

## ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ ГЕМІФЛОКСАЦИНУ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З МОНО-, ПОЛІ- І МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНІСТЮ



Радиш Ганна Валентинівна,  
radganna@gmail.com

Радиш Г.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

**Резюме.** У відкритому, проспективному, рандомізованому дослідженні виявлено, що ефективність використання геміфлоксацину в режимі лікування хворих з хіміорезистентним деструктивним туберкульозом легень не відрізнялась від ефективності використання інших фторхінолонів III-IV покоління (гатіфлоксацин, левофлоксацин) та була вірогідно краща в порівнянні з офлоксацином. Як свідчать отримані дані, на кінець основного курсу антимікобактеріальної терапії (АМБТ) вилікування хворих на хіміорезистентний, мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз з розширеною резистентністю, режим АМБТ яких включає геміфлоксацин, було зафіксовано на 25% частіше порівняно з групою хворих, які отримували інші фторхінолони. Разом з тим було зареєстровано однаковий рівень побічних реакцій при використанні цих препаратів. Таким чином, геміфлоксацин є ефективним і безпечним в порівнянні з іншими фторхінолонами, що дозволяє розглядати його як препарат вибору з групи фторхінолонів для лікування хіміорезистентного, в тому числі мультирезистентного туберкульозу легень.

**Ключові слова:** хіміорезистентний туберкульоз, мультирезистентний туберкульоз, геміфлоксацин, фторхінолони, антимікобактеріальна терапія.

**Вступ.** Туберкульоз (ТБ) є другою з найбільш поширених причин смерті від інфекційних захворювань в світі, поступаючись лише ВІЛ-інфекції [21]. Значною перешкодою в ефективному лікуванні туберкульозу є резистентність до протитуберкульозних препаратів (ПТП) та поява мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) та туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ). Так, МРТБ у всьому світі діагностується у 3,6% нових випадків та 20,2% повторних випадків туберкульозу. Одним із регіонів, де спостерігаються найвищі рівні МРТБ, є Східна Європа з відповідними показниками 20% та 50%. Зокрема, в Україні показник МРТБ для вперше виявлених хворих складає 14%, а для повторних випадків – 32% [16,21].

Впровадження нових діагностичних методів та стандартів ведення хворих з хіміорезистентним туберкульозом дозволило проводити ранню діагностику таких випадків і досягати більш ефективного лікування при

обмежених терапевтичних можливостях. Проте далеко не всі проблеми є вирішеними, лікування залишається важким і дорогим [7,8,20]. Ефективність лікування хіміорезистентного туберкульозу залишається критично низькою – від 36 до 79% [11,17]. Причини цьому – низька прихильність до лікування, побічні дії препаратів та висока вартість і значна тривалість курсу лікування.

Таким чином, за світовими оцінками, на сьогодні лише 20% пацієнтів з МР/РРТБ легень отримують адекватне лікування, а пошук нових препаратів та ефективніших схем лікування є ключовою тематикою досліджень протягом останніх років [21]. Так, у 2013 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендувала до використання бедахілін – перший з часів рифампіцину (1960-ті роки!) препарат, розроблений виключно для лікування туберкульозу. Окрім нього ще 10 препаратів, як нових, так і «перепрофільованих» перебувають на різних стадіях клінічних досліджень.

Однією з найбільш перспективних серед існуючих на сьогодні препаратів другого ряду, рекомендованих для лікування хіміорезистентного туберкульозу, є група фторхінолонів. Дана група антимікробних препаратів має вищу активність щодо респіраторних патогенів та низку переваг, таких, як: висока біодоступність, оптимальні фармакологічні параметри, зумовлені високим проникненням в клітини макроорганізму з високим рівнем концентрації, – що дозволяє досягти терапевтичного ефекту за допомогою низьких доз препаратів при пероральному застосуванні [14, 19].

Міжнародні та національні стандарти ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз передбачають обов'язкове включення в режими хіміотерапії одного із фторхінолонів, зокрема офлоксацину (Ofx), левофлоксацину (Lfx), моксифлоксацину (Mfx) чи гатифлоксацину (Gfx).

Аналогічну з іншими фторхінолонами антибактеріальну активність також проявляє геміфлоксацин (Gmx) – представник фторхінолонів «пізнього покоління», синтезований у 1999 році в лабораторії LG Life Sciences (Південна Корея) [1, 2, 4, 15].

Згідно з міжнародними і національними рекомендаціями, які ґрунтуються на досвіді успішного клінічного застосування геміфлоксацину в пульмонології, геміфлоксацин може використовуватись для лікування у дорослих із позагоспітальною пневмонією, загостренням хронічного бронхіту/хронічної обструктивної хвороби легень, гострим бактеріальним синуситом. В Україні препарат зареєстровано 9 квітня 2009 року наказом МОЗ України №239 («Гемікс», Mili Healthcare, Великобританія), як антибактеріальний засіб групи фторхінолонів для лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами: негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий синусит.

У дослідженнях мінімальної інгібуючої концентрації та бактеріостатичної активності крові було встановлено, що геміфлоксацин також проявляє і антимікобактеріальну активність [3, 4, 13, 15, 18]. Отримані результати вказують на перспективність вивчення можливого клінічного ефекту геміфлоксацину у хворих на туберкульоз.

**Мета роботи** – вивчити та порівняти клінічну ефективність застосування геміфлоксацину в режимах антимікобактеріальної терапії хворих на деструктивний туберкульоз легень з моно-, полі- і мультирезистентністю.

**Матеріали та методи.** Обстежено і проліковано 200 хворих із хіміорезистентним (ХРТБ) і мультирезистентним туберкульозом легень на базі Київського міського протитуберкульозного диспансеру №1 м. Києва, Київської міської туберкульозної лікарні №1 з диспансерним відділенням і КЗ КОР «Київський обласний протитуберкульозний диспансер» у 2010-2013 рр. За дизайном проведене дослідження – відкрите, проспективне, рандомізоване.

Хворих добирали за критеріями включення та виключення згідно з вимогами Належної клінічної практики (GCP).

Загальними для всіх хворих були такі *критерії включення*: вік 18 років та більше, клінічні та рентгенологічні ознаки деструктивного легеневого туберкульозу, в тому числі поєданого з позалегеновими локалізаціями, із бак-

теріовиділенням, підтвердженого мікроскопічно і бактеріологічно та за результатами тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) I ряду (ізоніазиду H, рифампіцину R, етамбутолу E, піразинаміду Z і стрептоміцину S); згода на участь у дослідженні і дотримання протоколу лікування.

*Критерії виключення*: гіперчутливість до досліджуваних препаратів; клінічні форми туберкульозу легень без деструкції; казеозна пневмонія; міліарний туберкульоз; поєднання з туберкульозом оболонки і речовини головного мозку; вагітність; вік 17 років і молодший; хворі із серйозною аритмією, через яку мали потребу в прийомі відповідних препаратів; подовження інтервалу QT>450 мс; захворювання сухожилів та зв'язок.

Хворих було розподілено на дві групи, однакові за статтю, віком, клінічною формою ТБ, резистентністю МБТ, ВІЛ-статусом, хронічним гепатитом.

У I (основній) групі, яку склали 100 хворих, було призначено стандартний режим антимікобактеріальної терапії (АМБТ) згідно з ТМЧ до ПТП I ряду з включенням геміфлоксацину («Гемікс», Mili Healthcare, Велика Британія) в таблетках (1 таблетка 320 мг) per os 320 мг (м<sup>2</sup>>70 кг) чи 640 мг (м<sup>2</sup>>70 кг) 1 раз щоденно протягом 2-8 місяців (початкова фаза). У фазі продовження АМБТ включали Q (Gfx, Lfx, Ofx) згідно з ТМЧ до ПТБ II ряду.

У II (порівняльній) групі, яку склали 100 хворих, було призначено стандартний режим АМБТ згідно з ТМЧ до ПТП I ряду з включенням:

а) гатифлоксацину (Gfx підгрупа з 32 осіб) в таблетках (400 мг) per os по 400 мг з масою тіла ≤70 кг і по 800 мг з масою тіла >70 кг 1 раз щоденно;

б) левофлоксацину (Lfx підгрупа з 34 осіб) в таблетках (по 250 мг і 500 мг) per os по 500 мг з масою тіла ≤50 кг і по 750-1000 мг з масою тіла >50 кг 1 раз щоденно;

в) офлоксацину (Ofx підгрупа з 34 осіб) в таблетках (200 мг, 300 мг і 400 мг) per os по 800 мг з масою тіла ≤70 кг і по 800-1000 мг з масою тіла >70 кг 1 раз щоденно.

Тривалентна АМБТ становила від 2-3 міс (при моно-, полірезистентному туберкульозі) до 6-8 міс (при МРТБ). Після отримання результатів ТМЧ до ПТП II ряду проводилася відповідна корекція АМБТ з включенням Q (Gfx, Lfx, Ofx).

ВІЛ-інфіковані, які хворі на ХРТБ і МРТБ (РРТБ), лікувалися за тими ж принципами, що й ВІЛ-негативні особи, за винятком протипоказання до застосування тіоацетазону. У разі отримання хворим на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ антиретровірусних препаратів (АРВП) 2 лінії (інгібітори протеїнази) замість рифампіцину призначався рифабутин, або вони не призначалися.

Антиретровірусна терапія (АРТ) призначалася ВІЛ-інфікованим на ХРТБ, МРТБ (РРТБ) незалежно від кількості в крові СД4-лімфоцитів, причому розпочинали її після досягнення задовільної переносимості ефективної АМБТ.

У кожного хворого обох груп відмічалися симптоми інтоксикації, рентгенологічно – вогнищево-інфільтративні та деструктивні зміни.

**Оцінка результатів лікування.** Оцінку результатів лікування проводили по завершенню початкової фази АМБТ на підставі комплексного вивчення клініко-рентге-

нологічних та мікробіологічних показників за наступними критеріями: частота та терміни визначення змін клініко-лабораторних показників деструктивного туберкульозу легень (зникнення інтоксикаційного та локального бронхо-легеневого синдромів; припинення бактеріовиділення; регресія запальних змін – розсмоктування, ущільнення вогнища інфільтрату; регресія порожнини розпаду – рубцювання, зтоншення стінок, санація каверни) та стан без змін (бактеріовиділення продовжується) і погіршення (померло).

Наприкінці основного курсу АМБТ визначали вплив геміфлоксацину на ефективність лікування хворих шляхом проведення когортного аналізу за наступними критеріями.

**Вилікування.** Пацієнт, який повністю завершив лікування за 4 категорією і має:

– як мінімум 5 послідовних негативних результатів культурального дослідження мокротиння, які виконані з інтервалом не менше 30 днів протягом останніх 12 місяців лікування;

– тільки одне культуральне дослідження буде позитивним протягом цього періоду і при цьому відсутні клінічні ознаки прогресування захворювання, пацієнт може вважатися вилікованим за умови, якщо від моменту цього культурального дослідження буде, як мінімум три послідовних негативних результати цих досліджень, взятих з інтервалом не менше 30 днів.

**Лікування завершено.** Пацієнт, який завершив курс лікування за 4 кат., проте не відповідає критерію «Вилікований» через відсутність результатів бактеріологічного дослідження (наприклад, проведено менше 5 культуральних досліджень протягом останніх 12 місяців лікування).

**Невдача лікування.** Невдачу лікування реєструють:

– якщо у хворого визначають 2 або більше позитивних культуральних досліджень із 5, які виконані протягом останніх 12 місяців лікування;

– якщо результат 1 із 3 останніх культуральних досліджень є позитивним.

**Помер.** Хворий 4 категорії, який помер від будь-якої причини протягом курсу лікування випадку ХРТБ, МРТБ, РРТБ. Окремо відзначають:

– від ТБ, хворі у яких основна причина смерті туберкульоз;

– від інших причин.

**Лікування перерване.** Хворий, який перервав лікування на 2 місяці підряд або більше за будь-яких причин.

**Вибув.** Хворий, який переведений до іншої адміністративної території і результати його лікування невідомі.

Переносимість АМБТ, зокрема із включенням геміфлоксацину, оцінювали протягом усього періоду дослідження на підставі скарг хворого, даних їх об'єктивного і променевого обстеження та відхилень показників загального аналізу крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, гемоглобіну), загального аналізу сечі (протеїнурія, циліндрурія) і біохімічного аналізу крові (підвищення рівня загального білірубину, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ)).

Статистичну обробку проводили за допомогою пакетів «Microsoft Office Excel 2007» та «StatSoft/Statistica8.0» з використанням загальноприйнятих методів описової (медіана та довірчі інтервали) та порівняльної статистики ( $\chi^2$ ). Достовірними вважали різницю при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ .

**Результати та обговорення.**

Клінічно показано, що фторхінолони останнього (IV) покоління (геміфлоксацин, гатіфлоксацин) і в меншій мірі III покоління (левофлоксацин) мають перевагу перед офлоксацином при їх застосуванні протягом початкової фази АМБТ у хворих на деструктивний легенеий туберкульоз з моно-, полі- і мультирезистентністю згідно з даними ТМЧ до ПТП I ряду (табл. 1).

У табл. 1 наведені порівняльні результати лікування у обстежених хворих наприкінці початкової фази АМБТ. Аналізуючи результати слід відзначити високий клінічний ефект геміфлоксацину у порівнянні з аналогічними по-

Таблиця 1.

**Порівняльні результати лікування у спостережуваних хворих в кінці початкової (інтенсивної) фази антимікобактеріальної терапії (абсолютні та відносні частоти, 95% довірчий інтервал)**

Показник на кінець початкової (інтенсивної) фази АМБТ <sup>1</sup>	Група і кількість хворих									
	I (n=100)		II (n=100)							
	Gmx <sup>2</sup>		Gfx <sup>2</sup> (n=32)		Lfx <sup>2</sup> (n=34)		Ofx <sup>2</sup> (n=34)		Разом (n=100)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Частота зникнення інтоксикаційного синдрому та інших проявів	92	92,0*###	29	91,0##	30	88,0#	21	62,0	80	80,0
	(85,62; 98,38)		(77,5; 100,0)		(73,67; 100,0)		(42,07; 81,93)		(71,07; 88,93)	
Частота припинення бактеріовиділення	82	82,0*###	26	81##	26	76,0#	17	50,0	69	69,0
	(73,38; 90,62)		(63,67; 98,33)		(58,11; 93,89)		(29,56; 70,44)		(58,83; 79,17)	
Частота регресії патологічних рентгенологічних тінеутворень в легенях	82	82,0*###	26	81##	26	76,0#	17	50,0	69	69,0
	(73,38; 90,62)		(63,67; 98,33)		(58,11; 93,89)		(29,56; 70,44)		(58,83; 79,17)	
Частота неприпинення бактеріовиділення	18	18,0*###	6	19,0##	8	24,0#	17	50,0	31	31,0
	(9,38; 26,62)		(1,67; 36,33)		(6,11; 41,89)		(29,56; 70,44)		(20,83; 41,17)	

**Примітка:** Різниця відносно II групи достовірна ( $p < 0,05$ )\*, ( $p < 0,01$ )\*\*, ( $p < 0,001$ \*\*\*).

Різниця відносно II OfI підгрупи достовірна ( $p < 0,05$ )#, ( $p < 0,01$ )##, ( $p < 0,001$ )###.

1. АМБТ – антимікобактеріальна терапія; 2. Gmx – геміфлоксацин, Gfx – гатіфлоксацин, Lfx – левофлоксацин, Ofx – офлоксацин

казниками при призначенні інших фторхінолонів, в тому числі офлоксацину. Показники підгрупи гатіфлоксацину і підгрупи левофлоксацину мали суттєву перевагу лише у порівнянні з підгрупою офлоксацину. Отже, основною причиною низької ефективності в підгрупі офлоксацину було те, що у 8 (24%) із 34 хворих названої підгрупи була виявлена резистентність до офлоксацину за даними ТМЧ до ПТП II ряду, в тому числі померло 6 ще під час початкової фази АМБТ.

Під час застосування геміфлоксацину в початковій фазі лікування деструктивного туберкульозу легень (ДТЛ) із моно- полі- і мультирезистентними мікобактер-

іями відзначалися побічні ефекти (реакції) з частотою не більше, ніж ті, що виникають до протитуберкульозних препаратів I і II ряду та резервних, в тому числі з включенням фторхінолонових препаратів гатіфлоксацину, левофлоксацину і офлоксацину.

Показники аспаратамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) вдалося нормалізувати після тимчасового припинення прийому Z і Et у 2 із 4 випадків (I група хворих) і у 3 із 6 випадків (II група) підвищення вмісту в крові печінкових АСТ і АЛТ. Лише у 2 хворих I групи і 2 хворих II групи було констатовано неусувний побічний ефект у вигляді стійкого підвищення вмісту в крові печінкових АСТ і АЛТ, оскільки не вдалося запобігти рецидивуючому загостренню хронічного гепатиту. У цих хворих після відміни прийому зазначених препаратів не поновлювався. Ще у одного хворого II групи розвинувся неусувний неврит слухового нерва, незважаючи на відміну аміноглікозидного препарату.

На рис. 1 та табл. 2 наведені порівняльні результати лікування у обстежених хворих наприкінці основного курсу АМБТ, яка тривала 6-18 місяців при моно- і полірезистентності і до 24 місяців при мульти- та розширеній резистентності. Як свідчать отримані дані, на кінець основного курсу АМБТ вилікування хворих на ХРТБ, МРТБ, РРТБ, режим АМБТ яких включав гемі-

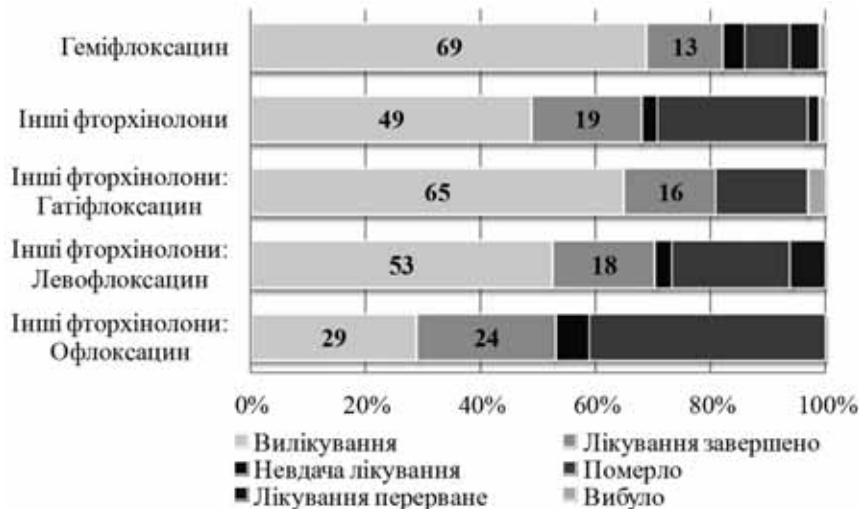


Рис 1. Порівняльні результати лікування спостережуваних хворих в кінці основного курсу антимікобактеріальної терапії за показниками когортного аналізу

Таблиця 2.

**Порівняльні результати лікування спостережуваних хворих в кінці основного курсу антимікобактеріальної терапії за показниками когортного аналізу (абсолютні та відносні частоти, 95% довірчий інтервал)**

Результати лікування на кінець ОК АМБТ <sup>1</sup>	Група, підгрупа і кількість хворих									
	I (n=100)		II (n=100)							
	Gmx(Q) <sup>2</sup>		Gfx <sup>2</sup> (n=32)		Lfx <sup>2</sup> (n=34)		Ofx <sup>2</sup> (n=34)		Разом (n=100)	
	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%
Ефективне лікування	82	82,0* <sub>###</sub>	26	81,0##	24	71,0	18	53,0	68	68,0
	(73,38; 90,62)		(63,67; 98,33)		(52,18; 89,82)		(32,59; 73,41)		(57,75; 78,25)	
Вилікування	69	69,0** <sub>###</sub>	21	65,0#	18	53,0#	10	29,0	49	49,0
	(64,3; 83,7)		(44,62; 85,38)		(32,59; 73,41)		(10,18; 47,82)		(38,09; 59,91)	
Лікування завершено	13	13,0	5	16,0	6	18,0	8	24,0	19	19,0
	(1,62; 14,38)		(0,00; 32,4)		(1,6; 34,4)		(6,11; 41,89)		(10,22; 27,78)	
Невдача лікування	4	4,0	0	0	1	3,0	2	6,0	3	3,0
	(0,00; 8,88)		-		(0,00; 11,94)		(0,00; 17,28)		(0,00; 7,38)	
Померло	8	8,0*** <sub>###,●</sub>	5	16,0#	7	21,0	14	41,0	26	26,0
	(1,62; 14,38)		(0,00; 32,4)		(3,8; 38,2)		(20,85; 61,15)		(16,3; 35,7)	
Лікування перерване	5	5,0	0	0	2	6	0	0	2	2,0
	(0,00; 8,88)		-		(0,00; 17,28)		-		(0,00; 5,77)	
Вибуло	1	1,0	1	3	0	0	0	0	1	1,0
	(0,00; 3,97)		(0,00; 12,34)		-		-		(0,00; 3,97)	

Примітка: 1. ОК АМБТ – основний курс антимікобактеріальної терапії.

2. Gmx – геміфлоксацин, початкова фаза АМБТ, Q – фторхінолоновий препарат (Gfx, Lfx, Ofx), фаза закріплення АМБТ; Gfx – гатіфлоксацин, Lfx – левофлоксацин, Ofx – офлоксацин.

Різниця відносно II групи достовірна (p<0,05)\*, (p<0,01)\*\*, (p<0,001)\*\*\*

Різниця відносно II OfI підгрупи достовірна (p<0,05)#, (p<0,01)##, (p<0,001)###

Різниця відносно II Lfx підгрупи достовірна (p<0,05)%

флоксацин, було зафіксовано на 25% частіше порівняно з групою хворих, які отримували інші фторхінолони. Зазначена закономірність щодо підвищення рівня вилікування хворих на ХРТБ, МРТБ і РРТБ спостерігається в підгрупі гатіфлоксацину у порівнянні з підгрупою офлоксацину (65% проти 29,  $p < 0,05$ ). Застосування в режимах АМБТ левофлоксацину сприяє тенденції до підвищення частоти вилікування порівняно з офлоксацином (53% проти 29%,  $p > 0,05$ ).

Тривалість основного курсу АМБТ в середньому становила  $18,0 \pm 0,4$  міс при застосуванні геміфлоксацину та  $19,0 \pm 0,3$  міс – без його застосування.

Таким чином, результати застосування геміфлоксацину, як препарату з антимікобактеріальною активністю в клініці ХРТБ, МРТБ і РРТБ, свідчать про його виражений терапевтичний вплив на перебіг захворювання, що дозволяє розглядати його як конкурентний препарат фторхінолонів останнього (IV) покоління в лікуванні моно-, полі- та мультирезистентного туберкульозу.

#### Висновки

1. Відсутність даних про резистентність мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів II ряду при виявленні мультирезистентності, ставить під сумнів ефективність стандартних режимів антимікобактеріальної терапії в разі їх застосування під час початкової фази, адже отримані через 2,5-3 міс і пізніше результати ТМЧ до протитуберкульозних препаратів II ряду засвідчують, що у 31,2% хворих з МРТБ виявляється туберкульоз з розширеною резистентністю.

2. Геміфлоксацин і гатіфлоксацин у режимах початкової фази антимікобактеріальної терапії деструктивного легеневого туберкульозу з моно-, полі- та мультирезистентністю на її завершенні підвищують частоту зникнення інтоксикаційного синдрому і клінічних ознак локального туберкульозу відповідно на 30% і 29%, частоту припинення мікобактеріовиділення і частоту регресії рентгенологічних патологічних ознак – на 32% і 31%, а по завершенні основного курсу АМБТ ефективно лікування досягається у 82% і 81% проти 53% підгрупи порівняння, режими АМБТ яких в початковій фазі включають офлоксацин. Таким чином, геміфлоксацин рекомендовано використовувати у режимах лікування хіміорезистентного, мультирезистентного туберкульозу, в тому числі туберкульозу з розширеною резистентністю у дозуванні 320 мг при масі тіла  $< 70$  кг і 640 мг при масі тіла  $> 70$  кг одноразово per os на добу протягом початкової фази антимікобактеріальної терапії.

4. Через відсутність ін'єкційних форм геміфлоксацину рекомендується утриматися від його призначення у пероральній формі в гострий період таких клінічних форм туберкульозу, як: казеозна пневмонія; міліарний туберкульоз з багатоорганим ураженням і високою лихоманкою; туберкульозний менінгоенцефаліт; абдомінальний туберкульоз з діарейним синдромом. При названих станах в гострий період хвороби показана АМБТ у вигляді ін'єкцій.

Рецензент: д.мед.н., професор Петренко В.І.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Лист ЕМЕА на сайті [http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Factive/Withdrawal\\_letter.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Factive/Withdrawal_letter.pdf)
2. Панасюк А.В., Радыш А.В. Антимікобактеріальна активність геміфлоксацина і його аналогів *in vitro* // *Вестник Академії наук Молдови. Медицина*. – 2011. – №4 (32). – С.132.
3. Радыш Г.В. Ефективність застосування геміфлоксацину в лікуванні хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень / *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. – 2012. – с. 27-34.
4. Радыш Г.В., Шульжик І.І., Петренко В.І. Антимікобактеріальна активність фторхінолону геміфлоксацину *in vitro* та *in vivo* // *Український науково-медичний молодіжний журнал. Спеціальний випуск №1*. – 2012. – с. 135.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. *Туберкульоз*. – МОЗ. – 2014. – 176 с.
6. Caminero J.A., Matteelli A., Lange C. Treatment of TB, In: Lange C, Migliori GB, eds. *Tuberculosis*. // *Eur Respir Monogr*. – 2012. – №58. – p. 154–166.
7. Caminero J.A., Matteelli A., Loddenkemper R. *Tuberculosis: are we making it incurable?* // *Eur Respir J*. – 2013. – №42. – p. 5–8.
8. Caminero J.A., Sotgiu G., Zumla A., et al. *Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis* // *Lancet Infect Dis*. – 2010. – №10. – p.621–629.
9. Caminero J.A. *A tuberculosis guide for specialist physicians*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. – 2004. –130 p.
10. Caminero J.A. *Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies* // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2006. – №10. – p.829–837.
11. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, et al. *Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes* // *Eur Respir J*. – 2013. – №42. – p.156–168.
12. Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, et al. *WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update* // *Eur Respir J*. – 2011. – №38. – p.516–528.
13. Hong Ch.Y. *Discovery of gemifloxacin (Factive, LB20304a): a quinolone of a new generation* // *Farmaco*. – 2001. – №56. – P.41-44.
14. Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH, et al. *Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis* // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2006. – №10. – p. 605–612.
15. Lai Ch.Ch., Tan Ch.K., Huang Y.T. et al. *Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis during a Trend of Decreasing Drug Resistance from 2000 through 2006 at a Medical Center in Taiwan* // *Drug Resistance and Mycobacterium tuberculosis*. – 2008. – №47. – P.e57-e63.
16. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010* // *Lancet*. – 2012. – №380. – p. 2224–2260.
17. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. *Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis* // *Lancet Infect Dis*. – 2009. – №9. – p.153–161.
18. Ruiz-Serrano M.J., Alcalá L., Martínez L. et al. *In Vitro Activities of Six Fluoroquinolones against 250 Clinical Isolates of Mycobacterium tuberculosis Susceptible or Resistant to First-Line Antituberculosis Drugs* // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2000. – Vol.44. – №9. – P.2567-2568.
19. Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, et al. *A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis* // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2008. – №12. – p.128–138.
20. World Health Organization. *Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision* // Geneva, Switzerland. – 2013. – p. 47.
21. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2013* // Geneva, Switzerland. – 2013. –306 p.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ГЕМИФЛОКСАЦИНА У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МОНО-, ПОЛИ- И МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ**

*А.В. Радыш*

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина*

**Цель исследования** – исследовать эффективность и переносимость гемифлоксацина в сравнении с офлоксацином, левофлоксацином и гатифлоксацином в течение основного курса антимикобактериальной терапии химиорезистентного туберкулеза легких.

**Объект и методы исследования.** В открытом, проспективном, рандомизированном исследовании обследовано 200 больных химиорезистентным деструктивным туберкулезом легких, которые были распределены на 2 группы, не отличающиеся по профилю резистентности. В режим лечения I группы был включен гемифлоксацин, II – другие фторхинолоны.

**Результаты.** Эффективность использования гемифлоксацина в режиме лечения больных химиорезистентным деструктивным туберкулезом легких не отличалась от эффективности использования других фторхинолонов III-IV поколения (гатифлоксацин, левофлоксацин) и была достоверно лучше по сравнению с офлоксацином. По завершению основного курса излечение больных ХРТБ, МЛУ-ТБ, РРТБ, режим АМБТ которых включал гемифлоксацин, было зафиксировано на 25% чаще в сравнении с группой больных, которые получали другие фторхинолоны. Вместе с тем был зарегистрирован одинаковый уровень побочных реакций при использовании этих препаратов.

**Выводы.** Гемифлоксацин является эффективным и безопасным в сравнении с другими фторхинолонами, что позволяет рассматривать его как препарат выбора из группы фторхинолонов для лечения химиорезистентного туберкулеза легких, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью.

**Ключевые слова:** химиорезистентный туберкулез, гемифлоксацин, фторхинолоны, антимикобактериальная терапия.

**EFFICACY OF ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT INCLUDING GEMIFLOXACIN IN PATIENTS WITH MONO-, POLY- AND MULTIDRUG RESISTANT DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS**

*G.V. Radysh*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Objective** – to evaluate gemifloxacin efficiency and tolerance in comparison to the ofloxacin, levofloxacin and gatifloxacin during the intensive phase of the antituberculosis therapy for drug resistant cases.

**Materials and methods.** 200 drug resistant TB patients were examined in the open, prospective, randomized research, being divided into 2 groups with similar drug resistance profile. The 1<sup>st</sup> group received gemifloxacin, the 2<sup>nd</sup> – other fluoroquinolones.

**Results.** Gemifloxacin efficiency in the treatment regimen for drug resistant TB patients did not differ from the efficiency of the use of other fluoroquinolones of the 3<sup>rd</sup>-4<sup>th</sup> generation and was significantly higher in comparison to ofloxacin. By the end of the treatment gemifloxacin-included regimen resulted in increased by 25% of the «cured» cases in comparison to other fluoroquinolones. At the same time the identical level of side effects was registered in the course of treatment with mentioned drugs.

**Conclusions.** Gemifloxacin is effective and safe at treatment of tuberculosis in comparison to other fluoroquinolones, that allows considering it as the drug of choice among fluoroquinolones for treatment of drug resistant TB, including multidrug-resistant TB.

**Key words:** drug-resistant tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, gemifloxacin, fluoroquinolones, antituberculosis treatment.