



С.О. Черенко¹, Г.М. Роєнко², М.В. Погребна¹,
Ю.О. Сенько¹, Н.А. Марченко³

¹ ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

² Луганський обласний протитуберкульозний диспансер

³ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Застосування моксифлоксацину для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Мета роботи — вивчення ефективності удосконаленого режиму хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину замість етамбутолу в процесі лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Матеріали та методи. Контрольоване рандомізоване проспективне дослідження включало 60 хворих із легеневою формою ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ з позитивним мазком мокротиння та новими випадками туберкульозу. За методом випадкових чисел хворих розподілено на групи порівняння по 30 осіб. Хворим із основної групи призначали удосконалений режим хіміотерапії, за яким у інтенсивну фазу вводили моксифлоксацин — 2HRZMfx 4HR; хворих із групи порівняння лікували за стандартним 5-компонентним режимом хіміотерапії для 1-ї категорії — 2HRSEZ 1HREZ 5HRE.

Хворі не відрізнялися за формою недуги і ступенем імунodefіциту: у них з однаковою частотою виявляли деструктивний процес (відповідно у 46,7 та 50,0 % хворих), однак переважала інфільтративна форма (відповідно у 60,0 і 53,3 %). У решти пацієнтів була дисемінована форма туберкульозу ($p > 0,05$). У всіх був виразний імунodefіцит з кількістю CD4-лімфоцитів < 200 клітин/мкл. У 25 хворих із основної і у 28 з контрольної групи виявлено вірусний гепатит В і/або С ($p > 0,05$).

Результати та обговорення. Внаслідок застосування удосконаленого режиму хіміотерапії на основі моксифлоксацину ефективність лікування після завершення інтенсивної фази хіміотерапії виявилася вірогідно вищою за частотою припинення бактеріовиділення — 80,0 порівняно з 50,0 % ($p < 0,05$), зникненням клінічних симптомів і розсмоктуванням інфільтративних змін у легенях — 86,7 порівняно з 56,7 % ($p < 0,05$), ніж у разі стандартного лікування за 1-ю клінічною категорією. Частота побічних реакцій від протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів була вірогідно нижчою — 26,7 порівняно з 50,0 % ($p < 0,05$). Частота побічних реакцій знизилася за рахунок прийому меншої кількості препаратів (не призначали стрептоміцину) та зменшення тривалості інтенсивної фази від 3 до 2 міс, коли застосовують найбільш гепатотоксичний препарат при супутньому вірусному гепатиті, тобто піразинамід, а також за рахунок меншої кількості протитуберкульозних препаратів у підтримувальну фазу — від 3 до 2 препаратів. Антиретровірусну терапію (АРТ) призначили 28 (93,3 %) хворим з основної групи порівняно з 19 (63,3 %) з контрольної ($p < 0,05$) через високу ефективність лікування туберкульозу. Після призначення АРТ у більшості пацієнтів із контрольної групи (у 52,6 %) погіршився перебіг туберкульозу, що виявлялося поглибленням клінічних симптомів, інфільтративних та вогнищевих змін у легенях. Із них 2 (10,5 %) пацієнти померли від генералізованого туберкульозу на тлі загострення вірусного гепатиту С. У хворих, яких лікували за удосконаленим режимом хіміотерапії, синдром відновлення імунної системи (СВІС) виник у вірогідно меншій кількості випадків — у 21,4 %. Його вияви не були такими тяжкими, як у пацієнтів із контрольної групи, і маніфестували тільки поглибленням клінічних симптомів та інфільтративних і вогнищевих змін у легенях, загостренням перебігу вірусного гепатиту у 3 хворих. Жоден пацієнт не помер від СВІС.

Висновки. Введення моксифлоксацину замість етамбутолу в режим хіміотерапії для 1-ї категорії хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із виразним імунodefіцитом дає змогу досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії на 37,5 %, зниження частоти побічних реакцій на 46,6 % від поєднання протитуберкульозної та АРТ, призначити

АРТ більшій кількості пацієнтів з виразним імунodefіцитом після завершення інтенсивної та зменшити частоту й тяжкість виявів СВІС.

Ключові слова

Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, лікування, антиретровірусна терапія, моксифлоксацин, синдром відновлення імунної системи.

Поширення епідемії ВІЛ-інфекції вплинуло на перебіг епідемії туберкульозу. На тлі стабілізації та поліпшення епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу через збільшення кількості людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом, спостерігається щорічне зростання захворюваності на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Від 2000 року показник захворюваності на ко-інфекцію збільшився у 45,9 разу і становив 10,4 на 100 тис. населення у 2012 р. За даними ВООЗ, у країнах із високим тягарем туберкульозу та ВІЛ-інфекції, до яких також належить Україна, питома вага ко-інфекції серед нових випадків туберкульозу становить 15 % і більше [7]. В Україні туберкульоз є основною причиною смерті ВІЛ-інфікованих через несвоєчасне діагностування хвороби та низьку ефективність лікування внаслідок імунodefіциту. Ефективність терапії цих хворих може підвищити тільки антиретровірусна терапія (АРТ), яку слід призначати протягом інтенсивної фази протитуберкульозної терапії або зразу ж після її завершення [1, 4]. Одночасне призначення антиретровірусної і протитуберкульозної терапії хворим з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ ускладнюється трьома проблемами. Перша — взаємодія між рифампіцином та нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази й інгібіторами протеаз за рахунок активізації системи цитохрому-450, що призводить до зниження ефективності АРТ та збільшення кількості побічних реакцій від поєднаної терапії [6]. Друга — конча потреба в призначенні великої кількості таблеток протягом тривалого часу, що сприяє перериванню лікування за рахунок сумарної побічних реакцій від протитуберкульозної та антиретровірусної терапії й зниженню прихильності до лікування з боку хворих [15]. Третя — розвиток синдрому відновлення імунної системи (СВІС) у перших 2–8 тиж від моменту призначення АРТ, що ускладнює лікування хворих, є причиною погіршення перебігу туберкульозу та розвитку інших опортуністичних захворювань, які в деяких випадках (загострення вірусного гепатиту) призводять до відміни гепатотоксичних протитуберкульозних препаратів або смерті пацієнтів унаслідок прогресування туберкульозного процесу [10]. Тяжкість СВІС залежить від виразності імунodefі-

циту (що гірше стан імунітету, то тяжчі вияви цього синдрому) та ефективності протитуберкульозної терапії на момент призначення АРТ. Якщо лікування туберкульозу ефективно, то вияви СВІС нетяжкі. Коли ж ефективність лікування туберкульозу не досить висока (зберігаються симптоми хвороби, бактеріовиділення, поширений процес у легенях), зазвичай СВІС має тяжчий перебіг і може призвести до смерті внаслідок прогресування туберкульозу або інших опортуністичних процесів [8]. Проте на сьогодні є достатня доказова база стосовно доцільності призначення АРТ хворим із тяжкими формами туберкульозу і виразним імунodefіцитом, оскільки виживаність пацієнтів більша за летальність від туберкульозу [12]. Для уникнення цих ускладнень належить зменшити тривалість періоду одночасного прийому протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів у інтенсивному режимі. Відтермінування призначення АРТ хворим на туберкульоз є поганою альтернативою, що знижує ефективність лікування туберкульозу та сприяє поглибленню імунodefіциту, приєднанню інших опортуністичних захворювань або прогресуванню туберкульозу, що призводить до смерті. Ліпшим варіантом є інтенсифікація протитуберкульозної хіміотерапії та зменшення її тривалості для підвищення ефективності й безпечного приєднання АРВ. Ефективність антимікобактеріальної терапії залежить від здатності протитуберкульозних препаратів створювати бактерицидні концентрації у крові та вогнищі ураження. Відомо, що на мікобактерії туберкульозу (МБТ), які активно розмножуються, бактерицидно впливають ізоніазид і рифампіцин, бактериостатично — стрептоміцин і етамбутол [3]. На персистуючі внутрішньоклітинно розташовані МБТ бактерицидно впливає піразинамід. Нещодавно встановлено бактерицидну протитуберкульозну дію моксифлоксацину на МБТ, що активно розмножуються та персистують [14]. Стандартні режими хіміотерапії для лікування хворих на туберкульоз, зокрема з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ, включають три бактерицидні препарати — ізоніазид, рифампіцин, піразинамід. За даними рандомізованих контрольованих досліджень, серед нових протитуберкульозних препаратів фторхінолони є най-

перспективнішими для посилення режиму хіміотерапії [11]. Нові клінічні та експериментальні дані демонструють, що моксифлоксацин може скоротити загальну тривалість лікування хворих на туберкульоз, підвищити ефективність терапії [9, 13]. На «тваринних» моделях доведено вищу ефективність режимів хіміотерапії з уведенням моксифлоксацину порівняно зі стандартним режимом [2]. Триває II фаза клінічних випробувань щодо скорочення терміну основного курсу хіміотерапії за рахунок уведення в режим лікування четвертого бактерицидного протитуберкульозного препарату — моксифлоксацину або гатифлоксацину — замість етамбутолу [5]. Потрібно отримати віддалені наслідки щодо частоти загострень та рецидивів туберкульозу після завершення основного курсу хіміотерапії. Слід зазначити, що всі клінічні дослідження щодо скорочення основного курсу хіміотерапії стосуються переважно ВІЛ-негативних пацієнтів. У ВІЛ-інфікованих такі дослідження не проводили. Для підвищення ефективності лікування ми удосконалили схему протитуберкульозної хіміотерапії ВІЛ-інфікованих хворих із новими випадками поширених форм легеневого і поза-легеневого туберкульозу для більш раннього та безпечного призначення АРТ.

Мета дослідження — вивчення ефективності удосконаленого режиму хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину замість етамбутолу для лікування хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Матеріали та методи

Ефективність удосконаленого режиму хіміотерапії вивчали у контрольованому рандомізованому проспективному дослідженні, в якому взяли участь 60 хворих із легеневою формою ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ з позитивним мазком мокротиння та з новими випадками туберкульозу. Рандомізовано за методом випадкових чисел хворих розподілили на групи порівняння по 30 осіб. Хворим основної групи призначали удосконалений режим хіміотерапії, за яким вводили в інтенсивну фазу моксифлоксацин — 2HRZMfx 4HR, хворим із групи порівняння — стандартний 5-компонентний режим хіміотерапії для 1-ї категорії — 2HRSEZ 1HREZ 5HRE.

Хворі в групах порівняння не відрізнялися за статтю. В усіх групах значно переважали чоловіки — відповідно 70,0 і 63,3 % ($p > 0,05$). Середній вік пацієнтів становив відповідно ($32,4 \pm 2,3$) і ($33,6 \pm 1,5$) року ($p > 0,05$), переважали особи молодого віку — від 18 до 40 років. За характером туберкульозного процесу також не було міжгрупової різниці — з однаковою частотою

визначали деструктивний процес (відповідно у 46,7 та 50,0 %), однаково переважала інфільтративна форма (відповідно у 60,0 і 53,3 % хворих), у решти пацієнтів була дисемінована форма туберкульозу ($p > 0,05$). В усіх хворих спостерігався виразний імунодефіцит із кількістю CD4-лімфоцитів < 200 клітин/мкл. У 25 пацієнтів основної і у 28 контрольної груп виявлено вірусний гепатит В і/або С.

Усі результати представляли у вигляді кількості обстежених у групі (n), середньоарифметичного значення (M), помилки середньоарифметичного значення (m). Для оцінки статистично значущої різниці між середніми значеннями показників у вибірках використовували критерій Уїлкоксона—Манна—Уїтні. За рівень вірогідності приймали значення показника вірогідності різниці між групами (p), рівні/менші 0,05.

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Результати та обговорення

Ефективність і переносність лікування за основними показниками наведено у табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1, унаслідок застосування удосконаленого режиму хіміотерапії на основі моксифлоксацину ефективність лікування виявилася вірогідно вищою за частотою припинення бактеріовиділення, зникнення клінічних симптомів, розсмоктування інфільтративних змін у легенях, ніж у разі стандартного лікування за 1-ю клінічною категорією. Частота побічних реакцій від протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів була вірогідно нижчою ($p < 0,05$). Це відбулося за рахунок прийому меншої кількості препаратів (не призначали стрептоміцину) та зменшення тривалості інтенсивної фази від 3 до 2 міс, коли застосовують найбільш гепатотоксичний препарат у разі супутнього вірусного гепатиту — піразинамід, а також меншої кількості протитуберкульозних препаратів у підтримувальну фазу — від 3 до 2. Негативні наслідки лікування (збільшення) спостерігалися у значно меншій кількості хворих у разі застосування удосконаленого режиму. Так, у 30 % хворих контрольної групи поглибилися інфільтративні зміни в легенях протягом інтенсивної фази, на відміну від 3,3 % хворих основної ($p < 0,05$).

АРТ у обох групах хворих призначали протягом основного курсу хіміотерапії залежно від ступеня імунодефіциту та наслідків лікування туберкульозу. Протягом основного курсу хіміотерапії АРТ було призначено 28 (93,3 %) хворим з основної групи (2 пацієнти відмовилися від АРТ). У контрольній групі АРТ призначили лише 19 (63,3 %) хворим через недостатню ефектив-

Таблиця 1. Ефективність та переносність лікування хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ після 2 міс інтенсивної фази

Показник ефективності лікування, переносність ХТ	Група				
	Основна (n = 30)		Контрольна (n = 30)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Частота припинення бактеріовиділення	24	80,0*	15	50,0	
Інфільтративні зміни у легенях	Зникнення	26	86,7*	17	56,7
	Зменшення	1	3,3	3	10,0
	Збільшення	1	3,3*	9	30,0
	Без змін	2	6,7	1	3,3
Клініко-лабораторні симптоми хвороби	Зникнення	26	86,7*	17	56,7
	Зменшення	3	10,0	3	10,0
	Збільшення	1	3,3*	9	30,0
	Без змін	0	0	1	3,3
Побічні реакції від протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів	8	26,7*	15	50,0	

Примітка. *Міжгрупове значення вірогідно відрізняється ($p < 0,05$). Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Вплив АРТ на перебіг туберкульозу та інших опортуністичних захворювань у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ

Перебіг туберкульозу та інших опортуністичних захворювань	Група			
	Основна (n = 28)		Контрольна (n = 19)	
	Абс.	%	Абс.	%
Без змін	17	60,7	6	31,8*
Погіршення:	6	21,4	10	52,6*
поглиблення клінічних виявів симптомів	6	21,4	10	52,6*
поглиблення інфільтративних та вогнищевих змін у легенях	6	21,4	10	52,6*
загострення опортуністичних інфекцій	0	0,0	7	36,8*
поширення туберкульозу на інші органи (позалегеневий)	0	0,0	2	10,5
Померли	0	0,0	2	10,5*

ність лікування туберкульозу, що вірогідно відрізнялося ($p < 0,05$). АРТ не застосовували, оскільки у пацієнтів продовжувалося бактеріовиділення та була недостатня позитивна рентгенологічна динаміка. Хворим з основної групи АРТ призначали переважно після завершення інтенсивної фази хіміотерапії – 24 із 28 хворих, оскільки у значної частини їх інтенсивну фазу продовжували до 4 міс через бактеріовиділення.

У табл. 2 наведено вплив АРТ на перебіг туберкульозу у хворих обох груп.

Після призначення АРТ у більшості пацієнтів із контрольної групи (52,6 %) погіршився перебіг туберкульозу, що виявлялося поглибленням клінічних виявів симптомів (підвищення температури тіла та посилення кашлю), інфільтративних та вогнищевих змін у легенях, загостренням опортуністичних інфекцій (вірусний гепатит В або/та С у 6 хворих, токсоплазмоз у 1), залученням у туберкульозний процес внутрішньогрудних та черевних лімфатичних вузлів (СВІС). Із них 2 (10,5 %) пацієнти померли від генералізо-

ваного туберкульозу та загострення вірусного гепатиту С. СВІС виник у вірогідно меншій кількості (21,4 %) хворих, яким призначали удосконалений режим хіміотерапії. Його вияви не були такими тяжкими, як у пацієнтів з контрольної групи, тобто лише у 3 хворих поглибилися клінічні симптоми та інфільтративні й вогнищеві зміни в легенях, загострився перебіг вірусного гепатиту. Жоден пацієнт не помер від СВІС. У 17 (60,7 %) хворих із основної групи не зауважено негативних явищ на тлі прийому АРТ. СВІС спостерігали від 2-го тижня АРТ до 3 міс її проведення.

Висновки

Застосування удосконаленого режиму хіміотерапії із уведенням моксифлоксацину замість етамбутолу в режим лікування для 1-ї категорії у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ із виразним імунodefіцитом дає змогу підвищити частоту припинення бактеріовиділення на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії на 37,5 %,

знизили частоту побічних реакцій на 46,6 % від поєднання протитуберкульозної та антиретровірусної терапії — за рахунок зменшення кількості протитуберкульозних препаратів у режимі інтенсивної і підтримувальної фаз хіміотерапії та ско-

рочення тривалості їх; призначити АРТ більшої кількості пацієнтів із виразним імунодефіцитом після завершення інтенсивної терапії та зменшити частоту і тяжкість виявів синдрому відновлення функції імунної системи.

Список літератури

1. Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. Клінічний протокол антиретровірусної терапії у дорослих та підлітків.— К., 2010.— С. 125.
2. Alvarez-Freites E, Carter J.L., Cynamon M.H. Activity of Moxifloxacin in the Treatment of Tuberculosis in a Murine Model // *Antimicrob. Agent. Chemother.*— 2000.— Vol. 17, N 9.— P. 40–55.
3. Boule A. et al. Out comes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy // *JAMA.*— 2008.— Vol. 6, N 5.— P. 530–539.
4. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV co-infection, 2011 // http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/TB/hiv_954_online_final.pdf.
5. Conde M.B. et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double blind and omized controlled phase II trial // *Lancet.*— 2009.— Vol. 373, N 4.— P. 1183–1189.
6. Dheda K., Lampe F.C., Johnson M.A., Lipman M.C. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 192, N 9.— P. 1673–1675.
7. Global Tuberculosis Control. WHO report 2010.— Geneva: WHO, 2010.— 411 p.
8. Harries A.D., Chimzizi R., Zachariah R. Safety, effectiveness, and outcomes of concomitant use of highly active antiretroviral therapy with drugs for tuberculosis in resource-poor settings // *Lancet.*— 2006.— Vol. 367, N 9514.— P. 944–945.
9. ISRCTN85595810 — Controlled comparison of two moxifloxacin containing treatment shorten in regimens in pulmonary tuberculosis.— Electronic resource // <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN85595810>.
10. Melillon H. et al. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interaction, toxicity and immune reconstitution inflammatory syndrome // *J. Infect. Dis.*— 2007.— Vol. 196, suppl. 1.— P. 63–75.
11. Nuermberger E., Grosset J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in treatment of Mycobacterium infection // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 2004.— Vol. 23, N 4.— P. 243–255.
12. Olalla J., Pulido F., Rubio R., Costa M.A. Paradoxical responses in a cohort of HIV-1-infected patients with mycobacterial disease // *Int. J. Inf. Dis.*— 2002.— Vol. 6, N 1.— P. 563–575.
13. Pletz M.W. et al. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 2004.— Vol. 48.— P. 780–782.
14. Rodrigues J.C. et al. In vitro activity of moxifloxacin, gatifloxacin, linezolid against Mycobacterium tuberculosis // *Int. J. Antimicrob. Agents.*— 2002.— Vol. 20, N 6.— P. 464–467.
15. Sardar P. et al. Intensive phase non-compliance to antitubercular treatment in patient with HIV-TB co-infection: a hospital-based cross-sectional study // *J. Com. Health.*— 2010.— Vol. 35, N 5.— P. 471–478.

С.А. Черенько¹, Г.Н. Роечко², М.В. Погребная¹, Ю.А. Сенько¹, Н.А. Марченко³

¹ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

²Луганский областной противотуберкулезный диспансер

³ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Применение моксифлоксацина для лечения больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ

Цель работы — изучение эффективности усовершенствованного режима химиотерапии с применением моксифлоксацина вместо этамбутола для лечения больных с новыми случаями сочетанной инфекции туберкулез/ВИЧ.

Материалы и методы. Контролируемое рандомизированное проспективное исследование включало 60 больных с легочной формой сочетанной инфекции туберкулез/ВИЧ с позитивным мазком мокроты и новыми случаями туберкулеза. Методом случайных чисел больные были разделены на группы сравнения по 30 человек. Больным основной группы назначали усовершенствованный режим химиотерапии, который включал в интенсивную фазу моксифлоксацин — 2HRZMfx 4HR, пациентам из группы сравнения — стандартный 5-компонентный режим химиотерапии для 1-й категории — 2HRSEZ 1HREZ 5HRE.

Больные в группах сравнения не отличались по форме заболевания и степени иммунодефицита: с одинаковой частотой определяли деструктивный процесс (соответственно у 46,7 и в 50,0 %), одинаково часто преобладала инфильтративная форма (соответственно у 60,0 и 53,3 % больных). У остальных пациентов была диссеминированная форма туберкулеза ($p > 0,05$). У всех диагностирован выраженный иммунодефицит с количеством CD4-лимфоцитов < 200 клеток/мкл. У 25 больных основной группы и 28 больных контрольной наблюдался вирусный гепатит В и/или С ($p > 0,05$).

Результаты и обсуждение. В результате применения усовершенствованного режима химиотерапии на основе моксифлоксацина эффективность лечения после завершения интенсивной фазы

химиотерапії оказалась достовірно вище по частоті припинення бактеріовиділення — 80,0 проти 50,0 % ($p < 0,05$), исчезновению клінічних симптомів і рясасыванию інфільтративних змін в легких — 86,7 проти 56,7 % ($p < 0,05$), чем при стандартному ліченні по 1-й клінічеської категорії. Частота виникновень побічних реакцій от протівотуберкулезних і антиретровірусних препаратів була достовірно нижче — 26,7 проти 50,0 % ($p < 0,05$). Частота побічних реакцій знизилась за счет приема меншого кількості препаратів (не назначали стрептоміцин) і зменшення продовжительності інтенсивної фази з 3 до 2 мес, когда приміняють найбільше гепатотоксический препарат при супутньому вірусному гепатиті — піразинамід, а также за счет меншого кількості протівотуберкулезних препаратів в підтримуючу фазу — з 3 до 2 препаратів. Антиретровірусну терапію (АРТ) назначали 28 (93,3 %) больним из основної групи і 19 (63,3 %) из контрольної ($p < 0,05$) из-за високої ефективності лічення туберкулеза. После назначення АРТ у більшості пацієнтів из контрольної групи (52,6 %) ухушилось течення туберкулеза, что проявлялось усугубленіем клінічеських симптомів, інфільтративних і очагових змін в легких. Из них 2 (10,5 %) пацієнта умерли от генералізованного туберкулеза і обострення вірусного гепатита С. У больних, лічившихся по усовершенствованному режиму химиотерапії, синдром восстановления імунної системи (СВІС) возник у значительно меншому кількості случаев — у 21,4 %. Его проявленія не были такими тяжельми, как у пацієнтів контрольної групи, і проявлялись только усугубленіем клінічеських симптомів, інфільтративних і очагових змін в легких, обостренням вірусного гепатита у 3 больних. Ни один пацієнт не умер от СВІС.

Выводы. Включення моксифлоксацина вместо етамбутола в режим химиотерапії для 1-й категорії больних с ко-інфекцією туберкулез/ВІЧ с вираженим імунідефіцитом дозволяє добитись підвищення частоти припинення бактеріовиділення на момент завершення інтенсивної фази химиотерапії на 37,5%, знизення частоти побічних реакцій на 46,6 % от сочетанія протівотуберкулезної і АРТ, назначить АРТ большему кількості пацієнтів с вираженим імунідефіцитом после завершення інтенсивної фази і зменшити частоту і тяжельсть проявлень СВІС.

Ключевые слова: нові случаи ко-інфекції туберкулез/ВІЧ, лічення ко-інфекції туберкулез/ВІЧ, моксифлоксацин, синдром восстановления імунної системи.

S.O. Cherenko¹, G.M. Royenko², M.V. Pogrebna¹, Yu.O. Senko¹, N.A. Marchenko³

¹SO «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Luhansk Regional Tuberculosis Dispensary, Luhansk, Ukraine

³SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

Moxifloxacin use in the treatment of new cases of tuberculosis/HIV co-infection

Objective — to study the effectiveness of treatment regimen with ethambutol to moxifloxacin change for the treatment of patients with new cases of co-infection TB / HIV.

Materials and methods. Controlled, randomized, prospective study included 60 HIV infected patients with newly diagnosed smear positive pulmonary tuberculosis. The patients were divided by random numbers into two comparison groups including 30 persons. The study group underwent the improved treatment regimen that included moxifloxacin during the initial phase — 2HRZMfx 4HR, while the comparison group received standard 5-component 1-st Category regimen — 2HRSEZ 1HREZ 5HRE.

The patients in the comparison groups did not differ in form of the disease and severity of immunosuppression — both groups had the same prevalence of destructive process (46.7 % and 50.0 % patients respectively), infiltrative form (60.0 % and 53.3 % patients respectively). The remaining patients had disseminated tuberculosis, $p > 0.05$. All patients had severe immunodeficiency with CD4 lymphocytes < 200 cells/ml. 25 patients of the study group and 28 patients in the control group had viral hepatitis B and/or C.

Results and discussion. Application of the advanced moxifloxacin-containing regimen of treatment resulted in significant improvement of treatment efficacy at the end of initial phase in comparison to the standard treatment for 1-st category: smear conversion — in 80.0 % against 50.0 % patients ($p < 0.05$), clinical improvement and resorption of infiltrative changes in the lung tissue — in 86.7 % vs. 56.7 patients ($p < 0.05$). The incidence of anti-TB and antiretroviral drugs adverse reactions was significantly lower — 26.7 % vs. 50.0 % ($p < 0.05$). Reduction in the incidence of adverse reactions was due to the administration of the smaller amount of drugs (streptomycin was excluded) and reducing the duration of the initial phase

from 3 months to 2, when the most hepatotoxic drug with concomitant viral hepatitis (pyrazinamide) is applied, and also due to the smaller number of TB drugs in the continuation phase – from 3 to 2 drugs. ART was applied in 28 (93.3 %) patients versus 19 (63.3 %) patients in the control group ($p < 0.05$) due to good treatment efficacy of tuberculosis. Following the appointment of ART most patients in the control group (52.6 %) reported worsening of tuberculosis course, that manifested with aggravation of clinical symptoms and focal infiltrative changes in the lungs. 2 of them (10.5 %) died of tuberculosis and viral hepatitis. Patients receiving advanced treatment regimen developed IRS in significantly fewer cases – in 21.4 % ($p < 0.05$), and not a single one died of it.

Conclusions. The inclusion of moxifloxacin instead of ethambutol into the 1-st category regimen of treatment for patients with TB/HIV co-infection and severe immunodeficiency allows to increase the frequency of smear conversion at the end of the initial phase of treatment on 37.5 %, reduction the incidence of adverse reactions on 46.6 % from combination of anti-TB and antiretroviral therapy, apply ART for the greater number of patients with severe immunodeficiency after initial phase and reduce the frequency and severity of immune reconstitution syndrome.

Key words: new cases of TB / HIV co-infection, co-infection TB/HIV treatment, moxifloxacin, immune reconstitution syndrome.

Контактна інформація:

Черенько Світлана Олександрівна, д. мед. н., проф., зав. відділення фтизіатрії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України»
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел. (044) 275-41-33
E-mail: cherenko@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 3 липня 2013 р.