



С.О. Черенко, Л.Я. Манів, М.В. Погребна

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

## Застосування моксифлоксацину в модифікованому стандартному режимі хіміотерапії при лікуванні хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С

**Мета роботи** — вивчення ефективності і переносності модифікованого стандартного режиму хіміотерапії за першою категорією із застосуванням моксифлоксацину замість піразинаміду при лікуванні хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С.

**Матеріали та методи.** Контрольоване рандомізоване проспективне дослідження включало 30 хворих з легеневою формою ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із позитивним мазком харкотиння з новими випадками туберкульозу із супутніми вірусними гепатитами В та/або С. Рандомізовано за методом випадкових чисел хворі були розподілені на групи порівняння по 30 осіб. У хворих основної групи застосовували модифікований режим хіміотерапії, за яким у інтенсивну фазу включали моксифлоксацин — 2HRMfxE4HR, у хворих групи порівняння — стандартний — 2HREZ4HR.

Хворі в групах порівняння не відрізнялися за формою захворювання і ступенем імунодефіциту — з однаковою частотою визначали деструктивний процес (відповідно у 46,7 та у 50,0 хворих), однаково переважала інфільтративна форма (відповідно у 60,0 і 53,3 % хворих), у решти пацієнтів була дисемінована форма туберкульозу ( $p > 0,05$ ). АРТ в інтенсивну фазу хіміотерапії отримували 17 (56,7 %) і 15 (50 %) хворих ( $p > 0,05$ ).

**Результати та обговорення.** Внаслідок застосування модифікованого режиму хіміотерапії ефективність лікування після завершення інтенсивної фази хіміотерапії виявилася вірогідно вищою за частотою припинення бактеріовиділення — 73,3 і 46,7 % ( $p < 0,05$ ), зникнення клінічних симптомів і розсмоктування інфільтративних змін у легенях — 80,0 і 50,0 % ( $p < 0,05$ ), ніж за стандартного лікування за першою клінічною категорією. Частота визначення побічних реакцій від протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів була вірогідно нижчою — 30,0 і 56,7 % ( $p < 0,05$ ), зокрема тяжких, які вимагали відміни протитуберкульозної і антиретровірусної терапії — 3,3 і 30,0 %.

**Висновки.** Включення моксифлоксацину замість піразинаміду в режим хіміотерапії для першої категорії у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С дає змогу досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії на 36,3 %, знизити частоту гепатотоксичних побічних реакцій на 47,1 % та зменшити тяжкість їхніх виявів, що забезпечує безперервне лікування.

### Ключові слова

Нові випадки ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, вірусні гепатити В і С, протитуберкульозна хіміотерапія, моксифлоксацин, гепатотоксичні побічні реакції.

Поширення епідемії ВІЛ-інфекції вплинуло на перебіг епідемії туберкульозу. На фоні

стабілізації та поліпшення епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу через збільшення кількості людей, що живуть з ВІЛ/СНІДом, спостерігається щорічне збільшення захворюваності на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Від 2000 р. вона

зросла в 45,9 разу і становила в 2013 р. 10,4 на 100 тис. населення. За даними ВООЗ, у країнах з високим тягарем туберкульозу та ВІЛ-інфекції, до яких також належить Україна, питома вага ко-інфекції серед нових випадків туберкульозу становить 15 % та більше [12]. В Україні туберкульоз є основною причиною смерті ВІЛ-інфікованих через несвоєчасне діагностування хвороби та низьку ефективність лікування внаслідок імунодефіциту.

Одним із важливих чинників неефективності хіміотерапії є побічні реакції на протитуберкульозні та антиретровірусні препарати, частота яких помітно збільшується у хворих з вірусними гепатитами В і С [2]. За даними вітчизняної та зарубіжної літератури, питання побічних реакцій гостро стоїть у всьому світі через очевидний вагомий негативний вплив на наслідки лікування хворих [13]. Більшість протитуберкульозних препаратів першого ряду мають гепатотоксичну дію (ізоніазид, рифампіцин та піразинамід), і водночас вони є найефективнішими, які забезпечують бактерицидну дію щодо МБТ. Тому вилучення цих препаратів або одного з них з режиму хіміотерапії через тяжкі гепатотоксичні реакції — велика втрата для ефективного лікування. Заміна цих препаратів на негепатотоксичний режим (етамбутол + стрептоміцин) призводить до подовження основного курсу хіміотерапії в 3 рази (до 18 міс), що негативно впливає на прихильність до лікування та в багатьох випадках не забезпечує виліковування [8].

Найбільше побічних реакцій спостерігали у ВІЛ-інфікованих від піразинаміду та рифампіцину [5, 11]. Американське торакальне товариство прийняло двомісячний режим хіміопрофілактики із введенням рифампіцину та піразинаміду для лікування латентної туберкульозної інфекції. Британське торакальне товариство запропонувало альтернативний скорочений курс лікування латентної туберкульозної інфекції — застосування комбінації ізоніазиду та рифампіцину протягом 3 міс. Досвід профілактичного лікування ВІЛ-інфікованих з носінням вірусних гепатитів В і С засвідчив велику кількість тяжких побічних гепатотоксичних реакцій (навіть з летальними наслідками) від піразинаміду [3, 7].

До гепатотоксичних реакцій схильні хворі на туберкульоз, які мають вірусні гепатити В та С, мали гепатит у анамнезі, зловживають алкоголем, та вагітні [5]. У них, згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на туберкульоз, проводять регулярний моніторинг ферментів печінки (АЛТ, білірубину) з метою своєчасної діагностики гепатотоксичних реакцій та їхньої корекції. У більшості випадків проти-

туберкульозне лікування відмінюють до нормалізації біохімічних показників, а потім поступово відновлюють. Така тактика виправдовує себе стосовно запобігання тяжким медикаментозним гепатитам, які можуть мати летальний наслідок, але є хибною щодо лікування туберкульозу, коли через перерви в терапії розвивається резистентність збудника до основних протитуберкульозних препаратів [1].

У зв'язку з цим є доцільною профілактика розвитку гепатотоксичних реакцій в осіб з високим ризиком. Можна виділити два шляхи профілактики тяжких побічних реакцій: вилучення з режиму хіміотерапії препаратів, які зумовлюють тяжкі гепатотоксичні реакції (піразинамід, рифампіцину), та застосування з профілактичною метою гепатотропних препаратів [6]. Перспективним щодо підвищення ефективності та переносності протитуберкульозної хіміотерапії є введення в режими хіміотерапії замість піразинаміду фторхінолонів III—IV генерації, які мають високу бактерицидну активність стосовно МБТ і не справляють гепатотоксичного впливу [4, 9].

**Мета роботи** — вивчення ефективності і переносності удосконаленого режиму хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину замість піразинаміду в комплексі лікування хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та/або С.

### Матеріали та методи

Ефективність удосконаленого режиму хіміотерапії вивчено в контрольованому проспективному дослідженні, в якому брали участь 60 хворих з легеневою формою ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із позитивним мазком харкотиння з новими випадками туберкульозу із супутніми вірусними гепатитами В та/або С.

Інтенсивну фазу хіміотерапії проводили із застосуванням ізоніазиду (H) по 5 мг/кг, рифампіцину (R) по 10 мг/кг, моксифлоксацину (Mfx) по 7,5 мг/кг, або піразинаміду (Z) по 20 мг/кг, або етамбутолу (E) по 15 мг/кг. Рандомізовано методом випадкових чисел хворих розподілено на групи порівняння по 30 осіб. Хворим основної групи призначали удосконалений режим хіміотерапії (в інтенсивну фазу — моксифлоксацин — 2HREMfx4HR), пацієнтам з групи — стандартний для першої категорії режим хіміотерапії (піразинамід — 2HREZ4HR).

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 хворих становив відповідно  $(32,4 \pm 2,3)$  і  $(33,6 \pm 1,5)$  року ( $p > 0,05$ ), переважали особи віком від 18 до 40 років. За характером туберку-

Таблиця 1. Функціональний стан системи печінки на початку лікування у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ та супутніми вірусними гепатитами В і/або С

Показник	Основна група		Контрольна група	
	Абс.	%	Абс.	%
Підвищення рівня АЛТ/АСТ понад 40 од.	14	45,7	15	50,0
Підвищення рівня білірубіну понад 20 ммоль/л	11	36,7	10	33,3
Підвищення рівня АЛТ/АСТ і білірубіну	12	40,0	10	33,3
Підвищення рівня лужної фосфатази (ЛФ) понад 300 од./л	13	43,3	12	40,0
Підвищення рівня $\gamma$ -ГТП понад 50 од./л	28	93,3	26	86,7
Зниження рівня альбуміну < 3,5 мг/моль	3	10,0	1	3,3
УЗД-ознаки ураження печінки	18	60,0	16	53,3

льозного процесу також не було міжгрупової різниці — з однаковою частотою визначали деструктивний процес (відповідно у 46,7 та у 50,0 %), переважала інфільтративна форма (відповідно у 60,0 і 53,3 % хворих), у решти пацієнтів була дисемінована форма туберкульозу ( $p > 0,05$ ). У 25 хворих основної і 28 контрольної груп був виразний імунodefіцит — кількість CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів < 200 клітин/мкл. АРТ в інтенсивну фазу хіміотерапії отримували 17 (56,7 %) і 15 (50 %) хворих ( $p > 0,05$ ).

Результати лікування оцінювали на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії (через 2 міс) за такими показниками: частота припинення бактеріовиділення, розсмоктування інфільтративних змін у легенях, динаміка клініко-лабораторних симптомів, частота гепатотоксичних побічних реакцій.

Усіх пацієнтів обстежено до початку та протягом інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії (раз на місяць і за показаннями в разі появи симптомів гепатотоксичних реакцій). Проводили біохімічне дослідження крові з визначенням таких показників: аланінамінотрансферази і аспаргатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), білірубіну,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ)), альбуміну. Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки проводили за допомогою апарата TOSHIBA XAR-310.

Гепатотоксичними вважали такі реакції, коли в процесі лікування рівень АЛТ збільшувався як мінімум удвічі [10]. Тяжкими побічними реакціями вважали такі, які виявлялися клінічними симптомами (нудота, блювання, втрата апетиту, слабкість, жовтяниця), підвищенням рівня АЛТ у понад 5 разів, збільшенням вмісту прямого і загального білірубіну, що вимагало відміни режиму хіміотерапії та АРТ [10].

Оцінку вірогідності різниці середньоарифметичних групових значень показників визначали за параметричними та непараметричними мето-

дами варіаційної й рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента—Фішера, U-критерію Уїлкоксона—Манна—Уїтні. За рівень вірогідності приймали  $p$  менше 0,05.

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

### Результати та обговорення

Функціональні показники системи печінки були змінені майже у половини хворих як основної, так і контрольної груп, і виявлялися певними порушеннями: підвищенням показників ферментів цитолізу (АЛТ/АСТ), загального білірубіну (прямого і непрямого), ферментів холестази (ГГТ і ЛФ), зниженням рівня альбуміну. Ультразвукові ознаки ураження печінки: гепатомегалія, зниження або підвищення ехогенності паренхіми та параметрів порталного кровоплину (табл. 1).

На початку лікування найчастіше виявляли підвищення рівня  $\gamma$ -ГТП, АЛТ. УЗД-ознаки ураження печінки були у більшості хворих. Міжгрупової різниці за частотою та ступенем ураження печінки не виявлено.

Ефективність та переносність лікування на кінець інтенсивної фази хіміотерапії наведено у табл. 2.

Отже, внаслідок застосування удосконаленого режиму хіміотерапії ефективність лікування виявилася вірогідно вищою за частотою припинення бактеріовиділення, зникненням клініко-лабораторних симптомів захворювання, розсмоктуванням інфільтративних змін у легенях, ніж у разі використання стандартного режиму хіміотерапії. Частота визначення гепатотоксичних реакцій, зокрема і тяжких, які призвели до відміни протитуберкульозних препаратів, вірогідно нижча ( $p < 0,05$ ). Гепатотоксичні побічні реакції виникали в будь-який період інтенсивної фази від 1 до 4 тиж. Негативні наслідки лікування (збільшення) були у вірогідно меншій кіль-

Таблиця 2. Ефективність та переносність хіміотерапії у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С на кінець інтенсивної фази хіміотерапії (через 2 міс)

Показник	Основна група (n = 30)		Контрольна група (n = 30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Частота припинення бактеріовиділення	22	73,3*	14	46,7
Інфільтративні зміни в легенях	Зникнення	22	14	46,7
	Зменшення	5	6	20,0
	Збільшення	1	9	30,0
	Без змін	2	1	3,3
Клініко-лабораторні симптоми	Зникнення	24	15	50,0
	Зменшення	3	3	10,0
	Збільшення	1	9	30,0
	Без змін	0	1	3,3
Гепатотоксичні реакції від протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів	9	30,0*	16	56,7
Тяжкі гепатотоксичні побічні реакції, які призвели до відміни протитуберкульозної хіміотерапії і АРТ	1	3,3*	9	30,0

Примітка. \* Міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється ( $p < 0,05$ ).

кості хворих у разі застосування удосконаленого режиму хіміотерапії. Так, у 30 % хворих контрольної групи збільшилися інфільтративні зміни в легенях протягом інтенсивної фази, на відміну від 3,3 % основної ( $p < 0,05$ ).

Ефективність лікування підвищилася за рахунок протитуберкульозної хіміотерапії внаслідок тяжких гепатотоксичних реакцій. У контрольній групі середній термін перерваного лікування становив ( $16 \pm 2,1$ ) доби, коли лікували токсичний гепатит до зниження рівнів АЛТ і білірубину.

## Висновки

Застосування модифікованого режиму хіміотерапії із введенням моксифлоксацину замість піразинаміду для першої категорії у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С дає змогу досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії на 36,3 %, знизити частоту гепатотоксичних побічних реакцій на 47,1 % та зменшити тяжкість їхніх виявів, що забезпечує безперервне лікування.

## Список літератури

1. Зими́на В.Н. и др. Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких.— 2011.— № 11.— С. 3–9.
2. Петренко В.І. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2012.— № 4 (11).— С. 5–11.
3. Blanc F, Havlirssy D.V. et al. Treatment strategies for HIV-infected patients with tuberculosis: ongoing and planned clinical trials // J. Infect. Dis.— 2007.— Vol. 196.— P. 48.
4. Di Perria, G. Moxifloxacin for the treatment of HIV-associated tuberculosis in patients with contraindications or intolerance to rifamycins: case report // J. Infect.— 2008.— Vol. 57, N 1— P. 78–81.
5. Hoffmann C.J. et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B // AIDS.— 2007.— Vol. 21.— P. 1301–1308.
6. Khan F.A. et al. An Updated Systematic Review and Meta-analysis on the Treatment of Active Tuberculosis in Patients With HIV Infection // Clin. Infect. Dis.— 2012.— Vol. 55, N 8.— P. 45.
7. Lima M.F., Melo H.R. Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfecting with HIV and tuberculosis // Cadernos de Saude Publica.— 2012.— Vol. 28, N 4.— P. 698–708.
8. Orofino R.D. et al. Predictors of tuberculosis treatment outcomes // Bras. Pneumol.— 2012.— Vol. 38, № 1.— P. 88–97.
9. 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.
10. Saukkonen J.J. et al. An official ATS statement: hepatotoxicity antituberculosis therapy // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2006.— Vol. 174.— P. 935–952.
11. Ungo J.R. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2002.— Vol. 157.— P. 1871–1876.
12. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013 // WHO: Geneva, 2013.— 216 p.
13. Yee D. et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2003.— Vol. 167.— P. 1472–1477.

С.А. Черенко, Л.Я. Манів, М.В. Погребная

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

## Применение моксифлоксацина в модифицированном стандартном режиме химиотерапии при лечении больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ с сопутствующими вирусными гепатитами В и/или С

**Цель работы** — изучение эффективности и переносимости модифицированного стандартного режима химиотерапии по первой категории с применением моксифлоксацина вместо пиразинамида при лечении больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ с сопутствующими вирусными гепатитами В и/или С.

**Материалы и методы.** Контролируемое рандомизированное проспективное исследование включало 30 больных с легочной формой ко-инфекции туберкулез/ВИЧ с положительным мазком мокроты с новыми случаями туберкулеза и сопутствующими вирусными гепатитами В и/или С. Рандомизированно методом случайных чисел больные были распределены на группы сравнения по 30 человек. У больных основной группы применяли модифицированный режим химиотерапии, который в интенсивную фазу включал моксифлоксацин — 2HRMfxE4HR, у больных группы сравнения — стандартный — 2HREZ4HR.

Больные в группах сравнения не отличались по форме заболевания и степени иммунодефицита — с одинаковой частотой определяли деструктивный процесс (соответственно у 46,7 и у 50,0 больных), равно преобладала инфильтративная форма (соответственно у 60,0 и 53,3 % больных), у остальных пациентов была диссеминированная форма туберкулеза ( $p > 0,05$ ). АРТ в интенсивную фазу химиотерапии получали 17 (56,7 %) и 15 (50 %) больных ( $p > 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** В результате применения модифицированного режима химиотерапии эффективность лечения после завершения интенсивной фазы химиотерапии оказалась достоверно выше по частоте прекращения бактериовыделения — 73,3 и 46,7 % ( $p < 0,05$ ), исчезновения клинических симптомов и рассасывания инфильтративных изменений в легких — 80,0 и 50,0 % ( $p < 0,05$ ), чем при стандартном лечении за первой клинической категорией. Частота возникновения побочных реакций от противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов была достоверно ниже — 30,0 и 56,7 % ( $p < 0,05$ ), в том числе тяжелых, которые требовали отмены противотуберкулезной и антиретровирусной терапии — 3,3 и 30,0 %.

**Выводы.** Включение моксифлоксацина вместо пиразинамида в режим химиотерапии для первой категории больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ с сопутствующими вирусными гепатитами В и/или С позволяет добиться повышения частоты прекращения бактериовыделения на момент завершения интенсивной фазы химиотерапии на 36,3 %, снизить частоту гепатотоксических побочных реакций на 47,1 % и уменьшить тяжесть их проявлений, что обеспечивает непрерывное лечение.

**Ключевые слова:** новые случаи ко-инфекции туберкулез/ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, противотуберкулезная химиотерапия, моксифлоксацин, гепатотоксические побочные реакции.

S.O. Cherenko, L.Ya. Maniv, M.V. Pogrebna

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

## Application of moxifloxacin in modified standard chemotherapy regimen in patients with new cases of co-infection tuberculosis/HIV with concomitant hepatitis B and/or C

**Objective** — the study of the efficacy and tolerability of a modified standard chemotherapy regimen for Category 1 using moxifloxacin instead of pyrazinamide for treatment of patients with new cases of co-infection of TB/HIV with concomitant hepatitis B and/or C.

**Materials and methods.** Controlled randomized prospective study included 30 patients with new cases smear positive pulmonary tuberculosis co-infected HIV with concomitant hepatitis B and/or C. Randomized method of random numbers, patients were assigned to the comparison group to 30 people. In

the study group used a modified chemotherapy regimen, which included intensive phase of moxifloxacin – 2HRMfxE4HR, in the comparison group – the standard regimen – 2HREZ4HR.

The patients in the comparison groups did not differ in form and severity of immunodeficiency – with the same frequency determined by the destructive process (respectively in 46.7 and 50.0 % of patients), dominated the infiltrative form (respectively in 60.0 and 53.3 % of patients), the remaining patients had disseminated form of tuberculosis,  $p > 0.05$ . ART in the intensive phase of chemotherapy received 17 (56.7 %) and 15 (50 %) patients,  $p > 0.05$ .

**Results and discussion.** As a result of the modified chemotherapy regimen effectiveness of treatment after completion of the intensive phase of chemotherapy was significantly higher – sputum conversion – 73.3 versus 46.7 % ( $p < 0.05$ ), the disappearance of clinical symptoms and resorption infiltrative changes in the lungs – 80.0 vs 50.0 % ( $p < 0.05$ ), than in the standard treatment for 1 clinical category. The incidence of adverse reactions of anti-TB and antiretroviral drugs was significantly lower – 30.0 versus 56.7 % ( $p < 0.05$ ), including severe, which demanded the withdrawal the anti-TB and antiretroviral therapy – 3.3 % versus 30.0 %.

**Conclusions.** The inclusion of moxifloxacin instead of pyrazinamide in the standard chemotherapy regimen in patients with co-infection TB/HIV with concomitant hepatitis B and/or C allows to increase the frequency of smear conversion at the end of intensive phase of chemotherapy on 36.3 %, reduce the incidence of hepatotoxic adverse reactions on 47.1 % and reduce the severity of their manifestations, which ensures continuous treatment.

**Key words:** new cases of co-infection of TB/HIV, viral hepatitis B and C, TB chemotherapy, moxifloxacin, hepatotoxic side effects.

---

**Контактна інформація:**

Черенько Світлана Олександрівна, д. мед. н., проф., зав. відділення фтизіатрії  
03680, м. Київ, вул. Амосова, 10  
Тел. (044) 275-41-33  
E-mail: scherenko5@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 7 вересня 2015 р.