв;
- детектування при довжині хвилі 224 нм;
- температура колонки – 20,0° С.

Вміст досліджуваного препарату (X) в 1 мл сироватки в мг вираховували за наступною формулою:

$$(x = (S_1 \cdot m_0 \cdot A \cdot (100 - W) \cdot 5) : (S_0 \cdot 100 \cdot 1000))), \text{ де}$$

S_1 – середнє значення площ піків досліджуваного препарату (моксифлоксацин), вираховане з хроматограм досліджуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків досліджуваного препарату (моксифлоксацин), вираховане з хроматограм розчину СЗ досліджуваного препарату;

m_0 – маса навважки СЗ досліджуваного препарату (моксифлоксацин), в міліграмах;

A – вміст основної речовини у СЗ досліджуваного препарату (моксифлоксацин), у відсотках;

W – вологість СЗ досліджуваного препарату (моксифлоксацин), у відсотках.

Хроматографічна система вважалась придатною, якщо виконуються наступні умови:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована по піку досліджуваного препарату (моксифлоксацин) з хроматограм розчину порівняння, мала бути не менш 1400 теоретичних тарілок ;
- відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піку досліджуваного препарату (моксифлоксацин) на хроматограмах розчину порівняння, мала бути не більше 2,0 % .

2.5. Методика лікування хворих

Протитуберкульозну терапію за стандартною схемою та моніторинг за хворими в процесі лікування проводили відповідно до Клінічних протоколів [65, 77].

В ІФ протягом 2-х місяців застосовували ПТП ізоніазид + рифампіцин + піразинамід та етамбутол у середніх добових дозах перорально, у підтримуючу фазу – ізоніазид + рифампіцин у середніх добових дозах перорально (per os) протягом 4-х місяців.

Лікування хворих на ВДТБ при виявленні стійкості до ізоніазиду або етамбутолу згідно результату тесту медикаментозної чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів або їх непереносимості проводили за індивідуалізованими схемами хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину:

а) при виявленні стійкості до ізоніазиду або його непереносимості в ІФ протягом 2-х місяців застосовували моксифлоксацин + рифампіцин + піразинамід та етамбутол у середніх добових дозах перорально, у підтримуючу фазу – моксифлоксацин + рифампіцин у середніх добових дозах перорально протягом 4-х місяців (міс.).

б) при виявленні стійкості до етамбутолу або його непереносимості в ІФ протягом 2-х місяців застосовували ізоніазид + рифампіцин + піразинамід +

моксифлоксацин у середніх добових дозах перорально, у підтримуючу фазу – ізоніазид + рифампіцин у середніх добових дозах перорально протягом 4-х місяців.

Протитуберкульозні препарати та їх дозування, які використовувалися у режимах хіміотерапії, представлені у табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Препарати, які застосовували в режимах хіміотерапії та їх дозування

ПТП	Рекомендовані дози			
	Щоденний		Через день або 3 рази на тиждень	
	мг/кг	г	мг/кг	г
Ізоніазид	5 (4 – 6)	0,3 – 0,45	10 (8 – 12)	0,6
Рифампіцин	10 (8 – 12)	0,6	10 (8 – 12)	0,6
Піразинамід	25 (20 – 30)	1,5 – 2,0	35 (30 – 40)	2,5 – 3,0
Етамбутол	15 (15 – 20)	1,2 – 1,6	30 (25 – 35)	1,6 – 2,0
Моксифлоксацин	7,5 – 10	0,4	7,5 – 10	0,4

Інтенсивна фаза продовжується не менше 2 місяців, і за цей період пацієнт приймав не менше 60 добових доз ПТП. У разі, коли ставався пропуск деякої кількості доз, лікування в інтенсивну фазу продовжується доти, доки хворий не отримає усі 60 доз.

Якщо по завершенні інтенсивної фази мазок мокротиння ставав негативним, приступали до підтримуючої фази лікування.

У випадку продовження бактеріовиділення за мазком після 60 доз при збереженій чутливості до ПТП I ряду, продовжували інтенсивну фазу до 90 доз. Також продовжували інтенсивну фазу при поширених (двобічний процес) деструктивних формах (деструкція більше 3-х см або множинні деструкції – понад трьох).

Більше 90 доз в інтенсивну фазу у пацієнтів із збереженою чутливістю МБТ до ПТП не продовжували. У декількох випадках, коли були наявні ознаки

позитивної динаміки (значне зменшення вогнищево-інфільтративних змін у легенях та масивності бактеріовиділення) продовжували ІФ до 120 доз.

При позитивних мазках мокротиння після 90 доз результат лікування пацієнтів вважали «невдачею». З урахуванням отриманих на цей час результатів ТМЧ з діагностичного матеріалу їх переводили у 2 або 4 категорію.

Переважає більшість пацієнтів отримувала протитуберкульозну хіміотерапію щоденно, і тільки 2 пацієнтів через день у підтримуючій фазі, що було обумовлено важкою супутньою патологією.

Дозування протитуберкульозних препаратів відповідно до маси тіла, які використовувалися для лікування хворих на ВДТБ наведені у табл. 2.8.

Таблиця 2.8

**Препарати, які застосовували в режимах хіміотерапії та їх дозування
відповідно до маси тіла**

Препарат	Маса тіла, кг			
	< 33	33 – 50	51 – 70	> 70
Ізоніазид	4 – 6 мг/кг	200 – 300 мг	300 мг	300 мг
Рифампіцин	10 – 20 мг/кг	450 – 600 мг	600 мг	600 мг
Етамбутол	25 мг/кг	800 – 1200 мг	1200 – 1600 мг	1600 – 2000 мг
Піразинамід	30 – 40 мг/кг	1000 – 1750 мг	1750 – 2000 мг	2000 – 2500 мг
Моксифлоксацин	7,5 – 10 мг/кг	400 мг	400 мг	400 мг

Лікування розпочинали на першому тижні після госпіталізації, що було пов'язано із проведенням дообстеження пацієнтів. Введення препаратів реєструвалось у процедурному журналі та індивідуальному листі призначень.

Результати лікування оцінювали за наступними показниками: частотою та термінами припинення бактеріовиділення, розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін і загоєння порожнин розпаду у легенях,

термінами тривалості стаціонарного лікування, частотою та характером побічних реакцій в інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії.

2.6. Методи статистичної обробки матеріалу

Результати клінічного, рентгенологічного та лабораторних досліджень хворих обробляли та обчислювали за параметричними та непараметричними методами статистики. В ході обробки результатів досліджень для кожного показника обчислювали середнє квадратичне відхилення, середнє арифметичне (M) та середню помилку середнього арифметичного (m). Вірогідність різниці між групами, в яких дані розподілялись за нормальним законом, оцінювали за допомогою t критерію за таблицею Стюдента. Якщо закон розподілу відрізнявся від нормального за U-критерієм – по парному критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За статистично достовірні приймали такі дані, для яких $p < 0,05$. Зміни для яких $p > 0,05$ оцінювалися як тенденція. Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювалися та обчислювалися з використанням ліцензійних програм продуктів пакету математико – статистичних методів за допомогою Microsoft Office Professional 2007, ліцензія № 43437596.

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК МОКСИФЛОКСАЦИНУ ТА БАКТЕРІОСТАТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ КРОВІ ПРИ ЙОГО ЗАСТОСУВАННІ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

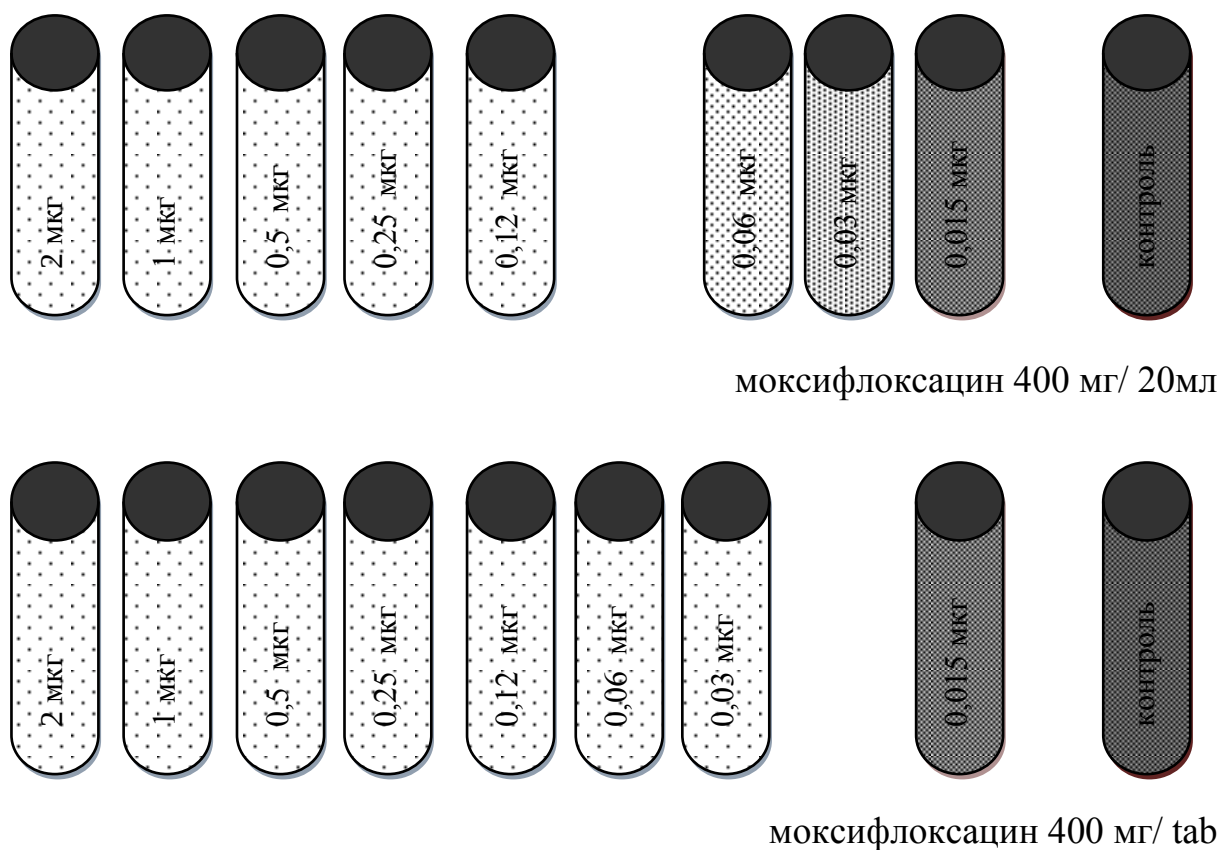
3.1. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації моксифлоксацину

В дослідженнях *in vitro* була визначена антимікобактеріальна активність моксифлоксацину, визначено його мінімальну інгібуючу концентрацію на тест-штамі МБТ (тип Humanus штам H37Rv) [12].

Дослідження проводилися за методикою серійних розведень в рідких середовищах, з використанням рідкого середовища Проскауера-Бека з додаванням до нього різних концентрацій досліджуваних препаратів. У пробірки з різною концентрацією препаратів засівали стандартний штам МБТ – H37Rv. Визначалася мінімальна концентрація антибіотика в поживному середовищі, при якій відсутні ознаки розмноження виділеного штаму.

Після внесення до пробірок, що містили серійні розведення препарату і рідке середовище шматків плівки тест – штаму МБТ, проводили їх інкубування в термостаті на протязі 10 діб. При наявності в контролі росту, що займає всю поверхню середовища, проводили облік результатів досліджу.

При дослідженні моксифлоксацину вивчали різні лікарські форми (для інфузійного та перорального застосування), дані представлені на рис. 3.1.



□ відсутність росту плівки МБТ

■ збільшення ступеня вираженості росту плівки МБТ, виражена в «+»

Рис. 3.1. Облік результатів визначення МІК мокси́флоксацину

В результаті проведеного дослідження, мінімальну інгібуючу концентрацію для розчинної форми мокси́флоксацину було встановлено на рівні 0,12 мкг/мл, при дослідженні пероральної форми препарату МІК було визначено на рівні 0,03 мкг/мл, і ця різниця є незначущою.

Таким чином, в ході дослідження не було встановлено переваг МІК між пероральною формою мокси́флоксацину над розчинною.

3.2. Дослідження фармакокінетичних характеристик моксифлоксацину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в залежності від способу його введення

З метою визначення відмінностей між створюваними концентраціями препаратів, в залежності від способу його введення, було проведено дослідження фармакокінетичних характеристик моксифлоксацину у хворих на ВДТБ [13, 62, 78].

Всі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні під наглядом медичного персоналу. У дослідження увійшли 10 пацієнтів, які отримували моксифлоксацин. Серед хворих, переважали чоловіки – 8 осіб, середній вік – $(37,8 \pm 3,5)$ роки, середня вага – $(65,0 \pm 3,1)$ кг. За клінічними формами, категорією, супутніми захворюваннями – пацієнти були ідентичними. Для формування однорідних груп кожен пацієнт виступав суб'єктом дослідження як в ОГ так і в КГ, які відрізнялись лише за характеристикою досліджуваного препарату. Пацієнти отримували моксифлоксацин – 400 мг як *per os*, так і внутрішньовенно.

До прийому досліджуваних препаратів протягом доби і в період проведення фармакокінетичних досліджень хворі не приймали інші лікарські засоби, що мають антибактеріальну дію, окрім моксифлоксацину 400 мг одноразово. При проведенні дослідження співробітники проводили забір зразків крові, їх обробку і збереження. Було забезпечено цілодобове спостереження за функціональним станом систем організму пацієнта для своєчасної діагностики можливих ускладнень (побічних реакцій) і надання, при необхідності, невідкладної допомоги.

Концентрацію досліджуваних препаратів у сироватці крові, визначали згідно протоколу досліджень 6 разів на добу.

Визначення індивідуальних показників концентрації моксифлоксацину у сироватці крові пацієнтів після прийому *per os* наведені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1.

**Індивідуальні показники концентрації моксифлоксацину у сироватці крові
пацієнтів після прийому per os, мкг/мл**

Код пацієнта	Концентрація препарату в сироватці, мкг/мл					
	до засто- сування	через 1 год	через 2 год	через 4 год	через 8 год	через 24 год
1	2	3	4	5	6	7
M-PR-1	0	2,5	4,8	4,4	3,1	1,1
M-PR-2	0	1,7	3,1	3,6	3,1	0,5
M-PR-3	0	2,4	3,9	3,3	1,8	0,9
M-PR-4	0	3,6	6,2	5,2	3,9	0,8
M-PR-5	0	1,9	4,8	5,4	4,1	0,7
M-PR-6	0	1,4	3,8	3,5	2,2	0,8
M-PR-7	0	3,1	5,1	4,3	2,6	1,1
M-PR-8	0	2,2	5,6	5,3	4,2	0,6
M-PR-9	0	2,7	5,5	4,2	3,3	0,6
M-PR-10	0	3,3	6,1	5,5	3,9	1,0

Як свідчить табл. 3.1, через 1 годину після прийому моксифлоксацину його концентрація у сироватці крові пацієнтів становила від 1,4 мкг/мл до 3,6 мкг/мл у хворих M-PR-6 та M-PR-4 відповідно. Максимальні концентрації моксифлоксацину, майже у всіх пацієнтів, були виявлені через 2 години після прийому per os. Найбільш високою виявилася концентрація у 6,2 мкг/мл у пацієнта M-PR-4 та 6,1 мкг/мл – у M-PR-10. В єдиному випадку (M-PR-5) на 2-й годині не було виявлено максимальної концентрації моксифлоксацину – 4,8 мкг/мл. У даного хворого пікова концентрація препарату була досягнута на 4-й годині – 5,4 мкг/мл.

У всіх інших пацієнтів на даному проміжку часу спостерігали зменшення концентрації моксифлоксацину у сироватці крові.

Через 8 годин після перорального прийому моксифлоксацину продовжувалося поступове зниження його концентрації у сироватці крові. Необхідно зазначити, що тільки в 1-му випадку відбулося зниження концентрації моксифлоксацину у 2 рази і більше від його пікової значень: із 3,9 мкг/мл до 1,8 мкг/мл у пацієнта М-PR-3. У всіх інших хворих зниження концентрації моксифлоксацину у сироватці крові після 8 годин спостереження не наступило.

Концентрація моксифлоксацину у сироватці крові пацієнтів після внутрішньовенного введення представлена у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Індивідуальні показники концентрації моксифлоксацину у сироватці крові пацієнтів після внутрішньовенного введення, мкг/мл

Код пацієнта	Концентрація препарату в сироватці, мкг/мл					
	до застосування	через 1 год	через 2 год	через 4 год	через 8 год	через 24 год
М-VV-1	0	4,9	4,3	4,0	3,4	0,9
М-VV-2	0	3,9	3,4	3,2	2,7	0,8
М-VV-3	0	5,5	4,8	3,9	2,5	0,5
М-VV-4	0	5,8	5,8	5,4	4,4	0,7
М-VV-5	0	7,4	5,9	5,5	3,8	0,7
М-VV-6	0	4,8	3,9	3,8	3,1	0,6
М-VV-7	0	5,2	4,7	4,6	2,9	0,6
М-VV-8	0	5,9	5,5	4,1	3,3	0,5
М-VV-9	0	6,7	5,8	3,6	3,3	0,4
М-VV-10	0	7,8	6,6	4,7	4,1	0,7

Через 1 годину після внутрішньовенного введення моксифлоксацину, у сироватці крові відзначалися максимальні концентрації препарату. Максимальну концентрацію відмічали на рівні 7,4–7,8 мкг/мл у пацієнтів М-VV-5 та М-VV-10. На протязі наступної години відмічалася поступове зменшення концентрації моксифлоксацину, але в 6-ти випадках (М-VV-2, М-VV-3, М-VV-5, М-VV-6, М-VV-9, М-VV-10) вона залишалася вищою, ніж при прийомі *per os*.

Через 4 години продовжувалося зниження концентрації моксифлоксацину у сироватці крові на 0,5–1,0 мкг/мл. На 8-й годині після внутрішньовенного введення, концентрація моксифлоксацину у сироватці крові зберігалася відносно високою, зниження концентрації препарату більш ніж у 2 рази спостерігалася лише в одного пацієнта (М-VV-5) – із 5,5 мкг/мл до 2,5 мкг/мл.

Через добу концентрація моксифлоксацину залишалися у більшості випадків достатньо високою – 0,7–1,0 мкг/мл.

Далі були визначені середні концентрації моксифлоксацину в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення. Дані наведені у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Середні концентрації моксифлоксацину в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення, (М ± m)

Час	Концентрація препаратів моксифлоксацину, мкг/мл	
	застосування <i>per os</i> (n = 10)	внутрішньовенне введення (n = 10)
до застосування	0,00	0,00
через 1 год	2,5 ± 0,2*	5,8 ± 0,3
через 2 год	4,9 ± 0,3	5,1 ± 0,3
через 4 год	4,5 ± 0,3	4,3 ± 0,3
через 8 год	3,2 ± 0,3	3,4 ± 0,2
через 24 год	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1

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

Внутрішньовенне введення моксифлоксацину створює в крові достовірно вищі концентрації препарату протягом 1-ої години, ніж застосування *per os* – (5,8 ±

0,3) мкг/мл і $(2,5 \pm 0,2)$ мкг/мл відповідно, ($p < 0,05$). На протязі 2-ої години після інфузії продовжували зберігатися високі та середні концентрації моксифлоксацину – $(5,1 \pm 0,3)$ мкг/мл, які були вищі ніж при пероральному застосуванні – $(4,9 \pm 0,3)$ мкг/мл, ($p < 0,05$).

Тільки після 4-ої години після внутрішньовенного введення відбулося зниження середньої концентрації препарату на 1,5 мкг/мл до $(4,3 \pm 0,3)$ мкг/мл, яка стала нижчою, ніж при застосуванні per os – $(4,5 \pm 0,3)$ мкг/мл, ($p > 0,05$).

Після 8-ої 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, ($p > 0,05$). Зниження концентрації препарату більше, ніж у 2 рази після 8 години не наступило, тобто період напіввиведення моксифлоксацину значно більший незалежно від способу введення.

По завершенні доби середні концентрації моксифлоксацину в сироватці крові пацієнтів були нижчими, ніж 1,0 мкг/мл, незалежно від способу застосування. Після перорального застосування моксифлоксацину концентрація препарату була вищою – $(0,6 \pm 0,1)$ мкг/мл, ніж після парантерального введення – $(0,6 \pm 0,1)$ мкг/мл, але вірогідної різниці не спостерігалось, ($p > 0,05$).

Отже, середні концентрації моксифлоксацину досягають пікових концентрацій за короткий період часу на протязі 1-2 годин, і зберігаються на високому рівні протягом доби, незалежно від способу введення.

Порівняння значень пікової концентрації досліджуваних препаратів кожного пацієнта з середніми внутрішньогруповими значеннями представлені на рис. 3.2.

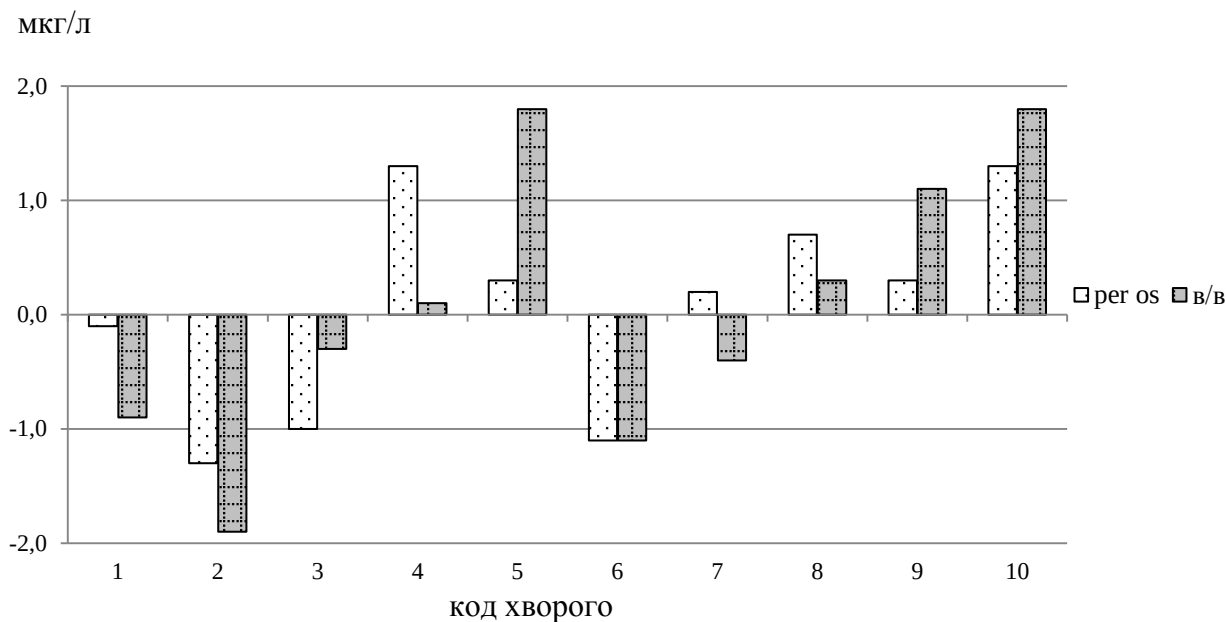
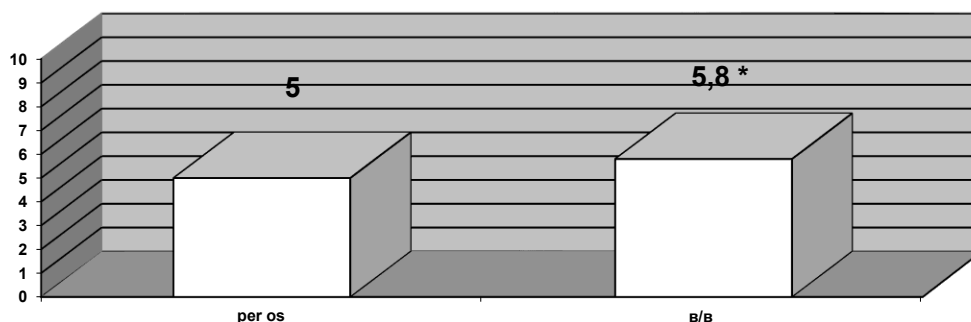


Рис. 3.2. Відхилення пікових концентрацій моксифлоксацину від середнього внутрішньогрупового показника, в залежності від способу введення препарату

Як і у попередніх випадках, при застосуванні моксифлоксацину в однакової кількості пацієнтів визначали як однонаправлені так і різноспрямовані відхилення визначених концентрацій препаратів від середніх внутрішньогрупових. Найнижчі максимальні концентрації препаратів серед всіх хворих мав пацієнт «2» (М-PR-2, М-VV-2) у якого концентрація моксифлоксацину по відношенню до середнього значення внутрішньогрупового показника була нижчою на 1,3 мкг/мл при застосуванні per os та 1,9 мкг/мл при парантеральному введенні. У пацієнта «10» (М-PR-10, М-VV-10) спостерігалась протилежна динаміка – визначались вищі концентрації препаратів, що становили + 1,3 мкг/мл при пероральному застосуванні та + 1,8 мкг/мл при внутрішньовенному введенні. При додатковому обстеженні кожного із зазначених пацієнтів не було виявлено особливостей, що могли б вплинути на вказані зміни.

Пікові концентрації в сироватці крові моксифлоксацину відображені на рис. 3.3.



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

Рис. 3.3. Пікові концентрації в сироватці крові моксифлоксацину

Однією із важливих характеристик фармакокінетики препарату є біодоступність – максимальна концентрація у сироватці крові та час її досягнення. Попередніми дослідженнями було встановлено, що пікові концентрації після внутрішньовенного введення визначались на 1-й годині після проведення інфузії. При застосуванні моксифлоксацину перорально у частини хворих пікові концентрації визначали на 1 годині після застосування препарату, а в іншій частині хворих на 2 годині, тому при обчисленні середніх значень показника, що вивчався, у розрахунки брали максимальні концентрації препарату, які було досягнуто у кожного хворого поза залежності від часу. Як свідчить рис. 3.3 при застосуванні моксифлоксацину пікові концентрації становили $(5,0 \pm 0,3)$ мкг/мл при per os та $(5,8 \pm 0,4)$ мкг/мл при парантеральному введенні, ($p < 0,05$). Це свідчить про високу біодоступність зазначених препаратів при пероральному застосуванні.

У подальшому було проведено дослідження по вивченню відношення МІК до середнього значення концентрації моксифлоксацину, в залежності від способу введення.

Відношення МІК до середнього значення концентрації препаратів моксифлоксацину, в залежності від способу введення препарату наведено на рис. 3.4.

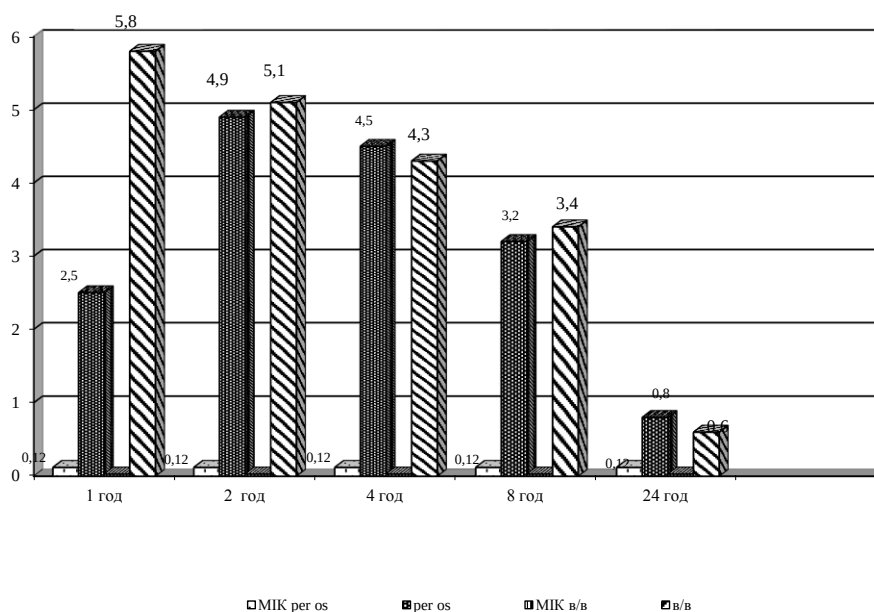


Рис. 3.4. Відношення МІК до середнього значення концентрації препаратів моксифлоксацину, в залежності від способу його введення

При дослідженні МІК Мfс, було встановлено, що для парантеральних та пероральних форм він відрізняється і становить – 0,12 мкг/мл і 0,03 мкг/мл відповідно. Тому проводили аналіз співвідношення МІК в залежності від способу введення препарату до відповідного середнього значення його концентрації. Мfс створює в крові високі концентрації препаратів, які у багато разів перевищують його МІК. Високі концентрації Мfс не залежать від його способу введення та утримуються на високому рівні протягом всієї доби. Через добу концентрація Мfс в сироватці крові становить $(0,8 \pm 0,1)$ мкг/мл та $(0,6 \pm 0,1)$ мкг/мл при пероральному та парантеральному введеннях відповідно, що вище від МІК препарату.

Отже, Мfс створює в сироватці крові високі концентрації протягом 8 годин незалежно від способу введення: при прийомі per os – від $(4,9 \pm 0,3)$ мкг/мл до $(2,5 \pm 0,2)$ мкг/мл, при парантеральному введенні – від $(5,8 \pm 0,3)$ мкг/мл до $(3,4 \pm 0,2)$ мкг/мл, ($p > 0,05$). Через 24 години (год.) концентрація моксифлоксацину в сироватці крові становить $(0,8 \pm 0,1)$ мкг/мл та $(0,6 \pm 0,1)$ мкг/мл при пероральному та парантеральному введеннях відповідно, що вище від МІК препарату.

3.3. Визначення бактеріостатичної активності крові при застосуванні моксифлоксацину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

Нами було проведено дослідження бактеріостатичної активності зразків крові з використанням лабораторного штаму H37Rv, взятих у хворих на ВДТБ, з метою визначення відмінностей між створюваними концентраціями Mfc [4, 39].

Протягом доби у пацієнта проводили 3 разовий забір крові: на 1, 3 та 6 год. Вибір таких термінів обстеження виходив з даних фармакодинаміки препаратів та особливостей розмноження МБТ, необхідності створення високих пікових концентрацій препаратів у крові, а відтак і відповідних величин БАК для успішного лікування хворих на ТБ. Враховуючи викладені дані, нами проведено когорткування рівнів БАК як: малі, середні та великі, з окремим підрахунком сумарної кількості середніх та великих рівнів.

Рівні БАК оцінювали як низькі, при затримці росту МБТ у розведеннях 1:2 – 1:4, середніми – у розведеннях 1:8 – 1:16, високими – у розведеннях 1:32 – 1:512.

Таблиця 3.4

БАК моксифлоксацину відносно штаму H37Rv, визначена на 1 годині дослідження, (M ± m)%

Препарат	n	Величини БАК					
		малі 1:2 – 1:4		середні 1:8 – 1:16		високі 1:32 – 1:512	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Моксиф- локсацин	12	–	–	3	25,0 ± 12,5*	9	75,0 ± 12,5*

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

Як свідчать отримані дані, в 100 % випадків визначали середні та високі показники БАК. При застосуванні Mfc високі показники БАК, на 1 год. дослідження спостерігались вірогідно частіше – у 9 пацієнтів, в середньому (75,0 ± 12,5) %. На 3

годині проводили повторне визначення рівнів БАК, дані наведені на рис. 3.5.

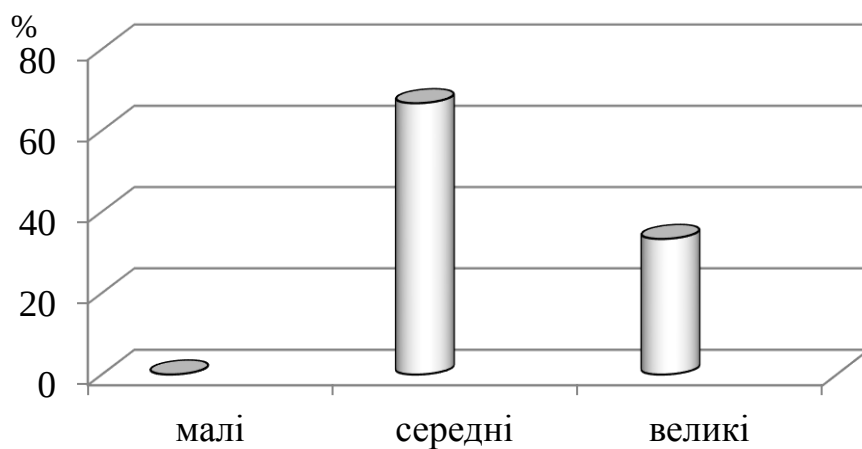


Рис.3.5. БАК моксифлоксацину відносно штаму H37Rv, визначена на 3 годині дослідження, у %.

Як видно з рисунку 3.5, при застосуванні Mfc, на 3 год. спостереження, переважали середні рівні БАК, що визначались у 8 хворих, в середньому ($66,7 \pm 13,6$) % пацієнтів, високі рівні у 4 хворих, в середньому ($33,3 \pm 13,6$) % хворих.

Визначення величини бактеріостатичної активності крові, продовжували і на 6 годині, отримані в ході дослідження дані представлені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

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

Препарат	n	Рівні БАК					
		малі 1:2 – 1:4		середні 1:8 – 1:16		високі 1:32 – 1:512	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Моксифлоксацин	12	2	$16,7 \pm 10,8$	10	$83,3 \pm 10,8$	–	–

Рівні показників характеризувалися подальшим зменшенням БАК та збільшенням частоти виявлення її на низьких рівнях.

Так у малих розведеннях БАК була визначена у 2 хворих ($16,7 \pm 10,8$) %, проте у більшості пацієнтів показники залишались у межах середніх величин БАК, а саме – у однаковій кількості хворих (10 осіб), в середньому ($83,3 \pm 10,8$) %. При дослідженні не було зафіксовано високих рівнів БАК.

Протягом 6 годин спостереження відбувалися динамічні зміни БАК при застосуванні моксифлоксацину.

Враховуючи літературні дані, щодо розвитку швидкого терапевтичного ефекту при досягненні високих та у меншій мірі середніх рівнів БАК, ми окремо проводили аналіз за сумарним показником БАК у розведеннях 1:8 – 1:512, дані представлено на рис. 3.6.

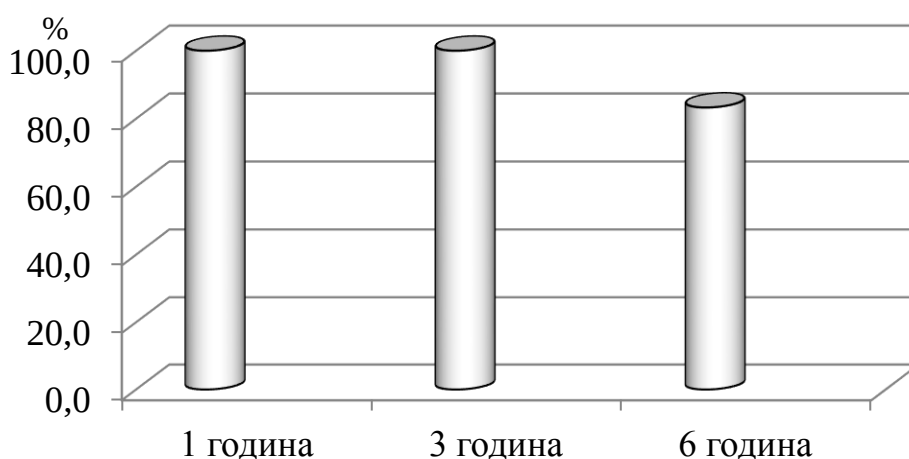


Рис. 3.6. Сумарне значення високих та середніх рівнів БАК моксифлоксацину відносно штаму H37Rv, визначених протягом 6 годин дослідження, %.

Виходячи з отриманих даних, застосування моксифлоксацину на протязі 3 годин спостереження у 100 % випадків супроводжувалось середніми та високими рівнями БАК. Лише на 6 годині відмічалось зменшення рівня сумарного показника БАК, який зберігався на рівні середніх та високих розведень у 83,3% хворих.

Таким чином, не було встановлено достовірної різниці між сумарним показником середніх та високих рівнів БАК при застосуванні моксифлоксацину. При застосуванні моксифлоксацину – у 75,0 % випадків вдається досягти високого рівня бактеріостатичної активності крові.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕНОСИМІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МОКСИФЛОКСАЦИНУ В СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

4.1. Клінічна ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із застосуванням моксифлоксацину в складі комплексної антимікобактеріальної терапії

З метою вивчення ефективності застосування моксифлоксацину в інтенсивну фазу хіміотерапії було включено 102 хворих на ВДТБ. ОГ становили 58 пацієнтів, які отримували моксифлоксацин в інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії, КГ – 44 хворих, які отримували стандартний режим протитуберкульозної терапії [11, 19, 21, 27,].

Для визначення найбільш ефективного режиму хіміотерапії пацієнти ОГ були розподілені дві підгрупи: пацієнти ІА (31 особа) отримували моксифлоксацин замість етамбутолу, пацієнти ІБ (27 осіб) отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду в інтенсивну фазу хіміотерапії.

Клінічні прояви туберкульозу легень перед початком проведення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії були зафіксовані у більшості пацієнтів, які входили у дослідження. Зокрема, на кашель скаржилися 29 (93,5 %) пацієнтів ІА групи, 26 (96,3 %) – ІБ та 40 (90,1 %) – ІІ групи. Виділення мокротиння було у 26 (83,9%) пацієнтів ІА групи, 21 (77,8 %) – ІБ та 32 (80,0 %) – ІІ. Задишку при фізичному навантаженні відмічали більшість пацієнтів у всіх групах: 22 (71,0 %) – у ІА, 20 (70,4 %) – у ІБ, 31 (70,5 %) – у ІІ групі відповідно. Динаміку зникнення зазначених вище клінічних проявів туберкульозу представлено у табл. 4.1.

Динаміка основних клінічних показників на протязі ІФ в залежності від режиму протитуберкульозної хіміотерапії, (М ± m)%

Клінічні ознаки	Групи хворих					
	ІА (n = 31)		ІБ (n = 27)		ІІ (n = 44)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Кашель:						
– до лікування	29	93,5 ± 4,4	26	96,3 ± 3,6	40	90,1 ± 4,3
– через 1 тижд	8	27,6 ± 8,3	9	34,6 ± 9,3	8	20,0 ± 6,3
– через 2 тижні	22	75,9 ± 7,9	23	88,5 ± 6,3*	26	65,1 ± 7,5
– через 3 тижні	25	92,3 ± 5,2	23	88,5 ± 6,3	32	80,0 ± 6,3
– через 4 тижні	27	93,1 ± 4,7	25	96,2 ± 3,8	35	87,5 ± 5,2
Мокротиння:						
до лікування	26	83,9 ± 6,6	21	77,8 ± 8,0	32	80,0 ± 6,3
– через 1 тижд	9	34,6 ± 9,3	8	38,1 ± 10,6	8	25,0 ± 7,7
– через 2 тижні	24	93,5 ± 5,2*	18	85,7 ± 7,6	21	65,6 ± 8,4
– через 3 тижні	25	96,2 ± 3,8	18	85,7 ± 7,6	28	87,5 ± 5,8
– через 4 тижні	25	96,2 ± 3,8	20	95,2 ± 4,6	29	90,6 ± 5,2
Задишка:						
до лікування	22	71,0 ± 8,2	20	74,1 ± 8,4	31	70,5 ± 6,9
– через 1 тижд	5	22,7 ± 8,9	5	25,0 ± 9,7	6	19,4 ± 7,1
– через 2 тижні	12	54,5 ± 10,6	9	45,0 ± 11,1	14	45,2 ± 8,9
– через 3 тижні	13	59,1 ± 10,5	15	75,0 ± 9,7	19	61,3 ± 8,7
– через 4 тижні	17	77,3 ± 8,9	16	80,0 ± 8,9	23	74,2 ± 7,9

Примітка. * – значення показника вірогідно відрізняється від такого у хворих ІІ групи, (p < 0,05).

Як свідчать дані табл. 4.1, позитивні результати у вигляді зникнення клінічних проявів туберкульозу як при застосуванні режимів антимікобактеріальної терапії, що

включали моксифлоксацин, так і тих, що проводилися відповідно до стандартних режимів протитуберкульозної терапії, можна було спостерігати в усіх групах хворих вже через декілька тижнів лікування. Так, вже через 2 тижні у більшості пацієнтів, у режими протитуберкульозної терапії яких був включений моксифлоксацин, не відмічали кашлю – 22 (75,9 %) у ІА та 23 (88,5 %) – у ІБ групах.

У пацієнтів, які отримували стандартну специфічну терапію, припинення кашлю було лише у 26 (65,1 %) випадках, ($p < 0,05$). Даний ефект зумовлений не тільки бактерицидним впливом моксифлоксацину на мікобактерії туберкульозу, а й високою активністю стосовно неспецифічної мікрофлори, яка відіграє провідну роль у виникненні кашлю. Так, відомо, що моксифлоксацин *in vitro* активний проти широкого спектру грам негативних і грам позитивних мікроорганізмів, анаеробів і таких атипичних форм, як *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, а також відносно бактерій, резистентних до β -лактамних і макролідних антибіотиків.

Динаміка припинення (зменшення) мокротиння була схожою із динамікою припинення кашлю, що обумовлено подвійною дією моксифлоксацину – на МБТ та неспецифічну бактеріальну флору. Пацієнти, які отримували моксифлоксацин в інтенсивну фазу, вже через два тижні відмічали зменшення або повне припинення виділення мокротиння 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 ($p_{IA-II} < 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$).

Наприкінці ІФ лише у 1 (3,8 %) – ІА, у 1 (4,8 %) – ІБ та у 3 (7,5 %) хворих ІІ групи ($p > 0,05$) продовжувалося виділення мокротиння, що було пов'язано із супутньою патологією (ХОЗЛ, загострення хронічного бронхіту).

Зменшення задишки при фізичному навантаженні за 2 тижні перебування у стаціонарі відмічали лише половина пацієнтів – 12 (54,5 %), 9 (45,0 %), 14 (45,2 %) відповідно в усіх групах, ($p > 0,05$). Незначна позитивна клінічна динаміка продовжувала відмічатися і в наступний місяць: зменшення задишки у хворих ІА групи – у 17 (77,3 %), ІБ – у 16 (80,0 %), ІІ – у 23 (74,2 %) випадках, ($p > 0,05$).

Збереження задишки у великій кількості пацієнтів обумовлено великим, поширеним специфічним процесом із масивним ураженням паренхіми легень.

Основним показником ефективного лікування хворих на туберкульоз є припинення бактеріовиділення на момент завершення ІФ хіміотерапії. Динаміка припинення бактеріовиділення в залежності від режиму протитуберкульозної хіміотерапії відображена у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Динаміка припинення бактеріовиділення в залежності від режиму протитуберкульозної хіміотерапії, (M ± m)%

Термін лікування	Групи хворих					
	ІА (n = 31)		ІБ (n = 27)		ІІ (n = 44)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
До початку лікування:						
– МБТ+	29	93,5 ± 4,4	26	96,3 ± 3,6	40	90,9 ± 4,3
– МБТ–	2	6,5 ± 4,4	1	3,7 ± 3,6	4	9,1 ± 4,3
– через 2 тижні	6	20,7 ± 7,5	6	23,1 ± 8,3	5	12,5 ± 5,2
– через 4 тижні	20	69,0 ± 8,6*	15	57,7 ± 9,7	17	42,5 ± 7,8
– через 6 тижнів	26	89,6 ± 5,7	21	80,8 ± 7,7	29	72,5 ± 7,1
– через 8 тижнів	28	96,6 ± 3,4	24	92,3 ± 5,2	34	85,0 ± 5,6
– через 12 тижнів	29	100	26	100	37	92,5 ± 4,1

Примітка. * – значення показника між ІА і ІІ групами вірогідно відрізняється, (p < 0,05).

Перед початком лікування практично у 93,5 % – ІА групи, у 96,3 % – ІБ групи, у 90,9 % хворих ІІ групи виявлялися у мокротинні МБТ.

У переважної більшості пацієнтів, які отримували моксифлоксацин в ІФ хіміотерапії, пік припинення бактеріовиділення припадає на 4–6 тижень лікування. Найбільш ефективним за даний період часу виявився режим хіміотерапії, в якому замість етамбутолу використовували моксифлоксацин (ІА

група). Так, вже через 4 тижні хіміотерапії МБТ у мокротинні не виявляли у 20 ($69,0 \pm 8,6$) % хворих I А групи, що вірогідно більше, ніж у хворих II групи – у 17 ($42,5 \pm 7,8$) % осіб ($p_{IA-II} < 0,05$). Заміна ізоніазиду на моксифлоксацин у стандартному режимові хіміотерапії (ІБ група) не призвело до вірогідного збільшення припинення бактеріовиділення – у 15 ($57,7 \pm 9,7$) % пацієнтів у порівнянні із стандартним режимом терапії – у 17 ($42,5 \pm 7,8$) % ($p_{IB-II} > 0,05$).

Отже, заміна етамбутолу (препарат із бактеріостатичною дією) на моксифлоксацин (препарат із бактерицидною дією) у стандартному режимі хіміотерапії за 1-й місяць лікування призводить до припинення бактеріовиділення у вірогідно більшої кількості пацієнтів. Заміна ізоніазиду на моксифлоксацин вірогідно не впливає на терміни припинення бактеріовиділення. По завершенню інтенсивної фази протитуберкульозної терапії припинення бактеріовиділення настає у більшості пацієнтів, незалежно від режиму хіміотерапії.

Стан розсмоктування запальних змін на рентгенограмі по закінченню інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії в залежності від режиму протитуберкульозної терапії представлений в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Вплив моксифлоксацину на розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях по закінченню ІФ основного курсу хіміотерапії, ($M \pm m$)%

Стан розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін	Групи хворих					
	ІА (n = 31)		ІБ (n = 27)		ІІ (n = 44)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Розсмоктування	3	$9,7 \pm 5,3$	1	$3,7 \pm 3,6$	2	$4,5 \pm 3,1$
Зменшення	25	$80,6 \pm 7,1$	21	$77,8 \pm 8,0$	32	$72,7 \pm 6,7$
Без змін	2	$6,5 \pm 4,4$	3	$11,1 \pm 6,0$	6	$13,6 \pm 5,2$
Наростання	1	$3,2 \pm 3,2$	2	$7,4 \pm 5,0$	4	$9,1 \pm 4,3$

Режим протитуберкульозної терапії з включенням моксифлоксацину, який застосовували у пацієнтів ІА групи, призвів до вірогідно позитивної рентгенологічної динаміки за частотою розсмоктування запальних змін за період проведення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії: повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін відбулося у 3 (9,7 %) хворих, їх зменшення – у 25 (80,6 %) пацієнтів, ($p_{IA-II} > 0,05$).

При застосуванні в інтенсивну фазу стандартного режиму протитуберкульозної терапії у переважній більшості пацієнтів також відмічалася позитивна динаміка на контрольних рентгенограмах – розсмоктування та зменшення вогнищево-інфільтративних змін у 2 (4,5 %) та 32 (72,7 %) пацієнтів відповідно ($p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$).

Прогресування процесу було пов'язано із резистентністю МБТ (2 випадки), низькою прихильністю до лікування (2 випадки) та поганою переносимістю протитуберкульозних препаратів (1 випадок).

Рентгенологічна динаміка розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях на протязі основного курсу протитуберкульозної терапії наведена у табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Динаміка розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях в залежності від режиму протитуберкульозної хіміотерапії, ($M \pm m$)%

Термін лікування	Групи хворих					
	ІА (n = 31)		ІБ (n = 27)		ІІ (n = 44)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
2 м-ці	5	$19,4 \pm 7,1$	4	$14,8 \pm 6,8$	7	$15,9 \pm 5,5$
4 м-ці	21	$67,7 \pm 8,4$	17	$63,0 \pm 9,3$	26	$59,1 \pm 7,4$
6 м-ців	29	$93,5 \pm 4,4$	24	$88,9 \pm 6,0$	38	$88,6 \pm 4,8$

Вже через 2 місяці лікування у частини пацієнтів відмічається повне розсмоктування та ущільнення патологічних змін у легенях. Застосування моксифлоксацину в інтенсивну фазу (І група) не призвело до більш швидкого зникнення патологічних тіней – 5 (19,4 %) і 4 (14,8 %) випадків у порівнянні із групою контролю – у 7 (15,9 %) осіб ($p_{\text{IA-II}} > 0,05$, $p_{\text{IB-II}} > 0,05$).

За наступних 2 місяці хіміотерапії відбулося максимальне розсмоктування запальних змін у легенях у порівнянні із попередніми місяцями: на 48,3 % у пацієнтів ІА групи, на 48,2 % – ІБ і на 43,2 % – у ІІ групі ($p_{\text{IA-II}} > 0,05$, $p_{\text{IB-II}} > 0,05$).

Вірогідної різниці у частоті розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін не було виявлено і по завершенні основного курсу протитуберкульозної терапії – 29 ($93,5 \pm 4,4$) %, 24 ($88,9 \pm 6,0$) % і 38 ($88,6 \pm 4,8$) % відповідно в усіх групах, ($p_{\text{IA-II}} > 0,05$, $p_{\text{IB-II}} > 0,05$).

Одним із головних критеріїв оцінки режиму протитуберкульозної терапії є загоєння порожнин деструкції у легенях. З появою нових фторхінолонів, зокрема, моксифлоксацину, у якого виявилася потужна бактерицидна і стерилізаційна активність щодо МБТ, сприятлива фармакокінетика та хороші профілі безпеки, припускали, що він може виявитися корисними в скороченні тривалості лікування туберкульозу, при використанні разом з іншими препаратами першого ряду.

Замінивши у стандартному режимі терапії етамбутол на моксифлоксацин, препарат із високою бактерицидною активністю, очікували і на більш високу інтенсивність регресії порожнин розпаду у легенях. Результати застосування моксифлоксацину у режимах інтенсивної фази протитуберкульозної терапії на інтенсивність регресії порожнин деструкції представлений у табл. 4.5.

Вплив моксифлоксацину на інтенсивність регресії порожнин розпаду по закінченню інтенсивної фази основного курсу хіміотерапії, ($M \pm m$)%

Стан деструктив- них змін	Групи хворих					
	ІА (n = 31)		ІБ (n = 27)		ІІ (n = 44)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Загоєння	5	$16,1 \pm 6,6$	2	$7,4 \pm 5,0$	4	$9,1 \pm 4,3$
Регресія	22	$71,0 \pm 8,1$	20	$74,1 \pm 8,4$	29	$65,9 \pm 7,1$
Без змін	3	$9,7 \pm 5,3$	3	$11,1 \pm 6,0$	7	$15,9 \pm 5,5$
Збільшення	1	$3,2 \pm 3,2$	2	$7,4 \pm 5,0$	4	$9,1 \pm 4,3$

Застосування моксифлоксацину замість етамбутолу в інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії призводить до загоєння порожнин розпаду у 5 (16,1 %) хворих, що лише на 7,0 % більше ніж при застосуванні стандартної хіміотерапії, ($p_{IA-II} > 0,05$). Позитивна динаміка (зменшення розмірів каверн, стоншення стінок) відмічалася у хворих всіх груп, вірогідного впливу моксифлоксацину не відмічали – 22 ($71,0 \pm 8,1$) % осіб у ІА, 20 ($74,1 \pm 8,4$) % – у ІБ, 29 ($65,9 \pm 7,1$) % – у ІІ групі, ($p_{A-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$).

Відсутність позитивної динаміки (без змін) та прогресування специфічного процесу діагностували у 4 (12,9 %) пацієнтів ІА групи, 5 (18,5 %) – ІБ групи та 11 (25,0 %) у хворих ІІ групи, ($p > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$). Негативна динаміка після завершення ІФ, як зазначалося вище, була пов'язана із резистентністю МБТ, низькою прихильністю до лікування та поганою переносимістю протитуберкульозних препаратів.

Динаміка регресії порожнин розпаду у хворих з досліджуваних груп представлена в табл. 4.6.

**Динаміка загоєння порожнин деструкцій в залежності від режиму
протитуберкульозної хіміотерапії, (М ± m)%**

Термін лікування	Групи хворих					
	ІА (n = 31)		ІБ (n = 27)		ІІ (n = 44)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m	абс.	М ± m
2 м-ці	5	16,1 ± 6,6	2	7,4 ± 5,0	4	9,1 ± 4,3
4 м-ці	23	74,2 ± 7,9	19	70,4 ± 8,8	30	68,2 ± 7,0
6 м-ці	29	93,5 ± 4,4	25	92,6 ± 5,0	39	88,6 ± 4,8

Загоєння порожнин розпаду після 2-х місяців спостерігалось у 5 (16,1 %) пацієнтів ІА групи, у 2 (7,4 %) – ІБ групи, у 4 (9,1 %) – ІІ групи, ($p_{ІА-ІІ} > 0,05$, $p_{ІБ-ІІ} > 0,05$). Подальше спостереження за пацієнтами у підтримуючій фазі не виявило відмінностей поміж режимами протитуберкульозної терапії. Застосування моксифлоксацину в інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії, як замість етамбутолу, так і замість ізоніазиду, не призводить до вірогідно більшої частоти загоєння порожнин розпаду у підтримуючій фазі: 23 (74,2 ± 7,9) %, 19 (70,4 ± 8,8) %, 30 (68,2 ± 7,0) % хворих, ($p > 0,05$).

Отже, призначення моксифлоксацину замість етамбутолу у стандартних режимах протитуберкульозної терапії, не призвело до очікуваного підвищення частоти розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін та загоєння порожнин розпаду у легенях, як по завершенні інтенсивної фази хіміотерапії, так і після завершення основного курсу хіміотерапії.

Необхідно зазначити, що заміна ізоніазиду на моксифлоксацин (ІБ група), не призводить до зниження ефективності лікування, як за припиненням бактеріовиділення, так і за загоєнням порожнин деструкцій у легенях. Після завершення інтенсивної фази припинення бактеріовиділення було констатовано у 24 (92,3 ± 5,2) % пацієнтів, які отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду і у 34 (85,0 ± 5,6) % пацієнтів, які отримували ізоніазид ($p_{ІБ-ІІ} > 0,05$). Тобто,

моксифлоксацин може бути призначений замість ізоніазиду в інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії при його непереносимості. Необхідні подальші дослідження з призначенням моксифлоксацину на весь основний курс хіміотерапії у хворих на ВДТБ з перспективою заміни ізоніазиду при його резистентності.

Приведені дані по частоті зникнення клінічних симптомів (припинення кашлю, мокротиння, задишки) та частоті припинення бактеріовиділення та загосення порожнин розпаду показали неоднозначні результати по ефективності моксифлоксацину. З метою визначення спроможності моксифлоксацину скоротити основний курс хіміотерапії, проаналізовані терміни зникнення клінічної та рентгенологічної симптоматики у пацієнтів різних груп в залежності від режиму протитуберкульозної терапії. Відповідні дані наведені у табл. 4.7.

Терміни зникнення клінічної симптоматики у пацієнтів різних груп в залежності від режиму протитуберкульозної терапії, (М ± m)%

Показник	Групи хворих			p IA-IB	p IA-II	p IB-II
	IA	IB	II			
	(М ± m)	(М ± m)	(М ± m)			
Кашель (тижд.)	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,1	2,2 ± 0,2	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Мокротиння (тижд.)	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,1	2,1 ± 0,1	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Задишка (тижд.)	2,4 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,3 ± 0,2	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Припинення бактеріовиді- лення (тижд.)	4,5 ± 0,4	5,0 ± 0,4	5,9 ± 0,4	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05
Розсмокту- вання вогнищево- інфільтратив- них змін (міс.)	4,2 ± 0,2	4,4 ± 0,3	4,8 ± 0,3	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Загоєння деструкцій (міс.)	4,1±0,2	4,2 ± 0,3	4,7 ± 0,3	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Тривалість стаціонарного лікування (міс.)	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,5 ± 0,2	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Примітка. Міжгрупові значення показника вірогідно відрізняються, (p < 0,05).

Застосування моксифлоксацину в ІФ хіміотерапії замість етамбутолу та ізоніазиду в стандартних режимах призводить до вірогідного скорочення термінів зникнення клінічної симптоматики: припинення кашлю – $(1,7 \pm 0,1)$ тижд. і $(1,6 \pm 0,1)$ тижд. у порівнянні із стандартним режимом протитуберкульозної терапії – $(2,2 \pm 0,2)$ тижд. і $(2,1 \pm 0,2)$ тижд. ($p_{IA-II} < 0,05$, $p_{IB-II} < 0,05$). Висока активність моксифлоксацину у відношенні грам (+), грам (–) аеробів, внутрішньоклітинних збудників та анаеробів і хороший фармакокінетичний профіль дозволяє швидко зменшити кашель із виділенням харкотиння, у порівнянні з ізоніазидом та етамбутолом, які не впливають на інші інфекції дихальних шляхів.

Замінивши у стандартному режимі специфічної терапії етамбутол на моксифлоксацин, отримали режим у якому всі препарати володіють бактерицидною активністю стосовно мікобактерій туберкульозу. При аналізі ефективності даного режиму у пацієнтів ІА групи, отримали вірогідне скорочення термінів припинення бактріовиділення $(4,6 \pm 0,4)$ тижд. у порівнянні із стандартною терапією $(5,9 \pm 0,4)$ тижд. ($p_{IA-II} < 0,05$). Заміна ізоніазиду на моксифлоксацин не призвела до скорочення термінів припинення бактеріовиділення – $(5,0 \pm 0,4)$ тижд. і $(5,9 \pm 0,4)$ тижд. ($p_{IB-II} > 0,05$).

Застосування моксифлоксацину в ІФ терапії не призвело покращення репаративних процесів у легенях – терміни розсмоктування патологічних змін – $(4,2 \pm 0,2)$ міс. та загоєння порожнин деструкції – $(4,1 \pm 0,2)$ міс. вірогідно не відрізнялися від стандартної терапії – $(4,8 \pm 0,3)$ міс. і $(4,7 \pm 0,3)$ міс. відповідно, ($p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$).

Не дивлячись на вірогідно швидші терміни припинення бактеріовиділення із застосуванням моксифлоксацину, по завершенні ІФ терапії частота припинення мікобактеріовиділення була однаково високою у всіх пацієнтів: у 96,6 % – ІА, у 92,3 % – ІБ та у 85,0 % хворих ІІ групи ($p > 0,05$), тому і тривалість стаціонарного лікування також не відрізнялася $(2,2 \pm 0,2)$ міс. у ІА групі, $(2,3 \pm 0,2)$ міс. – у ІБ, $(2,5 \pm 0,2)$ міс. у ІІ групі, ($p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$).

Таким чином, застосуванням моксифлоксацину в ІФ протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на ВДТБ призводить до:

- підвищення частоти зникнення клінічних проявів захворювання через 2 тижні лікування: кашлю на 23,4 %, виділення мокротиння на 27,9 %, у порівнянні із стандартним режимом хіміотерапії;
- застосування моксифлоксацину замість етамбутолу в ІФ протитуберкульозної терапії сприяє підвищенню частоти припинення бактеріовиділення на 26,5 % за 1-й міс. лікування;
- застосування моксифлоксацину замість етамбутолу призводить до скорочення термінів припинення бактеріовиділення на $(1,5 \pm 0,4)$ тижд. у порівнянні із стандартною схемою лікування. Застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду не призводить до підвищення частоти та скорочення термінів припинення бактеріовиділення;
- застосування моксифлоксацину в ІФ терапії не призводить до підвищення частоти та скорочення термінів розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін та загоєння порожнин деструкцій у легенях.

4.2. Переносимість лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із застосуванням моксифлоксацину в складі комплексної антимікобактеріальної терапії

В подальшому проводилось дослідження вивчення переносимості лікування хворих на ВДТБ із застосуванням моксифлоксацину в складі комплексної антимікобактеріальної терапії [43, 197].

Метою даного дослідження було вивчення частоти та характеру побічних реакцій при застосуванні моксифлоксацину в ІФ протитуберкульозної хіміотерапії.

Побічні реакції різного ступеня тяжкості у досліджуваних хворих реєстрували в різні періоди проведення ІФ хіміотерапії – з перших тижнів до її завершення. Тяжкими побічними реакціями вважали такі, які проявлялись клінічними симптомами, зміненими лабораторними показниками, що вимагало

відміни препарату або всього режиму хіміотерапії без подальшого відновлення прийому препарату або продовження його прийому у зміненому режимі (дозування, кратність прийому).

Під час прийому ПТП, в одного хворого могли реєструвати одну та більше побічних реакцій. Частота побічних реакцій у всіх групах хворих, в тому числі із тяжкими проявами, наведені у табл. 4.8.

Таблиця 4.8.

**Частота побічних реакцій в ІФ хіміотерапії у хворих дослідних груп,
($M \pm m$)%**

Групи хворих	N	Кількість хворих із побічними реакціями			
		Всього		з тяжкими проявами	
		абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
ІА	31	6	$19,4 \pm 7,1$	1	$3,2 \pm 3,2$
ІБ	27	6	$22,2 \pm 8,0$	1	$3,7 \pm 3,6$
ІІ	44	11	$25,0 \pm 6,5$	2	$4,5 \pm 3,1$

Як свідчить табл. 4.8, при застосуванні стандартної протитуберкульозної хіміотерапії різноманітні побічні дії зустрічалися у кожного четвертого пацієнта – 11 (25,0 %) осіб. Зазначені побічні дії тільки у 2 (4,5 %) пацієнтів були із тяжкими проявами і вимагали відміни протитуберкульозних терапій.

При застосуванні моксифлоксацину замість етамбутолу в ІФ терапії побічні дії різного ступеня тяжкості були діагностовані у 6 (19,4 %) хворих, як при застосуванні моксифлоксацина замість ізоніазиду – у 6 (22,2 %) пацієнтів, ($p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$).

Побічні реакції із тяжкими проявами в ОГ зустрічалися у двох пацієнтів: по одному в кожній групі – (3,2 %) і (3,7 %) відповідно у ІА і ІБ групах, ($p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$).

Частота побічних реакцій при застосуванні Mfx в ІФ хіміотерапії не

збільшувалася із віком пацієнтів, ускладнення протитуберкульозної терапії зустрічалися однаково у всіх вікових категоріях. При проведенні стандартної хіміотерапії більшість побічних реакцій було констатовано у віці 41–60 років – 7 (15,9 %) пацієнтів, при застосуванні моксифлоксацину даної тенденції виявлено не було – 3 (9,7 %) і 4 (14,8 %) осіб у ІА і ІБ групах відповідно.

Частота побічних реакцій в залежності від статті хворих наведена у табл. 4.9.

Таблиця 4.9

**Частота побічних реакцій в ІФ хіміотерапії в залежності від статті хворих,
($M \pm m$)%**

Стать	Групи хворих					
	ІА		ІБ		ІІ	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Чоловіча	4	$12,9 \pm 6,0$	3	$11,1 \pm 6,0$	6	$13,6 \pm 5,2$
Жіноча	2	$6,5 \pm 4,4$	3	$11,1 \pm 6,0$	5	$11,4 \pm 4,8$
Всього	6	$19,4 \pm 7,1$	6	$22,2 \pm 8,0$	11	$25,0 \pm 6,5$

Як видно із табл. 4.9, побічні реакції при застосуванні моксифлоксацину в ІФ хіміотерапії не залежали від статті пацієнтів, однак їх кількість зустрічалася в осіб чоловічої – 4 (12,9 %), 3 (11,1 %), 6 (13,6 %) і жіночої статі – 2 (6,5 %), 3 (11,1 %), 5 (11,4 %) пацієнтів в усіх групах відповідно.

При проведенні ІФ хіміотерапії у пацієнтів виникали різноманітні побічні реакції – від шлунко-кишкових до нефротоксичних, дані про їх частоту наведені у табл. 4.10.

Частота та вид побічних реакцій в ІФ хіміотерапії, (М ± m)%

Вид побічних реакцій	Групи хворих					
	ІА (n = 31)		ІБ (n = 27)		ІІ (n = 44)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Шлунково – кишкові	2	6,5 ± 4,4	3	11,1 ± 6,0	2	4,5 ± 3,1
Гепатотоксичні	2	6,5 ± 4,4	1	3,7 ± 3,6	3	6,8 ± 3,8
Неврологічні	1	3,2 ± 3,2	–	–	2	4,5 ± 3,1
Алергічні	1	3,2 ± 3,2	1	3,7 ± 3,6	2	4,5 ± 3,1
Артралгії	–	–	–	–	1	2,3 ± 2,2
Нефротоксичні	–	–	1	3,7 ± 3,6	1	2,3 ± 2,2
Всього	6	19,4 ± 7,1	6	22,2 ± 8,0	11	25,0 ± 6,5

Застосування моксифлоксацину замість етамбутолу та ізоніазиду не збільшило кількість побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (болі в животі, нудота, діарея, блювання, метеоризм, відсутність апетиту, тимчасове підвищення рівня трансаміназ) у порівнянні із стандартною хіміотерапією – 2 (6,5 %), 3 (11,1 %), 2 (4,5 %) випадків відповідно в усіх групах хворих. Також у режимах із застосуванням моксифлоксацину відмічали по одному випадку неврологічних реакцій (безсоння, запаморочення, сонливість, відчуття тривоги, тремор), алергічних (кропив'янка, свербіж, висип) та нефротоксичних (підвищення рівня креатинину, сечової кислоти). Відповідні реакції зустрічалися і при застосуванні стандартної специфічної хіміотерапії.

Аналіз біохімічних показників до лікування і їх зміни після ІФ лікування при різних режимах хіміотерапії наведений у табл. 4.11.

**Аналіз біохімічних показників крові у хворих досліджуваних груп,
($M \pm m$)%**

Показник	Групи хворих					
	ІА (n = 31)		ІБ (n = 27)		ІІ (n = 44)	
	до ліку- вання	після ІФ	до ліку- вання	після ІФ	до ліку- вання	після ІФ
Білірубін загальний мкмоль/л	13,0 ± 0,7	15,6 ± 0,8	14,6 ± 0,8	17,4 ± 0,9	15,9 ± 0,9	18,4 ± 1,0
АЛТ од/л	31,3 ± 2,6	35,7 ± 3,3	29,3 ± 3,3	34,2 ± 3,6	35,6 ± 3,4	38,6 ± 3,8
АСТ од/л	24,3 ± 2,5	27,6 ± 2,2	32,0 ± 2,6	34,5 ± 3,2	25,6 ± 2,2	32,7 ± 3,4
ГГТП ммоль/л	24,6 ± 2,3	27,2 ± 2,6	22,3 ± 1,8	22,8 ± 1,6	15,3 ± 1,6	20,4 ± 2,0
Креатинін мкмоль/л	84,2 ± 1,8	86,5 ± 2,4	83,6 ± 2,6	87,0 ± 1,9	86,3 ± 1,8	91,1 ± 2,4

Застосування моксифлоксацину в ІФ хіміотерапії не впливає на зміни основних біохімічних показників крові. Після завершення ІФ лікування не спостерігалось підвищення рівня білірубину крові ($15,6 \pm 0,8$) мкмоль/л у ІА, ($14,6 \pm 0,8$) мкмоль/л – у ІБ і ($18,4 \pm 1,0$) у ІІ, ($p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$).

Відповідна картина спостерігалася і при аналізі рівня в крові трансаміназ (АЛТ, АСТ), оскільки, моксифлоксацин у порівнянні з іншими препаратами (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід) менш гепатотоксичний. Після 2-х місяців терапії у жодній із груп не спостерігалось вірогідного підвищення рівня АЛТ у порівнянні із показниками перед початком терапії – ($31,3 \pm 2,6$) од/л і ($35,7 \pm 3,3$)

од/л – у пацієнтів ІА групи, $(29,3 \pm 3,3)$ од/л і $(34,2 \pm 3,6)$ од/л – у хворих ІБ групи і $(35,6 \pm 3,4)$ од/л і $(38,6 \pm 3,8)$ од/л – в осіб ІІ групи, ($p_{\text{ІА-ІІ}} > 0,05$, $p_{\text{ІБ-ІІ}} > 0,05$).

Застосування моксифлоксацину в ІФ хіміотерапії замість етамбутолу призводить до виникнення побічних реакцій у 19,4 %, замість ізоніазиду – у 22,2 % випадків, що вірогідно не відрізняється від застосування стандартної протитуберкульозної терапії – у 25,0 % хворих. Частота та характер побічних реакцій при застосуванні моксифлоксацину не залежать від віку статті пацієнтів, клінічної форми специфічного процесу. Найбільш часто зустрічаються побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРОТКОСТРОКОВИХ РЕЖИМІВ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МБТ ДО ІЗОНІАЗИДУ ЧИ ЕТАМБУТОЛУАБО ПРИ ЇХ НЕПЕРЕНОСИМОСТІ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

5.1. Ефективність застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду при резистентності до нього або його непереносимості протягом основного курсу хіміотерапії у хворих на ВДТБ

На сьогоднішній день лікування хворих на ВДТБ проводиться згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз». За даним протоколом хіміотерапія даного контингенту хворих проводиться на протязі 6 місяців, але при наявності монорезистентності до ізоніазиду термін лікування збільшується до 12 місяців. Продовження тривалості лікування призводить до значного зростання випадків переривання, недотримання режиму хіміотерапії, збільшення кількості побічних дій, зростання вартості лікування.

Метою даного фрагменту дослідження було скоротити терміни основного курсу протитуберкульозної хіміотерапії при резистентності МБТ до ізоніазиду із 12 місяців до 6 місяців [24, 138, 25].

Виходячи із даних проведених нами досліджень (див. Розділ 3), фармакокінетичні характеристики моксифлоксацину, практично не поступаються ізоніазиду. Тому для виконання поставленого завдання у стандартному режимі протитуберкульозної терапії, при встановленні резистентності МБТ до ізоніазиду або його непереносимості, препарат замінювали на моксифлоксацин 400 мг* per os щодня. Тривалість ІФ хіміотерапії та фази продовження не змінювалася.

Динаміку зникнення клінічних проявів ТБ представлено у табл. 5.1.

Динаміка основних клінічних показників на протязі ІФ в залежності від режиму протитуберкульозної хіміотерапії, (М ± m)%

Клінічні ознаки	Групи хворих			
	ОГ (n = 24)		КГ (n = 27)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Симптоми інтоксикації:				
– до лікування	22	91,7 ± 5,6	24	88,9 ± 6,0
– через 1 тиждень	3	13,5 ± 7,3	4	16,7 ± 7,6
– через 2 тижні	19	86,4 ± 7,3	19	79,2 ± 8,3
– через 3 тижні	22	100	23	95,8 ± 4,1
– через 4 тижні	–	–	24	100
Кашель:				
– до лікування	20	83,3 ± 7,6	21	77,8 ± 8,0
– через 1 тиждень	3	15,0 ± 8,0	4	19,0 ± 8,6
– через 2 тижні	14	70,0 ± 10,2	13	61,9 ± 10,6
– через 3 тижні	17	85,0 ± 3,8	17	81,0 ± 8,6
– через 4 тижні	17	85,0 ± 3,8	19	90,5 ± 6,4

Різноманітні скарги перед початком проведення ІФ антимікобактеріальної терапії були зафіксовані у більшості пацієнтів, які входили у дослідження. Зокрема, підвищення температури тіла, слабкість, відсутність апетиту, схуднення (симптоми інтоксикації) було діагностовано у 22 (91,7 %) пацієнтів ОГ та 24 (88,9 %) хворих КГ. Виділення мокротиння було у 17 (85,0 %) осіб ОГ і 14 (66,7 %) – КГ. Кашель до лікування було діагностовано у пацієнтів обох груп: 20 (83,3 %) – у ОГ, 21 (77,8 %) – у КГ.

За частотою зникнення симптомів інтоксикації пацієнти які отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду не поступалися хворим, які одержували стандартну хіміотерапію. Після 2-х тижнів лікування відсутність симптомів інтоксикації відмічали однакова кількість пацієнтів в обох групах – 19 (86,4 %) та 19 (79,2 %) пацієнтів ОГ та КГ відповідно, $p > 0,05$. Через 3 тижні у всіх пацієнтів, які отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду не відмічали симптомів інтоксикації, у КГ відмічалася така ж позитивна динаміка (81,0 %), але в одного пацієнта зберігалися підвищена температура тіла, слабкість.

Частота зникнення кашлю в обох групах пацієнтів також достовірно не відрізнялася. Найбільш часто зникнення даного клінічного симптому відмічали після 2-х тижнів хіміотерапії: у 14 (70,0 %) пацієнтів ОГ та 13 (61,9 %) – в КГ, $p > 0,05$. Через місяць після початку ІФ хіміотерапії скарги на кашель були у 3 (15,0 %) осіб ОГ та 2 (9,5 %) – у КГ, що було пов'язано із супутніми захворюваннями (хронічний бронхіт, ХОЗЛ).

Згідно міжнародних стандартів лікування хворих на туберкульоз – припинення бактеріовиділення є основним показником ефективності лікування. Для оцінки впливу короткострокових режимів хіміотерапії на припинення бактеріовиділення, дослідження мокротиння на МБТ проводили кожних 2 тижні на протязі ІФ лікування і кожного місяця на період підтримуючої фази. Динаміка припинення бактеріовиділення при заміні ізоніазиду у стандартному режимі хіміотерапії на моксифлоксацин відображена у табл. 5.2.

**Динаміка припинення бактеріовиділення в залежності від режиму
протитуберкульозної хіміотерапії, (М ± m)%**

Термін лікування	Групи хворих			
	ОГ (n = 24)		КГ (n = 27)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
2 тижні	6	25,0 ± 8,8	8	29,6 ± 8,8
1 міс.	14	58,3 ± 10,1	18	66,7 ± 9,1
2 міс.	22	91,8 ± 4,1	25	92,6 ± 5,0
3 міс.	24	100	27	100

Як вже зазначалося, моксифлоксацин володіє бактерицидною активністю відносно МБТ і через добу його концентрація у крові залишається вище від МІК. Тому моксифлоксацин і був вибраний в якості альтернативи ізоніазиду при його резистентності чи непереносимості. Сподівання були виправдані вже під час проведення ІФ хіміотерапії. Так, через 1 місяць лікування заміна ізоніазиду на моксифлоксацин не призвела до погіршення результатів лікування – припинення бактеріовиділення діагностовано у 14 (58,3 %) випадків, що вірогідно не відрізняється від лікування за стандартними режимами хіміотерапії – у 18 (66,7 %) випадках, $p > 0,05$.

Після завершення ІФ хіміотерапії МБТ у мокротинні не визначалося методом бактеріоскопії у 22 (91,8 %) і 25 (92,6 %) хворих відповідно в ОГ і КГ, $p > 0,05$. Через 3 місяці лікування у всіх пацієнтів, незалежно від режиму хіміотерапії, було діагностовано припинення бактеріовиділення, як методом мазка так і посіву. Таким чином, за критерієм припинення бактеріовиділення моксифлоксацин не поступається ізоніазиду у стандартних режимах протитуберкульозної терапії для хворих на ВДТБ, і може бути призначений при його резистентності чи непереносимості.

Стан розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях на рентгенограмі по закінченню ІФ антимікобактеріальної терапії в залежності від її режиму представлений в табл.5.3.

Таблиця 5.3

Динаміка вогнищево-інфільтративних змін у легенях по закінченню ІФ в залежності від режиму хіміотерапії, (М ± m)%

Динаміка	Групи хворих			
	ОГ (n = 24)		КГ (n = 27)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Розсмоктування	2	8,3 ± 5,6	3	11,1 ± 6,0
Зменшення	18	75,0 ± 8,8	21	77,8 ± 8,0
Без змін	4	16,7 ± 7,6	3	12,5 ± 6,8
Наростання	—	—	—	—

Всі режими хіміотерапії були ефективними, прогресування процесу (збільшення вогнищево-інфільтративних змін на рентгенограмах) після завершення ІФ не спостерігалось. У 4 (16,7 %) пацієнтів ОГ та у 3 (12,5 %) КГ позитивної рентгенологічної динаміки не було виявлено, що обумовлено поширеним процесом у легенях, супутньою патологією.

Як свідчить табл. 5.3, у більшості пацієнтів заміна ізоніазиду на моксифлоксацин призвела до часткового розсмоктування або ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях – у 18 (75,0 %) випадків, що тільки на 2,8 % менше ніж при застосуванні стандартного режиму лікування з використанням ізоніазиду, $p > 0,05$. Повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін після завершення ІФ хіміотерапії наступило у невеликої частини хворих – 2 (8,3 %) і 3 (11,1 %) відповідно в ОГ та КГ, $p > 0,05$.

Пацієнти при резистентності до ізоніазиду отримували короткостроковий курс із застосуванням моксифлоксацину протягом 6 місяців замість ізоніазиду, оцінка його ефективності після завершення лікування наведена у табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Динаміка вогнищево-інфільтративних змін у легенях в залежності від режиму протитуберкульозної хіміотерапії, (М ± m)%

Термін лікування	Групи хворих			
	ОГ (n = 24)		КГ (n = 27)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
2 міс.	5	20,8 ± 8,3	7	25,9 ± 8,4
4 міс.	15	62,5 ± 9,9	19	70,4 ± 8,8
6 міс.	22	91,7 ± 5,6	25	92,6 ± 5,0

Позитивна динаміка у вигляді зменшення вогнищево-інфільтративних змін у легенях спостерігалася у всіх пацієнтів, які були включені у дослідження. Найбільш виражене ущільнення і розсмоктування патологічних тінеутворень на рентгенограмах легень спостерігали після 4-го місяця лікування у пацієнтів, які отримували стандартну хіміотерапію – у 19 (70,4 %) випадків. При заміні ізоніазиду на моксифлоксацин у режимі хіміотерапії відповідна позитивна динаміка була констатована у більшій половині пацієнтів – 15 (62,5 %), що лише на 7,9 % менше ніж при застосуванні ізоніазиду, $p > 0,05$.

Як видно із табл. 5.4, після завершення основного курсу хіміотерапії будь-якої різниці між групами хворими не було виявлено – майже у всіх пацієнтів наступило ущільнення або розсмоктування патологічних змін у легенях – у 22 (91,7 %) і 25 (92,6 %) відповідно в ОГ і КГ, $p > 0,05$. Тобто, підстав для продовження основного курсу хіміотерапії ще на протязі 6 місяців немає – у всіх пацієнтів, які отримували короткостроковий режим терапії наступило припинення

бактеріовиділення та ущільнення або розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях.

Загоєння порожнин деструкції у легенях продовжує залишатися одним із головних критеріїв оцінки режиму протитуберкульозної терапії. З появою нових фторхінолонів, зокрема, моксифлоксацину, у якого виявилася потужна бактерицидна і стерилізаційна активність щодо МБТ, сприятлива фармакокінетика та хороші профілі безпеки, припускали, що він може виявитися корисним в скороченні тривалості лікування туберкульозу, при використанні разом з іншими ПТП I ряду.

При резистентності МБТ до ізоніазиду, згідно чинних Наказів МОЗ, основний курс лікування триває 12 місяців. Замінивши у стандартному режимі терапії ізоніазид на моксифлоксацин, препарат із високою бактерицидною активністю, очікували на не менш високу інтенсивність регресії порожнин розпаду у легенях. Результати застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду у режимах ІФ специфічної терапії представлений у табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Вплив моксифлоксацину на інтенсивність регресії порожнин розпаду по закінченню ІФ основного курсу хіміотерапії, (М ± m)%

Стан деструктивних змін	Групи хворих			
	ОГ (n = 24)		КГ (n = 27)	
	Абс.	М ± m	Абс.	М ± m
Загоєння	13	54,2 ± 10,2	14	51,9 ± 9,6
Регресія	7	29,2 ± 9,3	10	37,0 ± 9,3
Без змін	4	16,7 ± 7,6	3	11,1 ± 6,0
Збільшення	—	—	—	—

Аналіз даних табл. 5.5 свідчить, що застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду не призводить до погіршення результатів лікування в ІФ — загоєння

порожнин розпаду діагностували у 54,2 % хворих. Пацієнти, які приймали стандартну хіміотерапію, рубцювання каверн відбулося у 14 (51,9 %) випадках, $p > 0,05$.

Зменшення (регресія) розмірів порожнин деструкції після завершення ІФ спостерігали частіше при застосуванні стандартної хіміотерапії – у 10 (37,0 %) хворих, що на 7,8 % більше, ніж при застосуванні моксифлоксацину замість ізоніазиду – у 7 (29,2 %) випадках, $p > 0,05$. Відсутність позитивної динаміки (збереження розмірів порожнин розпаду) після 2-х місяців хіміотерапії діагностували лише у 4 (16,7 %) хворих ОГ і 3 (11,1 %) пацієнтів КГ.

Частота загоєння порожнин розпаду протягом основного курсу хіміотерапії при застосуванні моксифлоксацину замість ізоніазиду у хворих на ВДТБ представлена в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Частота загоєння порожнин деструкцій в залежності від режиму протитуберкульозної хіміотерапії, (М ± m)%

Термін лікування	Групи хворих			
	ОГ (n = 24)		КГ (n = 27)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
2 міс.	13	54,2 ± 10,2	14	51,9 ± 9,6
4 міс.	19	79,2 ± 8,3	22	81,5 ± 7,5
6 міс.	23	95,8 ± 4,1	25	92,6 ± 5,0

Відсутність ізоніазиду у режимі хіміотерапії не призводить до погіршення результатів лікування, якщо його замінити на моксифлоксацин. Високі результати лікування через 2 міс. були досягнуті, як у хворих ОГ – 13 (54,2 %) хворих, так і КГ – 14 (51,9 %) пацієнтів.

Застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду у підтримуючій фазі основного курсу хіміотерапії призвело до рубцювання каверн у легенях після 4-х

міс. у 19 (79,2 %) хворих, що лише на 2,3 % менше ніж при застосуванні ізоніазиду і рифампіцину – у 22 (81,5 %) пацієнтів, $p > 0,05$.

Після завершення основного курсу хіміотерапії лише у 1 (4,2 %) хворого ОГ і 2 (7,4 %) – КГ на рентгенограмах грудної клітки визначалися невеликі кистоподібні порожнини. У всіх інших пацієнтів порожнин деструкцій у легенях не визначалося, що свідчить про високу ефективність режимів хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину замість ізоніазиду не тільки в ІФ лікування, а й протягом всіх 6 місяців основного курсу хіміотерапії.

Приведені дані по частоті зникнення клінічних симптомів (зникнення симптомів інтоксикації та припинення кашлю) та частоті припинення бактеріовиділення і загоєння порожнин розпаду показали високу ефективність моксифлоксацину. З метою визначення спроможності моксифлоксацину забезпечувати високий результат лікування протягом тривалого періоду всього основного курсу хіміотерапії, проаналізовані терміни зникнення клінічної та рентгенологічної симптоматики у пацієнтів різних груп в залежності від режиму протитуберкульозної хіміотерапії, дані наведені у табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Терміни зникнення клінічної симптоматики у пацієнтів різних груп в залежності від режиму протитуберкульозної хіміотерапії, (М ± m)%

Показник	Групи хворих	
	ОГ (n = 24)	КГ (n = 27)
	(М ± m)	(М ± m)
Симптоми інтоксикації (тижд.)	1,9 ± 0,1	2,0 ± 0,1
Кашель (тижд.)	2,2 ± 0,2	2,1 ± 0,2
Припинення бактеріовиділення (тижд.)	5,8 ± 0,4	5,6 ± 0,4
Розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях(міс.)	4,1 ± 0,3	3,9 ± 0,3
Загоєння деструкцій у легенях (міс.)	4,4 ± 0,3	4,2 ± 0,2
Тривалість стаціонарного лікування (міс.)	2,5 ± 0,3	2,4 ± 0,3

Продовження термінів зникнення клінічної симптоматики при застосуванні моксифлоксацину замість ізоніазиду не спостерігалось: відсутність симптомів

інтоксикації відмічали у середньому за 1,9 тижнів в ОГ, і в середньому за 2 тижні – у КГ, $p > 0,05$.

Припинення бактеріовиділення при застосуванні моксифлоксацину замість ізоніазиду відбувалося за $(5,8 \pm 0,4)$ тижнів, що практично не поступається стандартній хіміотерапії із використанням ізоніазиду – $(5,6 \pm 0,4)$ тижнів, $p > 0,05$. Терміни розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях також вірогідно не відрізнялися – $(4,1 \pm 0,3)$ міс. і $(3,9 \pm 0,3)$ міс. відповідно в ОГ та КГ. Терміни загоєння порожнин розпаду у легенях при застосуванні моксифлоксацину замість ізоніазиду склали $(4,4 \pm 0,3)$ міс., що вірогідно не відрізняється від термінів рубцювання каверн при застосуванні ізоніазиду – $(4,2 \pm 0,2)$ міс., $p > 0,05$.

Застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду у стандартних режимах хіміотерапії відзначалося високою частотою припинення бактеріовиділення та загоєння порожнин розпаду у легенях, що відобразилося і на термінах стаціонарного лікування хворих – $(2,5 \pm 0,3)$ міс., які вірогідно не відрізняються від термінів стаціонарного лікування загальноприйнятими режимами хіміотерапії – $(2,4 \pm 0,3)$ міс., $p > 0,05$.

На протязі основного курсу хіміотерапії побічні реакції різного ступеня тяжкості реєстрували в різні періоди – з перших тижнів і до його завершення. Тяжкими побічними реакціями вважали такі, які проявлялись клінічними симптомами, зміненими лабораторними показниками, що вимагало відміни препарату або всього режиму хіміотерапії без подальшого відновлення прийому препарату або продовження його прийому у зміненому режимі (дозування, кратність прийому).

Під час прийому протитуберкульозних препаратів, в одного хворого могли реєструвати одну та більше побічних реакцій. У пацієнтів, які отримували, моксифлоксацин замість ізоніазиду у стандартній протитуберкульозній хіміотерапії протягом 6 місяців тільки у 5 $(20,8 \pm 8,3)$ % випадках відмічали побічні дії. Побічні дії, які вимагали тимчасової відміни препарату або всього режиму хіміотерапії, не зустрічалися і свідчать про відносно задовільну переносимість моксифлоксацину.

При застосуванні стандартного режиму хіміотерапії різноманітні побічні дії були констатовані у 8 ($29,6 \pm 8,3$) % хворих, $p > 0,05$.

При проведенні основного курсу хіміотерапії із використанням моксифлоксацину, побічні реакції, які виникали у пацієнтів, були різноманітним – від гепатотоксичних до порушень з боку суглобів та м'язів, дані про їх частоту наведені у табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Частота та вид побічних реакцій при застосуванні моксифлоксацину протягом основного курсу хіміотерапії, ($M \pm m$)%

Вид побічних реакцій	Групи хворих			
	ОГ (n = 24)		КГ (n = 27)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Шлунково-кишкові	1	$4,2 \pm 4,1$	2	$8,3 \pm 5,6$
Гепатотоксичні	1	$4,2 \pm 4,1$	3	$12,5 \pm 6,8$
Неврологічні	1	$4,2 \pm 4,1$	2	$8,3 \pm 5,6$
Алергічні	–	–	1	$3,7 \pm 3,6$
Серцево-судинні	1	$4,2 \pm 4,1$	–	–
Неспецифічні порушення з боку суглобів та м'язів	1	$4,2 \pm 4,1$	–	–
Всього	5	$20,8 \pm 8,3$	8	$29,6 \pm 8,3$

При застосуванні моксифлоксацину побічні дії зустрічалися у 5 (20,8 %) пацієнтів. Негативного впливу моксифлоксацину в комплексній протитуберкульозній хіміотерапії на один орган або систему не встановлено. Побічні дії були різноманітними, по 1 випадку зустрічалися: побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, печія, блювання, нудота); гепатотоксичні (підвищення рівня білірубіну, амінотрансфераз крові); неврологічні (порушення сну, безсоння, головний біль), серцево-судинні (брадикардія, периферичні набряки, подовження інтервалу QT на ЕКГ), неспецифічні порушення

з боку суглобів та м'язів (артралгія, підвищення м'язового тону). Всі побічні дії були усунуті в короткі терміни без зміни режиму хіміотерапії і корекції доз препаратів.

У пацієнтів, які отримували стандартну протитуберкульозну терапію, побічні дії були діагностовані на 8,8 % більше – у 8 ($29,6 \pm 8,3$) % випадків, $p > 0,05$. Збільшення кількості побічних дій відбулося за рахунок наступних побічних реакцій: гепатоксичних – у 3 (12,5 %) пацієнтів, шлунково-кишкових – у 2 (8,3 %) і неврологічних – у 2 (8,3 %) хворих, $p > 0,05$.

Отже, застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду протягом основного курсу хіміотерапії не призводить до збільшення кількості побічних дій у порівнянні із стандартною хіміотерапією.

Таким чином, застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду по завершенні основного курсу хіміотерапії призводить до розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у 91,7 %, загоєння порожнин розпаду в легенях у 95,8 % випадках та припинення бактеріовиділення у всіх хворих.

Заміна ізоніазиду при резистентності до нього або його непереносимості на моксифлоксацин не призводить до зниження ефективності лікування у порівнянні із стандартною хіміотерапією – припинення бактеріовиділення за ($5,8 \pm 0,4$) тижнів і ($5,6 \pm 0,4$) тижнів, загоєння деструкцій у легенях за ($4,4 \pm 0,3$) м-ці і ($4,2 \pm 0,2$) міс., тривалість стаціонарного лікування ($2,5 \pm 0,3$) міс. і ($2,4 \pm 0,3$) міс. відповідно.

5.2. Ефективність застосування моксифлоксацину замість етамбутолу при резистентності до нього або його непереносимості в інтенсивну фазу основного курсу хіміотерапії у хворих на ВДТБ

Також було проведено дослідження щодо ефективності призначення моксифлоксацину замість етамбутолу при виявленні резистентності МБТ до етамбутолу або його непереносимості [137].

У дослідження включені 69 пацієнтів на ВДТБ, у яких були виявленні МБТ у мокротинні та каверни у легенях. 29 пацієнтів ОГ замість етамбутолу отримували

моксифлоксацин 400 мг щодня протягом ІФ хіміотерапії; 40 пацієнтів КГ отримували стандартну хіміотерапію.

Досліджували терміни припинення мікобактеріовиділення, загоєння порожнин розпаду через 2 тижні, на 1, 2 та 3 місяці спостереження.

Динаміка припинення бактеріовиділення при заміні етамбутолу в ІФ хіміотерапії на моксифлоксацин відображена у табл. 5.9.

Таблиця 5.9

**Динаміка припинення бактеріовиділення в залежності від режиму хіміотерапії,
($M \pm m$)%**

Термін лікування	Групи хворих			
	ОГ (n = 29)		КГ (n = 40)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
2 тижні	6	$20,7 \pm 8,8$	5	$12,5 \pm 8,8$
1 міс.	20	$69,0 \pm 10,1$	17	$42,5 \pm 9,1$
2 міс.	28	$96,6 \pm 4,1$	34	$85,0 \pm 5,0$
3 міс.	29	100	40	100

Через 2 тижні лікування відсутність МБТ у мокротинні спостерігалася у 5 (12,5 %) пацієнтів КГ і у 6 (20,7 %) пацієнтів ОГ; через 1 місяць у 17 (42,5 %) – КГ і 20 (69,0 %) – ОГ; через 2 місяці у 34 (85,0 %) – КГ і 28 (96,6 %) – ОГ. Через 3 місяці припинення бактеріовиділення наступило у всіх пацієнтів, середній термін – ($5,8 \pm 0,4$) тижнів у КГ та ($4,6 \pm 0,4$) тижнів у ОГ, $p > 0,05$.

Загоєння порожнин деструкції у легенях продовжує залишатися одним із головних критеріїв оцінки режиму протитуберкульозної терапії.

Результати застосування моксифлоксацину замість етамбутолу у режимах ІФ протитуберкульозної терапії представлений у табл. 5.10.

**Інтенсивність регресії порожнин розпаду по закінченню ІФ основного курсу
хіміотерапії при різних режимах хіміотерапії, (М ± m)%**

Стан деструктивних змін	Групи хворих			
	ОГ (n = 29)		КГ (n = 40)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Загоєння	11	37,9 ± 10,2	14	35,0 ± 9,6

Аналіз даних табл. 5.10 свідчить, що загоєння порожнин розпаду після завершення ІФ хіміотерапії при застосуванні моксифлоксацину замість етамбутолу відмічалось у 14 (35,0 %) хворих КГ та у 11 (37,9 %) ОГ; середні терміни – (4,8 ± 0,3) міс. у КГ і (4,4 ± 0,2) у ОГ, (p > 0,05).

Отже, застосування моксифлоксацину замість етамбутолу в ІФ хіміотерапії призводить до загоєння порожнин розпаду в легенях у 37,9 % випадках та припинення бактеріовиділення у всіх хворих.

Заміна етамбутолу при резистентності до нього або його непереносимості на моксифлоксацин не призводить до зниження ефективності лікування у порівнянні із стандартною хіміотерапією – припинення бактеріовиділення в середньому за (5,8 ± 0,4) тижнів у КГ та (4,6 ± 0,4) тижнів у ОГ, p > 0,05. Загоєння деструкцій у легенях після завершення ІФ хіміотерапії відмічалось у 14 (35,0 %) хворих КГ та у 11 (37,9 %) ОГ; середні терміни – (4,8 ± 0,3) міс. у КГ і (4,4 ± 0,2) у ОГ, (p > 0,05).

РОЗДІЛ 6

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ МОКСИФЛОКСАЦИН В ІНТЕНСИВНУ ФАЗУ ТА ПРОТЯГОМ ОСНОВНОГО КУРСУ ХІМІОТЕРАПІЇ

Віддалені результати лікування після завершення основного курсу протитуберкульозної терапії залишаються важливим критерієм оцінки як стандартних, так і нових способів лікування туберкульозу легень. Ефективні режими специфічної хіміотерапії завжди характеризувалися мінімальною тривалістю і відсутністю випадків повторного захворювання після їх завершення. На сьогоднішній день мінімальна тривалість основного курсу протитуберкульозної терапії становить 6 місяців, і всі намагання її скоротити призводили до погіршення віддалених результатів лікування – значного зростання кількості рецидивів.

З метою вивчення віддалених результатів лікування через 1 та 2 роки були проаналізовані групи пацієнтів, які отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду/етамбутолу в ІФ хіміотерапії (див. Розділ 4.1) та протягом всього основного курсу хіміотерапії у разі виявлення резистентності або непереносимості ізоніазиду (див. Розділ 5.1) [16].

Дані про частоту та терміни виникнення повторних випадків захворювання на туберкульоз в залежності від режимів застосування моксифлоксацину в ІФ хіміотерапії наведені у табл. 6.1.

Частота та терміни виникнення рецидивів туберкульозу легень залежно від режимів хіміотерапії в ІФ хіміотерапії, (М ± m)%

Отримували в ІФ хіміотерапії:	Завершили ОКХТ	Віддалені результати		Рецидиви туберкульозу					
				через 1 рік		через 2 роки		Всього	
		абс	%	абс	М ± m	абс	М ± m	абс	М ± m
Мфс замість Е	31	23	74,2	1	4,3 ± 4,3	1	4,3 ± 4,3	2	8,7 ± 5,9
Мфс замість Н	27	18	66,7	–	–	2	11,1 ± 7,4	2	11,1 ± 7,4
Стандартна хіміотерапія	76	49	64,5	1	2,0 ± 2,0	3	6,1 ± 3,4	4	8,2 ± 3,9

До рецидивів специфічного процесу відносили появу нових вогнищевих інфільтративних змін на рентгенограмах органів грудної клітки незалежно від наявності бактеріовиділення. Оцінку проводили через кожен рік після завершення лікування протягом 2-х років спостереження.

Віддалені результати лікування були досліджені у 41 (70,6 %) хворих, які отримували моксифлоксацин в ІФ хіміотерапії.

Загалом застосування моксифлоксацину в ІФ хіміотерапії не призвело до погіршення віддалених результатів лікування. Рецидиви специфічного процесу зустрічалися лише в поодиноких випадках і не залежали від режиму специфічної хіміотерапії. Через 1 рік спостереження було діагностовано 1 (4,3 %) рецидив туберкульозу у хворого, який отримував моксифлоксацин замість етамбутолу. В даному випадку були діагностовані вогнищеві зміни у легенях без бактеріовиділення. При застосуванні моксифлоксацину замість ізоніазиду протягом 1-го року спостереження після завершення лікування повторних випадків захворювання на туберкульоз не було.

Через 2 роки після завершення основного курсу хіміотерапії достовірного збільшення кількості випадків рецидивів туберкульозу також не спостерігалось. Діагностовано 1 випадок рецидиву туберкульозу у хворого, який отримував моксифлоксацин замість етамбутолу в ІФ хіміотерапії та вперше були виявлені 2 (11,1 %) рецидиви туберкульозу у групі пацієнтів, яким призначали моксифлоксацин замість ізоніазиду в ІФ хіміотерапії. У пацієнтів, які отримували стандартну хіміотерапію, повторні випадки захворювання на туберкульоз зустрічалися у 1 (2,0 %) випадку протягом 1-го року спостереження та у 3 (6,1 %) – протягом 2-го року, ($p > 0,05$).

Отже, застосування моксифлоксацину в ІФ хіміотерапії не призводить до збільшення кількості рецидивів захворювання у віддаленому періоді спостережень.

Режим хіміотерапії із призначенням моксифлоксацину замість ізоніазиду при його резистентності або непереносимості також не призвів до зниження ефективності лікування у порівнянні із загальноприйнятою терапією. Тобто, для лікування даної категорії хворих достатньо курсу хіміотерапії протягом 6 місяців, а не протягом 1 року, як передбачено чинними Наказами МОЗ. Для підтвердження ефективності даного режиму хіміотерапії вивчені відділені результати лікування пацієнтів, які наведені у табл. 6.2.

**Частота та терміни виникнення рецидивів туберкульозу при різних режимах
основного курсу хіміотерапії, ($M \pm m$)%**

Отримували протягом ОКХТ:	Завершили ОКХТ	Віддалені результати		Рецидиви туберкульозу					
				через 1 рік		через 2 роки		всього	
		абс	%	абс	$M \pm m$	абс	$M \pm m$	абс	$M \pm m$
Mfc замість Н	21	17	70,8	1	$5,9 \pm 5,8$	1	$5,9 \pm 5,8$	2	$11,8 \pm 7,8$
Стандартна хіміотерапія	27	21	77,8	1	$4,8 \pm 4,6$	2	$9,5 \pm 6,4$	3	$14,3 \pm 7,6$

Віддалені результати лікування також були отримані не у всіх пацієнтів – у 17 (70,8 %) із 21 хворого, які отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду протягом всього курсу хіміотерапії та у 21 (77,8 %) із хворих, які отримували стандартну хіміотерапію.

Після завершення хіміотерапії, яка проводилася за стандартними схемами, рецидиви після 1-го року спостереження були виявлені у 1 (4,8 %) хворого (вогнищевий без бактеріовиділення) та у 2 (9,5 %) пацієнтів після 2-го року диспансерного нагляду (інфільтративний і дисемінований туберкульоз легень з бактеріовиділенням). Загалом після 2-х років спостереження було діагностовано 3 (14,3 %) випадки рецидиву захворювання.

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.

Таким чином, віддалені результати лікування після застосування режимів хіміотерапії з моксифлоксацином та стандартних режимів достовірно не відрізняються між собою – 11,4 % і 14,3 % випадків рецидивів відповідно за 2 роки спостереження.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ

Тривожна ситуація з туберкульозу в Україні становить на перше місце питання про пошук, розробку та впровадження у практичній роботі ефективних методів лікування. Враховуючи те, що туберкульоз є інфекційним захворюванням, хіміотерапія є головним методом лікування, це обумовлює пошук нових засобів лікування та удосконалення вже існуючих режимів хіміотерапії. Разом з тим, не у всіх хворих вдалося досягнути позитивних результатів лікування при застосуванні стандартної хіміотерапії, що проявляється наявністю резистентності до протитуберкульозних препаратів, наявності порожнин деструкції, тривалого бактеріовиділення та повільного розсмоктування запальних змін в легенях. Дані явища обумовлюють необхідність внесення змін до режимів хіміотерапії, а їх основними причинами є:

- наявність медикаментозної стійкості МБТ до ПТП;
- супутня патологія, що є протипоказанням до застосування ПТП;
- виникнення побічних реакцій на застосування ПТП;

Позитивні показники зменшення захворюваності і смертності від ТБ на сучасному етапі не мають сталого характеру, що пов'язано із зростанням поширеності лікарської стійкості МБТ. При цьому поширеність хіміорезистентного туберкульозу в усьому світі набула ледве керованного характеру, а деякими країнами навіть розглядається як загроза національної безпеки. Україна входить до 27 країн світу з високим тягарем резистентного туберкульозу. В Україні частота первинної резистентності МБТ до ПТП складає від 7,0 до 26,0 % в різних регіонах України, а вторинна стійкість сягає 75,0 %. Туберкульоз із резистентністю до МБТ спостерігається майже у 9,0 % хворих з ВДТБ.

Одним з найважливіших чинників формування резистентності МБТ до ПТП є порушення режиму лікування хворими на ВДТБ. За даними деяких авторів, встановлено, що стійкими до ізоніазиду – 4/5 штамів МБТ, до рифампіцину – 2/3 штамів, до етамбутолу – 1/3, ПАСКу – 1/3, етіонамиду – 1/3. Стійких до канамцину та офлоксацину – майже половина, до моксифлоксацину – 1/3 (близько 10%

стійких до офлоксацину штамів МБТ зберігали чутливість до моксифлоксацину), до циклосерину – менше 10%.

Вище наведене стало приводом дослідження ефективності застосування моксифлоксацина при резистентності до етамбутолу та ізоніазиду в комплексному лікуванні хворих на ВДТБ, визначило тему, мету та завдання нашої роботи.

Моксифлоксацин (8-метоксіфторхінолон) є представником фторхінолонів IV покоління, які відрізняються широким спектром дії і високою активністю відносно як грампозитивної і грамнегативної аеробної мікрофлори, так й внутрішньоклітинних збудників і анаеробів, а також щодо мікроорганізмів, резистентних до інших класів антибактеріальних препаратів. Висока протианаеробна активність є однією з найважливіших особливостей моксифлоксацину. Моксифлоксацин проявляє активність відносно *Mycobacterium tuberculosis*. Як і всі фторхінолони моксифлоксацин діє бактерицидно завдяки блокуванню синтезу бактеріальної ДНК, інгібуючи ферменти класу топоізомерази-ДНК-гірази (топоізомерази II) та топоізеразу IV. Інгібування цих ферментів порушує процеси росту і ділення бактеріальної клітини, що призводить до її загибелі. Серед останньої генерації фторхінолонів, моксифлоксацин вважається найбільш перспективним препаратом для хіміотерапії, тому ми вважали за доцільне дослідити ефективність моксифлоксацину у хворих на ВДТБ.

Мета роботи: вивчити ефективність застосування моксифлоксацину в складі протитуберкульозної терапії хворих на ВДТБ, розробити показання до його застосування.

Завдання роботи:

1. Визначити МІК пероральних та парентеральних лікарських форм моксифлоксацину;
2. Вивчити БАК 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.

Поставлені задачі вирішувались за допомогою клінічних, рентгенологічних, біохімічних, мікробіологічних та статистичних методів дослідження.

З'ясування даних питань вирішувались в рандомізованому контрольованому дослідженні, яке складалося з окремих 3 фрагментів:

1) Вивчали безпосередні результати ІФ хіміотерпії у 102 хворих на ВДТБ, які лікувались у відділенні діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз Державної установи «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» та у клініці туберкульозу Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь». ОГ становили 58 пацієнтів, які отримували моксифлоксацин перорально в добовій дозі 400 мг в ІФ протитуберкульозної терапії. З метою визначення найбільш ефективного режиму хіміотерапії пацієнти ОГ були розподілені на дві підгрупи: пацієнти ІА (31 особа) отримували моксифлоксацин замість етамбутолу, пацієнти ІБ (27 осіб) отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду в ІФ хіміотерапії. В 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 резистентності МБТ до ПТП І ряду.

2) У другому дослідженні вивчалася ефективність застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду при резистентності до нього або його непереносимості. В дане дослідження ввійшов 51 хворий на ВДТБ. Пацієнти були розподілені на дві групи: хворі ОГ (24 особи) замість ізоніазиду одержували

моксифлоксацин 0,4 per os щодня протягом 6 місяців основного курсу хіміотерапії, хворі КГ (27 осіб) отримували стандартний режим протитуберкульозної терапії також протягом 6 місяців.

3) У третє дослідження, в якому вивчалася ефективність застосування моксифлоксацину замість етамбутолу при резистентності до нього або його непереносимості включено 69 пацієнтів. В ОГ увійшло 29 осіб, які замість етамбутолу одержували моксифлоксацин 0,4 per os щодня протягом ІФ хіміотерапії. Хворі КГ (40 осіб) отримували стандартний режим протитуберкульозної терапії згідно.

У всіх пацієнтів, які були включені у 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 аналогічним між собою за віком та статтю, клінічними формами, поширеністю туберкульозного процесу та бактеріовиділенням. В усіх групах переважали пацієнти чоловічої статі віком до 40 років, тобто найбільш працездатного віку. У переважної кількості хворих всіх груп був виявлений інфільтративний, поширений, частіше деструктивний туберкульозний процес.

Відповідно до протоколу 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, термінами тривалості стаціонарного лікування, частотою та характером побічних реакцій в ІФ хіміотерапії.

Клінічний огляд та всі загально-клінічні дослідження пацієнтів проводили на початку, в ході та наприкінці лікування. Загальні аналізи крові, сечі та біохімічне дослідження крові проводилось 1 раз на міс. Мікроскопічне дослідження

харкотиння проводилось кожні 2 тижні протягом ІФ лікування, молекулярно-генетичне («GeneXpert») – на початку лікування, культуральне дослідження харкотиння – 1 раз у 2 міс. протягом всього основного курсу лікування, рентгенологічне обстеження легень – на початку лікування, наприкінці ІФ та в кінці основного курсу хіміотерапії.

МІК досліджували на рідкому живильному середовищі Проскауера-Бека з додаванням до нього *ex tempore* 10 % (об'ємних) нормальної конячої сироватки. У якості тест-штаму використовували культуру МБТ (H37Rv) (результати наведені в 3 розділі). В результаті проведеного дослідження було встановлено, що МІК розчинної форми моксифлоксацину встановлено на рівні 0,12 мкг/мл, таблетованої форми препарату 0,03 мкг/мл. Але ця різниця є незначною. Таким чином в ході дослідження переваг між пероральною та парентеральною формою прийому препарату моксифлоксацину не встановлено.

БАК визначали відносного стандартного лабораторного штаму мікобактерії туберкульозу (H37Rv), за методикою В. В. Рудого [32]. Про рівень БАК судили по найбільшому розведенню крові, в якому ще спостерігались затримання росту мікобактерії. Низькою вважали БАК у розведеннях 1:2, 1:4; середньою 1:8–1:16; високою 1:32 – 1:512. В результаті дослідження встановлено, що застосування моксифлоксацину протягом 3 годин спостереження у 100 % випадків супроводжувалось середніми та великими БАК. Лише на 6 годині відмічалось зменшення рівня сумарного показника БАК, який зберігався на рівні середніх та високих розведень у 83,3 % хворих.

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

В результаті проведеного дослідження встановлено, що внутрішньовенне введення моксифлоксацину створює в крові достовірно вищі концентрації препарату на протязі 1-ї години ніж застосування *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

продовжувалися зберігатися високі та середні концентрації моксофлоксацину ($5,1 \pm 0,3$) 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 *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, ($p > 0,05$). Зниження концентрації моксифлоксацину в сироватці крові більше ніж у 2 рази після 8-ї години не наступило, тобто період напіввиведення моксифлоксацину значно більший незалежно від способу його введення. По завершенню доби середні концентрації моксифлоксацину в сироватці крові були нижчими 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 не спостерігалось, ($p > 0,05$), однак ці показники вищі МК незалежно від способу введення препарату.

Розглянемо результати та інтерпретацію клінічних результатів. Так, вже через 2 тижні у більшості пацієнтів у режимах протитуберкульозної терапії з включенням моксифлоксацину не відмічали кашлю 22 (75,9 %) хворих у ІА та 23 (88,5 %) хворих у ІБ групах. У пацієнтів, які отримували стандартну терапію припинення кашлю було у 26 (65,2 %) випадків, ($p < 0,05$). Динаміка припинення (зменшення) виділення мокротиння була подібною з динамікою припинення кашлю. Пацієнти, які отримували моксифлоксацин в ІФ, вже через 2 тижні відмічали зменшення або повне припинення виділення мокротиння 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 лише половина пацієнтів в усіх групах. Незначна позитивна клінічна динаміка продовжувала відмічатися і в наступній місяць: зменшення задишки у хворих ІА групи – у 17 (77,3 %), ІБ – у 16

(80,0 %), II групи – у 23 (74,2 %) випадках ($p > 0,05$). Збереження задишки у великій кількості пацієнтів обумовлено великим, поширеним специфічним процесом із масивним ураженням паренхіми легень.

У переважної більшості пацієнтів, які отримували моксифлоксацин в ІФ хіміотерапії під припинення бактеріовиділення припадає на 4-6 тижень лікування. Найбільш ефективним за даний період часу виявився режим застосування моксифлоксацину замість етамбутолу (ІА група). Так, вже через 4 тижні хіміотерапії МБТ у мокротинні не виявили у 20 (69,0 %) хворих ІА групи, що вірогідно більше ніж у II групі – у 17 (42,5 %), (p ІА-II груп $< 0,05$). Заміна ізоніазиду на моксифлоксацин у стандартному режимі хіміотерапії (ІБ група) не привела до вірогідного збільшення припинення бактеріовиділення у 15 (57,7 %) у порівнянні з стандартним режимом терапії – у 17 (42,5 %) (p ІБ-II груп $> 0,05$). По завершенню ІФ протитуберкульозної терапії припинення бактеріовиділення було однакове у всіх пацієнтів: у 96,6 % – ІА, у 92,3 % – ІБ та у 85,0 % хворих II групи ($p > 0,05$).

При застосуванні в ІФ стандартного режиму хіміотерапії та з застосуванням моксифлоксацину вже через 2 місяці лікування у пацієнтів I групи не призвело до більш швидкого розсмоктування патологічних тіней – 5 (19,4 %) і 4 (14,8 %) випадків у порівнянні з групою контролю – у 7 (15,9 %) осіб (p ІА-II $> 0,05$, p ІБ-II $> 0,05$). При застосуванні 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 застосування стандартної хіміотерапії, (p ІА-II $> 0,05$). Позитивна динаміка (зменшення розмірів порожнини деструкції, стоншення стінок) відмічалася у всіх груп хворих, але вірогідного впливу моксифлоксацину не відмічали – 22 (71,0 %) осіб у ІА, 20 (74,1 %) – у ІБ, 29 (65,9 %) у II групі, (p ІА-II $> 0,05$, p ІБ-II $> 0,05$).

При подальшому спостереженні за пацієнтами у підтримуючій фазі не виявлено відмінностей між режимами протитуберкульозної терапії. Застосування моксифлоксацину в ІФ хіміотерапії, як замість етамбутолу, так і замість ізоніазиду,

не призводить 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.

При аналізі ефективності даного режиму в пацієнтів ІА групи, очікувано отримували вірогідне скорочення термінів припинення бактеріовиділення ($4,6 \pm 0,4$) тижнів у порівнянні з стандартною терапією ($5,9 \pm 0,4$) тижнів ($p_{IA} < 0,05$). Заміна ізоніазиду на моксифлоксацин не призвела до скорочення термінів бактеріовиділення – ($5,0 \pm 0,4$) тижнів і ($5,9 \pm 0,4$) тижнів ($p_{IB-II} > 0,05$). В режимах із застосуванням моксифлоксацину терміни розсмоктування патологічних змін ($(4,2 \pm 0,2)$ міс.) та загоєння порожнин деструкції ($(4,1 \pm 0,2)$ міс.) також вірогідно не відрізнялися від стандартної терапії – ($4,8 \pm 0,3$) міс. і ($4,7 \pm 0,3$) міс. відповідно, ($p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$). Тривалість стаціонарного лікування також не відрізнялася ($2,2 \pm 0,2$) міс. у ІА групі, ($2,3 \pm 0,2$) міс. – у ІБ, ($2,5 \pm 0,2$) міс. у ІІ групі, ($p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$).

В подальшому проводилось вивчення переносимості застосування моксифлоксацину протягом ІФ в складі комплексної протитуберкульозної терапії у пацієнтів даних груп. Застосування моксифлоксацину в ІФ хіміотерапії замість етамбутолу призводить до виникнення побічних реакцій у 19,4 %, замість ізоніазиду – у 22,2 % випадків, що вірогідно не відрізняється від застосування стандартної хіміотерапії – у 25,0 % хворих. Не збільшилась 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 відмічені по одному випадку неврологічних, нефротоксичних реакції та медикаментозної алергії.

У режимі із застосування моксифлоксацину при виявленні резистентності або непереносимості ізоніазиду у хворих на ВДТБ після завершення ІФ хіміотерапії бактеріоскопічно МБТ у мокротинні не визначалося у 22 (91,8 %) випадків ОГ і 25

(92,6 %) 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 ІФ хіміотерапії 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, $p > 0,05$.

Застосування моксифлоксацину у режимах хіміотерапії при резистентності або непереносимості ізоніазиду відзначалося високою частотою припинення бактеріовиділення (за $(5,8 \pm 0,4)$ тижнів в ОГ проти $(5,6 \pm 0,4)$ тижнів КГ), розсмоктуванням вогнищево-інфільтративних змін ($(4,1 \pm 0,3)$ міс. і $(3,9 \pm 0,3)$ міс. відповідно в ОГ та КГ) та загоєння порожнин розпаду у легенях (за $(4,4 \pm 0,3)$ міс., в ОГ проти $(4,2 \pm 0,2)$ міс. в КГ), що відобразилося і на термінах стаціонарного лікування хворих – $(2,5 \pm 0,3)$ міс., які вірогідно не відрізняються від термінів стаціонарного лікування загальноприйнятими режимами хіміотерапії – $(2,4 \pm 0,3)$ міс., $p > 0,05$.

Після завершення підтримуючої фази хіміотерапії будь-якої різниці між групами хворих виявлено не було: 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 свідчить про високу ефективність режимів хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину замість ізоніазиду не тільки в ІФ лікування, а й протягом всіх 6 місяців основного курсу хіміотерапії.

Режим із застосуванням моксифлоксацину при виявленні резистентності або непереносимості етамбутолу у хворих на ВДТБ не призвів до зниження ефективності лікування у порівнянні зі стандартною хіміотерапією: припинення бактеріовиділення наступало у всіх хворих обох груп, 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 ІФ хіміотерапії відмічалось у 14 (35,0 %) хворих КГ та у 11 (37,9 %) ОГ; середні терміни – $(4,8 \pm 0,3)$ міс. у КГ і $(4,4 \pm 0,2)$ у ОГ ($p > 0,05$).

Оцінку віддалених результатів проводили через 1 та 2 роки після завершення лікування. Проаналізовані віддалені результати лікування 41 (70,6 %) хворого, які отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду/етамбутолу в ІФ хіміотерапії показали, що через 1 рік спостереження було діагностовано 1 (4,3 %) випадок рецидивів туберкульозу у хворого, який отримував моксифлоксацин замість етамбутолу та у 1 (2,0 %) випадку 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 спостерігалось у 2 (11,1 %) пацієнтів при застосуванні моксифлоксацину замість ізоніазиду, у 1 (4,3 %) хворого замість етамбутолу та у 3 (6,1 %) хворих, які отримували стандартну хіміотерапію ($p > 0,05$).

Віддалені результати у режимі хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину протягом всього курсу хіміотерапії замість ізоніазиду при його резистентності або непереносимості були отримані 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.

Отримані результати досліджень дозволяють зробити висновки щодо застосування та ефективності моксифлоксацину у хворих на ВДТБ протягом основного курсу хіміотерапії, в тому числі при резистентності або непереносимості ізоніазиду, виявити його переваги та недоліки.

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 МІК на тест-штамі H37Rv між пероральною та ін'єкційною формами моксифлоксацину. МІК ін'єкційної форми моксифлоксацину становить 0,12 мкг/мл, а пероральної форми препарату МІК 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 БАК. 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, ($p > 0,05$) та через добу концентрація препарату перевищує МІК в 26,7 та 5 разів відповідно.

4. Призначення моксифлоксацину замість етамбутолу, в тому числі при резистентності до нього чи непереносимості його, в ІФ 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 суттєво не впливає на швидкість загоєння порожнини розпаду порівняно з стандартним режимом хіміотерапії, ($p < 0,05$).

5. Застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду протягом основного курсу лікування, в тому числі при резистентності до нього чи непереносимості його, 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 схемою хіміотерапії, оскільки припинення бактеріовиділення відбувається за $(5,8 \pm 0,4)$ тижнів і $(5,6 \pm 0,4)$ тижнів, загосення деструкції у легенях за $(4,4 \pm 0,3)$ місяці і $(4,2 \pm 0,2)$ місяці, тривалості стаціонарного лікування $(2,5 \pm 0,3)$ 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 хіміотерапії 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 ізоніазид на моксифлоксацин та застосовувати останній перорально в дозі 400 мг на добу протягом основного курсу хіміотерапії.

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актуальные вопросы лечения больных туберкулезом в современных условиях и факторы, влияющие на эффективность химиотерапии [Текст] / Ю. Ю. Киселева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 9. – С. 16–21.
2. Аналіз впливу ефективності основного курсу хіміотерапії вперше виявленого туберкульозу легень на виникнення рецидивів захворювання [Текст] / М. М. Кужко [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2014. – № 4. – С. 53–57.
3. Батыршина, Я. Р. Факторы, ассоциированные с приобретенной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области [Текст] / Я. Р. Батыршина, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 26–35.
4. Бактериостатическая активность крови при дифференцированном применении рифампицина у больных с впервые выявленным туберкулезом легких [Текст] / М. М. Кужко [та ін.] // Збірник статей науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інтегрований підхід до проблем туберкульозу і ВІЛ-інфекції», 12–13 травня 2011 р. – Гомель. – 2011. – С. 120–122.
5. Бойко, А. В. Лечение больных мультирезистентным туберкулезом фторхинолонами разной генерации, эффективность различных программ химиотерапии [Текст] / А. В. Бойко, И. В. Еременчук, Т. К. Скулинец // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей : материалы Рос. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, посвящ. Всемир. дню борьбы с туберкулезом. – М. : [б.и.], 2014. – С. 36–38.
6. Бойко, А. В. Эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулезом с использованием разных поколений фторхинолонов [Текст] / А. В. Бойко, И. В. Еременчук // Медицина завтрашнего дня : материалы 13 регион. наук.-практ. конф., 22-25 апр. 2014 г. – Чита : [б. и.], 2014. – Ч. 1. – С. 134.
7. Бондарева, Т. А. Анализ мирового рынка фторхинолонов [Текст] / Т. А. Бондарева, И. В. Тихонов // Ветеринар. медицина. – 2010. – № 5/6. – С. 11–13.

8. Борзенко, А. С. Лекарственно-устойчивый туберкулез легкиз как причина стойкой утраты трудоспособности [Текст] / А. С. Борзенко, А. А. Калуженина, С. Г. Гагарина // Волгогр. науч.-мед. журнал. – 2008. – № 1. – С. 34–35.
9. Борисов, С. Е. Этиотропное лечение туберкулеза при лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*: взгляды и рекомендации международных организаций [Текст] / С. Е. Борисов, Г. Б. Соколова // *Consilium medicum*. – 2001. – № 12. – С. 595–602.
10. Ваниев, Э. В. Эффективность химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью МБТ [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Ваниев Эдуард Владимирович ; Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. – М., 2008. – 26 с.
11. Веселовський, Л. В. Проблема туберкульозу в світі та Україні на сучасному етапі [Текст] / Л. В. Веселовський, Л. І. Гречаник // Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць ГВМКЦ «ГВКГ». – 2009. – № 14. – С. 267–272.
12. 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 [та ін.] // Проблеми військової охорони здоров'я. – Зб. наук. праць Української військово-медичної академії. – 2016. – Т. 2, № 45. – С. 75–83.
13. Визначення фармакокінетичних характеристик препаратів рифампіцинового ряду у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / Н. М. Гульчук [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – Додаток до № 3. – С. 105.
14. Влияние некоторых параметров синтеза на свойства наносомальной лекарственной формы, получаемой на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот [Текст] / О. В. Климова [и др.] // Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии. – 2010. – № 4. — С. 27–33.

15. Выполнение больными туберкулезом врачебных рекомендаций и трудности, возникающие при проведении лечения [Текст] / С. А. Юдин, А. С. Борзенко, В. В. Деларю, А. А. Калуженина // Саратов. науч.-мед. журнал. – 2013. – № 4. – С. 741–743.
16. 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. Збірник наукових праць ГВМКЦ «ГВКГ». – 2014. – № 21. – С. 441–446.
17. Гельперина, С. Э. Разработка подходов к созданию лекарственных форм антибиотиков на основе полимерных наночастиц [Текст] : автореф. дис. ... д-ра хим. наук : 03.01.06 / Гельперина Светлана Эммануиловна ; Моск. гос. акад. тонкой хим. технологии им. М.В. Ломоносова. – М., 2010. – 49 с.
18. Голуб, А. В. «Респираторные» фторхинолоны – неоклассика антимикробной химиотерапии [Текст] / А. В. Голуб // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – № 1. – С. 47–55.
19. 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.
20. Дашиева, Д. Г. Моксифлоксацин в комплексной терапии туберкулеза (экспериментальное исследование) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Дашиева Дарима Галсановна ; Моск. мед. академия. – М., 2004. – 18 с.
21. Ефективність застосування моксифлоксацину в інтенсивну фазу протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / М. М. Кужко [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2015. – Т. 80, № 2. – С. 75–80.
22. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз та чинники, які погіршують її в сучасних умовах [Текст] / В. М. Мельник, І. О.

Новожилова, В. Г. Матусевич, Л. В. Ареф'єва // Укр. пульмонол. журнал. – 2008. – № 2. – С. 55–59.

23. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні: аналіз офіційної звітності [Текст] / В. М. Мельник [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2014. – № 2. – С. 36–39.

24. Эффективность парентерального введения препаратов в интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии у больных впервые диагностированным туберкулезом легких [Текст] / М. М. Кужко, [та ін.] // 3б. материалов VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 117–118.

25. Эффективность парентерального применения левофлоксацина и моксифлоксацина в интенсивной фазе противотуберкулезной химиотерапии у больных с мультирезистентным туберкулезом [Текст] / М. М. Кужко, [та ін.] // Сб. тез. IX конгресса Евро-Азиатского респираторного общества. VII конгресса пульмонологов Центральной Азии, 25–26 мая 2016 г. – Ташкент, 2016. – С. 250–251.

26. Зайцев, А. А. «Респираторные» фторхинолоны в терапии инфекций дыхательных путей [Текст] / А. А. Зайцев, А. И. Синопальников // Рус. мед. журнал. – 2010. – Т. 18, № 30. – С. 1883–1888.

27. Застосування модифікованої схеми інтенсивної фази протитуберкульозної терапії у хворих на поширені форми вперше діагностованого туберкульозу легень з бактеріовиділенням [Текст] / Н. М. Гульчук [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – Додаток до № 3. – С. 105–106.

28. Застосування моксифлоксацину для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ [Текст] / С. О. Черенько [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 4. – С. 24–30.

29. Застосування ступінчастої монотерапії гатифлоксацином в лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію нетяжкого перебігу [Текст] / О. Я. Дзюблик [та ін.] // Укр. хіміотерапевт. журнал. – 2012. – № 4. – С. 183.

30. Иванова, Д. А. Лабораторная диагностика лекарственных поражений внутренних органов на фоне противотуберкулезной химиотерапии (обзор) [Текст] / Д. А. Иванова, А. М. Рыжов // Мед. алфавит. Эпидемиология и санитария. – 2010. – № 3, – С. 16–19.
31. Иванова, Д. А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом [Текст] / Д. А. Иванова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 60–69.
32. Игнатенко, И. В. Оценка качества оказания противотуберкулезной помощи в современных условиях [Текст] / И. В. Игнатенко // Кремлев. медицина. Клинический вестник. – 2012. – № 1. – С. 189–191.
33. Использование фторхинолонов в интенсивной фазе лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких [Текст] / Э. В. Ваниев [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 10. – С. 54–58.
34. Качество противотуберкулезной терапии больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями [Текст] / Н. Н. Дробот, Е. Г. Кондратьева, А. Я. Игошкина, И. Н. Чернолясова // Междунар. журн. эксперим. образования. – 2012. – № 6. – С. 36.
35. Коломиец, В. М. Рецидивы туберкулеза органов: (особенности развития и реабилитации вторичного туберкулеза) [Текст] / В. М. Коломиец. – СПб. : Тактик-Студио, 2014. – 262 с.
36. Комисарова, О. Левофлоксацин в лечении больных туберкулезом [Текст] / О. Комисарова, Р. Абдуллаев // Врач. – 2010. – № 4. – С. 31–33.
37. Кононец, А. С. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких в исправительных учреждениях ФСИН России [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / Кононец Александр Семенович ; Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. – М., 2009. – 36 с.
38. Корнага, С. І. Ступінчаста терапія у хворих на туберкульоз легень [Текст] / С. І. Корнага // Вісн. наук. досліджень. – 2009. – № 4. – С. 46–49.

39. 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. Збірник наукових праць ГВМКЦ «ГВКГ». – 2012. – № 19. – С. 495–498.
40. Кужко, М. М. Ефективність застосування гатифлоксацину в інтенсивну фазу протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / М. М. Кужко [та ін.] // Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць НВМКЦ «ГВКГ». – 2015. – № 22. – Ч II. – С. 238–247.
41. Кужко, М. М. Можливості фармакотерапії туберкульозу легень [Текст] / М. М. Кужко, М. Т. Клименко, Н. М. Гульчук // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 57–64.
42. Кужко, М. М. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування [Текст] / М. М. Кужко, Н. М. Гульчук, М. І. Линник // Укр. пульмонол. журнал. – 2014. – № 3. – С. 12–16.
43. 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 міжнародної наук.-практ. конф. «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика», 6–7 лютого 2015 р. – Одеса, 2015. – С. 68–71.
44. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы [Текст] / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 5. – С. 31–38.
45. Методика определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и бактериоскопической активности крови у больных туберкулезом : метод. письмо [Текст] / под ред. Р. О. Драбкиной. – Киев, 1969. – 24 с.
46. Мишин, В. Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / В. Ю. Мишин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 201 с.

47. Мишин, В. Ю. Эффективность различных методов введения противотуберкулезных препаратов во IIБ режиме химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с позиций медицины доказательств [Текст] / В. Ю. Мишин, Т. В. Мякишева, А. В. Мишина // Практ. медицина. – 2011. – № 3. – С. 63–67.
48. Найбільш вагомі фактори виникнення рецидивів туберкульозу легень [Текст] / М. М. Кужко [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2012. Т. 69, № 3. – С. 91–94.
49. Неиммунологические функции макрофагов [Текст] / под ред. С. Ю. Медведевой. – Екатеринбург : УрО РАН, 2011. – 245 с.
50. Новиков В. Е. Фармакология хинолонов и фторхинолонов [Текст] / В. Е. Новиков // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. – 2008. – № 3. – С. 57–61.
51. Норе́йко, Б. В. Патоморфоз легочной недостаточности у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких за 30-летний период (1975-2005 гг.) [Текст] / Б. В. Норе́йко, Ю. А. Гришун, С. Б. Норе́йко // Вестн. гигиены и эпидемиологии . – 2009. – № 1. – С. 183–185.
52. Определение лекарственной чувствительности микобактерий с помощью тест-системы «Sensititre» [Текст] / М. В. Макарова, Ю. Д. Исаева, Е. Н. Хачатурьянц, В. И. Литвинов // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 30–34.
53. Опыт организации мониторинга безопасности лекарственных средств в противотуберкулезной службе Челябинской области [Текст] / Г. Г. Кетова, И. С. Панова, Т. И. Моисеенко, М. В. Дедович // Биомедицина. – 2010. – № 3. – С. 76–78.
54. Основні чинники ризику виникнення рецидивів туберкульозу в Полтавській області [Текст] / А. Г. Ярешко [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 4. – С. 55–58.
55. Парновський, Б. Л. Проблеми інтеграції систем медичної та фармацевтичної допомоги хворим на туберкульоз в Україні [Текст] / Б. Л. Парновський, Н. А.

Прилипко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – № 1. – С. 40–44.

56. Перспективы использования новых соединений класса тиосемикарбазонов с целью создания лекарственных препаратов, обладающих противотуберкулезной активностью [Текст] / Г. Н. Можокіна [и др.] // Рос. мед. журнал. – 2014. – № 3. – С. 49–52.

57. Петренко, В. І. Проблема туберкульозу в Україні [Текст] / В. І. Петренко, Р. Г. Процюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2. – С. 16–29.

58. Петрова, В. Б. Парентеральное введение лекарственных веществ. Внутривенная капельная инфузия. Взятие венозной крови. Постинъекционные осложнения [Текст] : учеб.-метод. пособие / В. Б. Петрова, А. И. Петрова, Е. С. Лаптева. – СПб. : СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013. – Ч. 2. – 43 с.

59. Повышение эффективности лечения при впервые выявленном туберкулезе легких [Текст] / В. Мишин [и др.] // Врач. – 2009. – № 2. – С. 65–66.

60. Получение и исследование наносомальной формы моксифлоксацина на основе полибутилцианоакрилата [Текст] / Е. В. Шипуло, И. И. Любимов [и др.] // Хим.-фармацевт. журнал. – 2008. – № 3. – С. 43–47.

61. Порівняльна оцінка клінічної ефективності, переносимості та вартості-ефективності Левофлоксацину та Моксифлоксацину у комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / С. О. Черенько [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2012. – № 4. – С. 18–24.

62. Порівняння фармакокінетичних характеристик моксифлоксацину та левофлоксацину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в залежності від способу їх введення [Текст] / М. М. Кужко [та ін.] // Сучасні медичні технології. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 27–36.

63. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / под ред. : Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск : МАКМАХ, 2007. – 462 с.

64. Противотуберкулезная активность наносомальной формы гатифлоксацина [Текст] / Ж. Магхраби [и др.] // Фармация. – 2011. – № 8. – С. 44–46.
65. П'ятночка, І. Т. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги "Туберкульоз" (2012) – високоефективний динамічний дороговказ [Текст] / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, В. І. П'ятночка // Вісн. соц. гігієни та орг. охорони здоров'я України. – 2014. – № 1. – С. 31–35.
66. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Укр. пульмонол. жрнал. – 2008. – № 4. – С. 8–13.
67. Респираторные фторхинолоны в схемах антимикробной терапии при инфекциях дыхательных путей [Текст] / Н. Астафьева, И. Гамова, Д. Кобзев, Е. Удовиченко // Врач. – 2010. – № 10. – С. 30–34.
68. Розробка складу інфузійного препарату на основі моксифлоксацину [Текст] / Л. Г. Алмакаева [та ін.] // Аналі Мечник. інституту. – 2015. – № 2. – С. 70–73.
69. Сидоренко, С. В. Моксифлоксацин: свойства и клиническое применение [Текст] / С. В. Сидоренко // Consilium Medicum. – 2011. – № 4. – С. 5–11.
70. Сидоренко, С. В. Фторхинолоны: свойства и клиническое применение [Текст] / С. В. Сидоренко // Трудный пациент. – 2011. – № 5. – С. 21–27.
71. Синопальников, А. И. Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей: фокус на моксифлоксацин [Текст] / А. И. Синопальников // Consilium Medicum. – 2011. – № 3. – С. 21–29.
72. Синопальников, А. И. Моксифлоксацин: фокус на профиль безопасности [Текст] / А. И. Синопальников // Мед. совет. – 2013. – № 11. – С. 82–87.
73. Сравнительная эффективность ПБ и I режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких с высоким риском развития первичной лекарственной устойчивости с позиций медицины доказательств [Текст] / В. Ю. Мишин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 50–51.

74. Страчунский, Л. С. Моксифлоксацин – фторхинолон нового поколения с широким спектром активности [Текст] / Л. С. Страчунский, В. А. Кречиков // Укр. хіміотерапевт. журнал. – 2002. – № 2. – С. 17–31.
75. Сучасні підходи до організації лікування хворих на туберкульоз : метод. рекомендації [Текст] / уклад. : Ю. І. Фещенко [та ін.] ; Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України. – Київ, 2009. – 20 с.
76. Туберкульоз в Україні : (аналітично-статистичний довідник) [Текст] / Н. М. Нізова [та ін.]. – Київ, 2016. – 235 с.
77. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз [Текст]. – Київ, 2014. – 197 с.
78. Фармакокинетические 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». Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених : матеріали III Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених. – Випуск 18. – Чернівці, 2016. – С. 463.
79. Федяк, І. О. Оцінка проблем фармацевтичного забезпечення профілактики і терапії хворих на туберкульоз в Україні [Текст] / І. О. Федяк // Фармацевт. часопис. – 2014. – № 4. – С. 105–112.
80. Фещенко, Ю. І. Боротьба з туберкульозом в Україні: досягнення і проблеми [Текст] / Ю. І. Фещенко // Здоров'я України. Темат. номер Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія. – 2015. – № 4. – С. 50–51.
81. Фещенко, Ю. І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. – Київ : Здоров'я, 2013. – 703 с.
82. Фещенко, Ю. І. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Туберкульоз": особливості його підготовки та чим відрізняється від попередніх

- клінічних протоколів [Текст] / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько, А. І. Барбова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2. – С. 8–18.
83. Фрайт, В. М. Новий спосіб ефективного лікування туберкульозу легень і профілактики легеневого серця [Текст] / В. М. Фрайт // Акт. пробл. медицини, фармації та біології. – 2007. – № 3. – С. 5–14.
84. Фтизиатрия : нац. руководство [Текст] / гл. ред. М. И. Перельман ; Ассоц. мед. обществ по качеству АСМОК. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 504 с.
85. Фторхинолоны, проявляющие туберкулостатическую активность [Текст] / Г. Н. Липунова [и др.] // Хим.-фармацевт. журнал. – 2004. – № 11. – С. 15–18.
86. Фторхинолоны. Синтез и применение [Текст] / В. Н. Чарушин, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, О. Н. Чупахин. – М. : Физматлит., 2013. – 320 с.
87. Ханин, А. Л. Формирование лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза во время курса противотуберкулезной химиотерапии. реалии отечественной фтизиатрии и медицинские аспекты предотвращения эпидемии лекарственно-устойчивого туберкулеза (Часть 1) [Текст] / А. Л. Ханин, С. А. Долгих, И. Б. Викторова // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2014. – № 1. – С. 50–55.
88. Хіміорезистентний туберкульоз: поширеність та профіль стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів [Текст] / В. М. Мельник [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2013. – № 3. – С. 19–23.
89. Ходош, Э. М. Хинолоны, нафтиридоны и фторхинолоны: фармакокинетика и клиническое применение [Текст] / Э. М. Ходош // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 408. – С. 66–71.
90. Хулхачиев, О. Б. Медико-социальные аспекты инвалидности вследствие туберкулеза легких на современном этапе [Текст] / О. Б. Хулхачиев // Вестн. Всерос. о-ва специалистов по мед.-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии. – 2012. – № 2. – С. 103–105.
91. Черенько, С. О. Застосування моксифлоксацину при лікуванні хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ і супутнім вірусним гепатитом В та/або С

[Текст] / С. О. Черенько, Л. Я. Манів, М. В. Погребна // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ : [б.в.], 2014. – Вип. 23, кн. 4. – С. 62–67.

92. Черенько, С. О. Ступінчаста терапія із застосуванням ципрофлоксацину при мультирезистентному туберкульозі легень [Текст] / С. О. Черенько, О. Р. Тарасенко // Укр. хіміотерапевт. журнал. – 2002. – № 3/4. – С. 41–44.

93. Черников, А. Ю. Эффективность организации лечения туберкулеза у впервые выявленных пациентов в возрасте 18-25 лет [Текст] / А. Ю. Черников, Л. Г. Землянских // Здоровоохранение Рос. Федерации. – 2013. – № 5. – С. 20–22.

94. Чернохаева, И. В. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиюреидоиминометилпиридиния (перхлорон) [Текст] / И. В. Чернохаева, М. В. Павлова, А. А. Старшинова // Практ. медицина. – 2015. – № 3. – С. 81–85.

95. Чуканов, В. И. Фторхинолоны в лечении больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких [Текст] / В. И. Чуканов, И. А. Васильева, Э. В. Ваниев // Consilium medicum. – 2005. – № 10. – С. 854–856.

96. Чуканов, В. И. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда [Текст] / В. И. Чуканов, Г. О. Каминская, Э. Ливчане // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 10. – С. 6–10.

97. Шелкова, Е. С. Туберкулез вчера, сегодня, завтра [Текст] / Е. С. Шелкова, В. В. Романенко // Мед. алфавит. – 2015. – № 6. – С. 34–42.

98. Шкатова, Е. Ю. Пути введения лекарственных средств : учеб. пособие [Текст] / Е. Ю. Шкатова, Н. В. Хетагури. – 3-е изд., испр. и доп. – Ростов н/Д: Феникс, 2007 – 90 с.

99. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік [Текст] / за ред. О. Квіташвілі. – Київ : [б. в.], 2015. – 460 с.

100. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2013 рік [Текст] / за ред. О. С. Мусія. – Київ : [б. в.], 2014. – 438 с.
101. Эпидемиология и профилактика туберкулезной инфекции : метод. указания [Текст] / сост. : І. Ю. Багмут, О. М. Карабан, Г. И. Падалка ; Харьк. нац. мед. университет. – Харьков : ХНМУ, 2008. – 20 с.
102. Яковлев, В. П. Моксифлоксацин: антимикробная активность и фармакокинетические свойства [Текст] / В. П. Яковлев, Н. Р. Полушкина // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – № 5. – С. 19–29.
103. A multicentre study of the early bactericidal activity of anti-tuberculosis drugs [Text] / F. A. Sirgel [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2000. – Vol. 45, N 6. – P. 859–870.
104. A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis [Text] / R. Rustomjee [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2008. – Vol. 12, N 2. – P. 128–138.
105. A preliminary study on the definition of resistant breakpoints of ofloxacin and levofloxacin for Mycobacterium tuberculosis [Text] / X. P. Huang [et al.] // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2004. – Vol. 27, N 2. – P. 84–88.
106. Achieving STOP TB Partnership goals: perspectives on development of new diagnostics, drugs and vaccines for tuberculosis [Text] / P. Mwaba [et al.] // Trop. Med. Int. Health. – 2011. – Vol. 16, N 7. – P. 819–827.
107. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors [Text] / M. R. Javadi [et al.] // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. – 2007. – Vol. 16, N 10. – P. 1104–1110.
108. Ajagbe, O. B. Survival analysis of adult tuberculosis disease [Text] / O. B. Ajagbe, Z. Kabir, T. O'Connor // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N 11. – Art. No e112838.
109. Alvirez-Freites, E. J. In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against Mycobacterium tuberculosis [Text] / E. J. Alvirez-Freites, J. L. Carter, M. H. Cynamon // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46, N 4. – P. 1022–1025.

110. Antagonism between isoniazid and the combination pyrazinamide-rifampin against tuberculosis infection in mice [Text] / J. Grosset, C. Truffot-Pernot, C. Lacroix, B. Ji // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1992. – Vol. 36, N 3. – P. 548–451.
111. Anti-inflammatory effects of moxifloxacin on activated human monocytic cells: inhibition of NF-kappaB and mitogen-activated protein kinase activation and of synthesis of proinflammatory cytokines [Text] / T. Weiss [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, N 6. – P. 1974–1982.
112. Anti-tuberculosis drug resistance in the world : fourth global report. – Geneva : WHO, 2008. – 151 p.
113. Ball, P. Профіль безпечності перорального та внутрішньовенного моксифлоксацину: кумулятивні дані з клінічних і постмаркетингових досліджень [Text] / P. Ball, R. Stahlmann, R. Kubin // *Клин. антибиотикотерапия.* – 2005. – № 5. – С. 42–46.
114. Berning, S. E. The role of fluoroquinolones in tuberculosis today [Text] / S. E. Berning // *Drugs.* – 2001. – Vol. 61, N 1. – P. 9–18.
115. Best practices in prevention, control and care for drug-resistant tuberculosis: a resource for the continued implementation of the Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region, 2011-2015 [Text] / World Health Organization. Europe. – Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2013. – 79 p.
116. Boff, D. F. Initial combination of injectable and oral anti-tuberculosis agents for the treatment of severe disseminated tuberculosis [Text] / D. F. Boff, L. Z. Goldani // *Trop. Doct.* – 2013. – Vol. 43, N 4. – P. 148–150.
117. Bothamley, G. H. Fluoroquinolone preventive therapy after exposure to multidrug-resistant tuberculosis? Hopes and fears [Text] / G. H. Bothamley // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 192, N 2. – P. 131–132.
118. Bryskier, A. Fluoroquinolones and tuberculosis [Text] / A. Bryskier, J. Lowther // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2002. – Vol. 11, N 2. – P. 233–258.

119. Chang, K. C. Rapid assays for fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis [Text] / K. C. Chang, W. W. Yew, R. C. Chan // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2010. – Vol. 65, N 8. – P. 1551–1561.
120. Chung, W. S. Factors influencing the successful treatment of infectious pulmonary tuberculosis [Text] / W. S. Chung, Y. C. Chang, M. C. Yang // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – Vol. 11, N 1. – P. 59–64.
121. Claxton, A. J. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance [Text] / A. J. Claxton, J. Cramer, C. Pierce // *Clin. Ther.* – 2001. – Vol. 23, N 8. – P. 1296–1310.
122. Comparative antimycobacterial activities of ofloxacin, ciprofloxacin and grepafloxacin [Text] / S. Vacher [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1999. – Vol. 44, N 5. – P. 647–652.
123. Complexity and controversies over the cytokine profiles of T helper cell subpopulations in tuberculosis [Text] / M. V. Da Silva [et al.] // *J. Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. No 639107.
124. Cox, H. The scourge of tuberculosis and anti-tuberculosis drug resistance in Eastern Europe [Text] / H. Cox, N. Ford // *Public. Health Action.* – 2014. – Vol. 4, suppl. 2. – S1–S2.
125. Cynamon, M. Gatifloxacin in combination with rifampicin in a murine tuberculosis model [Text] / M. Cynamon, M. R. Sklaney, C. Shoen // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 60, N 2. – P. 429–432.
126. Daily dosing of rifapentine cures tuberculosis in three months or less in the murine model [Text] / I. M. Rosenthal [et al.] // *PLoS Med.* – 2007. – Vol. 4, N 12. – Art. No e344.
127. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment [Text] / S. S. Shin [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, N 3. – P. 426–432.

128. Differential effects of three antibiotics on T helper cell cytokine expression [Text] / A. C. Williams, H. F. Galley, A. M. Watt, N. R. Webster // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – Vol. 56, N 3. – P. 502–506.
129. Dirlikov, E. Global tuberculosis control: Toward the 2015 targets and beyond [Text] / E. Dirlikov, M. Raviglione, F. Scano // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 163, N 1. – P. 52–58.
130. Disratthakit, A. In vitro activities of DC-159a, a novel fluoroquinolone, against *Mycobacterium* species [Text] / A. Disratthakit, N. Doi // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, N 6. – P. 2684–2686.
131. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis [Text] / G. B. Migliori [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, N 1. – P. 169–179.
132. Drug resistance in tuberculosis [Text] / B. A. Winje, T. Mannsåker, N. Langeland, E. Heldal // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2008. – Vol. 128, N 22. – P. 2588–2592.
133. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis [Text] / J. L. Johnson [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2006. – Vol. 10, N 6. – P. 605–612.
134. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study [Text] / M. W. Pletz [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, N 3. – P. 780–782.
135. Effect of moxifloxacin on production of proinflammatory cytokines from human peripheral blood mononuclear cells [Text] / J. H. Choi [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, N 12. – P. 3704–3707.
136. Efficacy and effect of free treatment on multidrug-resistant tuberculosis [Text] / Q. Zhang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – Vol. 11, N 3. – P. 777–782.
137. Efficacy of moxifloxacin instead of ethambutol in the intensive phase of therapy in newly diagnosed pulmonary TB [Text] / M. Kuzhko [et al.] // *The Eur. Resp. J. – Supl.60.* : European Respiratory Society, international congress, 3–7 september 2016 y. – London, 2016. – Vol.48. – P. 2715.

138. Efficacy of moxifloxacin in TB resistant to isoniazid [Текст] / M. Kuzhko [et al] // ERS: annual Congress 29.09.-01.10.2015 y. – Amsterdam, 2015. – P. 174.
139. Fluoroquinolone-containing third-line regimen against Mycobacterium tuberculosis in vivo [Text] / N. Veziris [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. – Vol. 47, N 10. – P. 3117–3122.
140. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis [Text] / S. Moadebi [et al.] // Drugs. – 2007. – Vol. 67, N 14. – P. 2077–2099.
141. Gillespie, S. H. Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? [Text] / S. H. Gillespie, N. Kennedy // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1998. – Vol. 2, N 4. – P. 265–271.
142. Gillespie, S. H. The role of moxifloxacin in tuberculosis therapy [Text] / S. H. Gillespie // Eur. Respir. Rev. – 2016. – Vol. 25, N 139. – P. 19–28.
143. Ginsberg, A. M. Drugs in development for tuberculosis [Text] / A. M. Ginsberg // Drugs. – 2010. – Vol. 70, N 17. – P. 2201–2214.
144. Ginsberg, A. M. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead [Text] / A. M. Ginsberg // Tuberculosis. – 2010. – Vol. 90, N 3. – P. 162–167.
145. Global and regional burden of isoniazid-resistant tuberculosis [Text] / C. M. Yuen [et al.] // Pediatrics. – 2015. – Vol. 136, N 1. – P. e50–e59.
146. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis [Text] / K. Dheda [et al] // Lancet Respir. Med. – 2014. – Vol. 2, N 4. – P. 321–338.
147. Global tuberculosis report 2013. – Geneva : WHO, 2013 [Electronic resource]. – Way of access : URL : http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html. – Title from the screen.
148. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Text] / eds : M. Rich, P. Cegielski, E. Jaramillo, K. Lambregts. – Geneva : World Health Organization, 2006. – 174 p.
149. Hooper, D. C. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones [Text] / D. C. Hooper // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 32, suppl. 1. – P. S9–S15.

150. Hu, Y. Sterilizing activities of fluoroquinolones against rifampin-tolerant populations of *Mycobacterium tuberculosis* [Text] / Y. Hu, A. R. Coates, D. A. Mitchison // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, N 2. – P. 653–657.
151. Iannini, P. B. An updated safety profile of moxifloxacin [Text] / P. B. Iannini, L. A. Mandell // *J. Chemother.* – 2002. – Vol. 14, suppl. 2. – P. 29–34.
152. In vitro activities of six fluoroquinolones against 250 clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* susceptible or resistant to first-line antituberculosis drugs [Text] / M. J. Ruiz-Serrano [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. – Vol. 44, N 9. – P. 2567–2568.
153. In vitro activity of four fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis* [Text] / J. C. Rodríguez, M. Ruiz, A. Climent, G. Royo // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2001. – Vol. 17, N 3. – P. 229–231.
154. Incidence of moxifloxacin resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Houston, Texas [Text] / H. M. El Sahly [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49, N 8. – P. 2942–2945.
155. Induction of mycobacterial resistance to quinolone class antimicrobials [Text] / M. Malik [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56, N 7. – P. 3879–3887.
156. Isoniazid or moxifloxacin in rifapentine-based regimens for experimental tuberculosis? [Text] / I. M. Rosenthal [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178, N 9. – P. 989–993.
157. Jabeen, K. Fluoroquinolone-resistant tuberculosis: implications in settings with weak healthcare systems [Text] / K. Jabeen, S. Shakoob, R. Hasan // *Int. J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 32. – P. 118–123.
158. Kardas, P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial [Text] / P. Kardas // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 59, N 3. – P. 531–536.
159. Kardas, P. Patients compliance with antibiotherapy of respiratory tract infections [Text] / P. Kardas // *Przegl. Lek.* – 2003. – Vol. 60, N 3. – P. 161–166.

160. Kumar, D. The anti-tuberculosis agents under development and the challenges ahead [Text] / D. Kumar, B. Negi, D. S. Rawat // *Future Med. Chem.* – 2015. – Vol. 7, N 15. – P. 1981–2003.
161. Leibert, E. New drugs and regimens for treatment of TB [Text] / E. Leibert, W. N. Rom // *Expert Rev. AntiInfect. Ther.* – 2010. – Vol. 8, N 7. – P. 801–813.
162. Long-acting antituberculous therapeutic nanoparticles target macrophage endosomes [Text] / B. J. Edagwa [et al.] // *FASEB J.* – 2014. – Vol. 28, N 12. – P. 5071–5082.
163. Mitnick, C. D. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care [Text] / C. D. Mitnick, B. McGee, C. A. Peloquin // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2009. – Vol. 10, N 3. – P. 381–401.
164. Moxifloxacin plus standard first-line therapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: A meta-analysis [Text] / Z. Chen [et al.] // *Tuberculosis.* – 2015. – Vol. 95, N 4. – P. 490–496.
165. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial [Text] / M. B. Conde [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373, N 9670. – P. 1183–1189.
166. Moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*: evaluation of in vitro and pharmacodynamic indices that best predict in vivo efficacy [Text] / K. K. Shandil [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51, N 2. – P. 576–582.
167. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis [Text] / E. L. Nuermberger [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 169, N 3. – P. 421–426.
168. Multicentre study of the in vitro evaluation of moxifloxacin and other quinolones against community acquired respiratory pathogens [Text] / H. Lopez [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2001. – Vol. 18, N 4. – P. 379–382.
169. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients [Text] / S. D. Ahuja [et al.] // *PLoS Med.* – 2012. – Vol. 9, N 8. – Art. No e1001300.

170. Multidrug-resistant tuberculosis today [Text] / A. Matteelli, R. Centis, L. D'Ambrosio, G. B. Migliori // *Bull. World Health Organ.* – 2012. – Vol. 90, N 2. – Art. No 78.
171. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey [Text] / J. C. Pechère, D. Hughes, P. Kardas, G. Cornaglia // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2007. – Vol. 29, N 3. – P. 245–253.
172. Nuermberger, E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of mycobacterial infections [Text] / E. Nuermberger, J. Grosset // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 23, N 4. – P. 243–255.
173. O'Brien, R. J. The need for new drugs against tuberculosis. Obstacles, opportunities, and next steps [Text] / R. J. O'Brien, P. P. Nunn // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163, N 5. – P. 1055–1058.
174. Owens, R. C. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones [Text] / R. C. Owens, P. G. Ambrose // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41, suppl. 2. – P. S144–S157.
175. Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis [Text] / C. A. Peloquin [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, N 3. – P. 852–857.
176. Pranger, A. D. Fluoroquinolones, the cornerstone of treatment of drug-resistant tuberculosis: a pharmacokinetic and pharmacodynamic approach [Text] / A. D. Pranger, J. W. Alffenaar, R. E. Aarnoutse // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17, N 27. – P. 2900–2930.
177. Prevalence, patterns, characteristics and challenges in management of multi-drug resistant tuberculosis cases under DOTS-PLUS [Text] / N. K. Natt [et al.] // *Indian J. Tuberc.* – 2014. – Vol. 61, N 3. – P. 207–212.
178. Profiling the human immune response to *Mycobacterium tuberculosis* by human cytokine array [Text] / T. Chen [et al.] // *Tuberculosis.* – 2016 – Vol. 97. – P. 108–117.
179. Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis [Text] / N. Kennedy [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 22, N 5. – P. 827–833.

180. Rationalization of physicochemical characters of oxazolyl thiosemicarbazone analogs towards multi-drug resistant tuberculosis: a QSAR approach [Text] / R. A. Gupta, A. K. Gupta, L. K. Soni, S. G. Kaskhedikar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42, N 8. – P. 1109–1116.
181. Repurposing-a ray of hope in tackling extensively drug resistance in tuberculosis [Text] / A. Maitra [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 32. – P. 50–55.
182. Sahu, R. K. Adverse drug reactions to anti-TB drugs: Pharmacogenomics perspective for identification of host genetic markers [Text] / R. K. Sahu, K. Singh, S. Subodh // *Curr. Drug Metab.* – 2015. – Vol. 16, N 7. – P. 538–552.
183. Scala, R. Tuberculosis, today [Text] / R. Scala // *Recenti Prog. Med.* – 2012. – Vol. 103, N 6. – P. 221–224.
184. Schluger, N. W. Fluoroquinolones in the treatment of tuberculosis: which is best? [Text] / N. W. Schluger // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 188, N 7. – P. 768–769.
185. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Text] / A. Van Deun [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, N 5. – P. 684–692.
186. 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. – Vol. 54, N 11. – P. 4765–4771.
187. Specific cytokine patterns of pulmonary tuberculosis in Central Africa [Text] / J. Nemeth, H. M. Winkler [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 138, N 1. – P. 50–59.
188. STOP TB – moving out and moving on // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384, N 9940. – Art. No 282.
189. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis [Text] / S. E. Dorman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180, N 3. – P. 273–280.

190. Systematic review and metanalysis on community based interventions in tuberculosis care in developing countries [Text] / B. M. Musa, Z. Iliyasu, S. M. Yusuf, A. E. Uloko // Niger. J. Med. – 2014. – Vol. 23, N 2. – P. 103–117.
191. Takiff, H. Current prospects for the fluoroquinolones as first-line tuberculosis therapy [Text] / H. Takiff, E. Guerrero // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55, N 12. – P. 5421–5429.
192. Tang, S. Reevaluation on application of fluoroquinolones in treatment of drug-resistant tuberculosis [Text] / S. Tang // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2014. – Vol. 37, N 10. – P. 727–729.
193. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis [Text] / R. D. Gosling [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168, N 11. – P. 1342–1345.
194. The burden of tuberculosis disease in children – Authors' reply [Text] / H. P. Jenkins [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 384, N 9951. – P. 1343–1344.
195. The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the compliance [Text] / C. Llor [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2009. – Vol. 63, N 2. – P. 396–399.
196. The return of tuberculosis [Text] / G. Fätkenheuer [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 34, N 2. – P. 139–146.
197. The use of moxifloxacin in the treatment of patients with pulmonary TB associated with viral hepatitis B and C [Text] / M. Kuzhko, [et al] // 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 y. – Liverpool, 2016. – P. 667.
198. Tomioka, H. Development of antituberculous drugs: current status and future prospects [Text] / H. Tomioka, K. Namba // Kekkaku. – 2006. – Vol. 81,, N 12. – P. 753–774.

199. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis [Text] / K. R. Jacobson, D. B. Tierney [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 51, N 1. – P. 6–14.
200. Treatment outcomes with fluoroquinolone-containing regimens for isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis [Text] / H. Lee [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – Vol. 60, N 1. – P. 471–477.
201. Truffot-Pernot, C. Activities of pefloxacin and ofloxacin against mycobacteria: in vitro and mouse experiments [Text] / C. Truffot-Pernot, B. Ji, J. Grosset // Tubercle. – 1991. – Vol. 72, N 1. – P. 57–64.
202. Tuberculosis : laboratory diagnosis and treatment strategies [Text] / ed. by T. D. McHugh. – Oxfordshire ; Boston : CAB International, 2013. – 270 p.
203. Tuberculosis: risk factors, drug resistance, and treatment [Text] / eds. : S. E. Walker, D. F. Martin. – New York : Nova Biomedical, 2012. – 222 p.
204. Tulkens, P. M. Moxifloxacin safety: an analysis of 14 years of clinical data [Text] / P. M. Tulkens, P. Arvis, F. Kruesmann // Drugs R. D. – 2012. – Vol. 12, N 2. – P. 71–100.
205. Update on the cardiac safety of moxifloxacin [Text] / W. Haverkamp [et al.] // Curr. Drug Saf. – 2012. – Vol. 7, N 2. – P. 149–163.
206. Van Bambeke, F. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes [Text] / F. Van Bambeke, P. M. Tulkens // Drug Saf. – 2009. – Vol. 32, N 5. – P. 359–378.
207. Watts, G. WHO annual report finds world at a crossroad on tuberculosis [Text] / G. Watts // BMJ. – 2012. – Vol. 345. – Art. No e7051.
208. Wispelwey, B. Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones [Text] / B. Wispelwey // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41, suppl. 2. – P. S127–S135.
209. World Health Organization. Global tuberculosis Control report [Text] / WHO report. – Geneva, Switzerland. – 2012. – 273 p.

210. Zhanel, G. G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections [Text] / G. G. Zhanel, A. M. Noreddin // Curr. Opin. Pharmacol. – 2001. – Vol. 1, N 5. – P. 459–463.
211. Zhang, J. Z. Besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent, exhibits potent inhibition of pro-inflammatory cytokines in human THP-1 monocytes [Text] / J. Z. Zhang, K. W. Ward // J. Antimicrob. Chemother. – 2008. – Vol. 61, N 1. – P. 111–116.
212. Ziganshina, L. E. Fluoroquinolones for treating tuberculosis [Text] / L. Ziganshina, S. B. Squire // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – N 1. – Art. No CD004795.

ДОДАТОК 1

Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів 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. *Дисертантом здійснено огляд літератури збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання 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 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, написання 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 аналіз 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 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. І. 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 y. – Amsterdam, 2015. – P. 174. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих розділів тексту.*

14. Фармакокинетические 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. молодих вчених : матеріали III Міжнар. медико-фармацевтичного конгр. студ. і молодих вчених. – 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] / M. 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 y. – 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] / M. Kuzhko, L. Procyk, L. Grechanyk, M. Gumenjuk, N. Hulchuk, O. Avramchuk // The Eur. Resp. J. – Supl.60. : European Respiratory Society, international congress, 3–7 september 2016 y. – London, 2016. – Vol. 48. – P. 2715. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації висвітлені на науково-практичній конференції НВМКЦ «ГВКГ» №8 – «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Київ, 15-16 грудня 2010; доповідь); II міжнародній науково-практичній конференції «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции»; (м. Гомель, 12-13 травня 2011; доповідь, тези); науково-практичній конференції з міжнародною участю: Актуальні інфекційні захворювання: клініка, діагностика, лікування і профілактика. (м. Київ, 28-29 листопада 2013; доповідь); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (м. Київ, 24-25 квітня 2014; доповідь); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (м. Київ, 9-10 квітня 2015; доповідь); науково-практичній конференції «Актуальні інфекційні захворювання: клініка, діагностика, лікування, профілактика» (м. Київ, 26-27 листопада 2015; доповідь); міжнародній науково-практичній конференції: «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (м. Одеса, 6-7 лютого 2015; тези); Щорічному конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Амстердам, 29 вересня – 01 жовтня 2015; тези, доповідь); III міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Чернівці, 6-8 квітня 2016; тези); IX конгресі Євро-Азіатського респіраторного товариства та VII конгресі пульмонологів Центральної Азії (м. Ташкент, 25-26 травня 2016; тези, доповідь); Європейському респіраторному інтернаціональному конгресі (м. Лондон, 3-7 вересня 2016; тези, доповідь).