

О. О. Петренко**РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕРОПЕНЕМУ В АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІЙ ТЕРАПІЇ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ***ПВНЗ "Київський медичний університет української асоціації народної медицини", м. Київ*

Підвищення ефективності лікування хворих на хіміо-резистентний туберкульоз є актуальним і одним із найскладніших завдань сьогодення у фтизіатрії. Особливо гостро постає питання лікування мультирезистентного туберкульозу (мртб) і його різновиду — туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ) [1, 7].

За оцінками ВООЗ в Україні 16 % хворих з новими випадками туберкульозу мають мультирезистентну форму захворювання, що станом на 2009 рік складає 9835 осіб. Серед повторних випадків частота мультирезистентності перевищує 50 %. Загальна кількість хворих 4 категорії, яку формують пацієнти з хіміорезистентним туберкульозом складала в 2009 році 22371 особи [6].

Україна віднесена до 27 країн світу, в яких зосереджено 85 % усього тягаря мультирезистентного туберкульозу та посідає 4-е місце в світі за поширеністю мультирезистентного туберкульозу серед хворих з новими випадками захворювання [6]. В Україні, як і в 54 країнах світу, зареєстровані випадки розширеної медикаментозної резистентності, яка за даними провідних українських науковців у галузі фтизіатрії, коливається в межах 5,2–17,1 % усіх випадків мультирезистентного туберкульозу, що відповідає світовим показникам поширення даного виду резистентності мікобактерій туберкульозу (мбт) і є несприятливим показником [4, 6, 8].

Найбільший тягар мультирезистентного туберкульозу зосереджений в Південній Африці та країнах Східної Європи і Західної Азії: 41,0 %, 44,0 %, 55,0 % відповідно. Серед них у 24,0 %, 9,0 %, 17,0 % відповідно реєструють туберкульоз з розширеною резистентністю [12].

Саме зазначені вище два види хіміорезистентного туберкульозу є найбільш несприятливими як з епідеміологічної, так і клінічної точки зору, оскільки передбачають стійкість збудника — мікобактерії туберкульозу до 2-х найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів (ПТП) — ізоніазиду та рифампіцину, що створює неабиякі труднощі в лікуванні через недостатню ефективність, а нерідко й погану переносимість та недосконало налагоджену систему забезпечення протитуберкульозних закладів антимікобактеріальними препаратами (АМБП) II ряду. Це в свою чергу, призводячи до перерв у лікуванні або й, навіть, у випадках розширеної резистентності, до неповноцінного режиму антимікобактеріальної терапії (АМБТ), сприяє мутації та швидкому розмноженню і поширенню вже мутованих мбт, прогресуванню туберкульозного процесу, розвитку ускладнень, інвалідизації і, навіть, смерті хворого. З огляду на вищезазначене, починаючи з 90-х років ХХ століття, коли почали відмічати поступове поширення мртб і, особли-

во, з 2006 року, коли почали виділяти розширену резистентність як окремих, найбільш небезпечний вид резистентності мбт, пошук шляхів оптимізації лікування хворих на туберкульоз з мульти- та розширеною резистентністю набув пріоритетного значення [1, 7, 8, 12].

Не менш важливим є питання забезпечення адекватного лікування хворих на туберкульоз з ризиком мультирезистентного туберкульозу (МРТБ), оскільки серед них у 46,5–92,5 % випадків визначають мультирезистентність мбт. Донедавна вирішенню цього завдання не приділялося особливої уваги і лише у 2008 році виданий наказ МОЗ України № 600 від 22.10.2008 р. "Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз" розпочав регулювання зазначеного питання [2].

Залучення в схему лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз антибіотиків широкого спектру дії (ашсд), які до того ж мають й антимікобактеріальні властивості в умовах обмеженої кількості ефективних амбп та високого рівня резистентності до них є цілком виправданим, оскільки в більшості випадків дозволяє забезпечити повноцінний режим протитуберкульозної терапії [8].

Провідну роль серед антибіотиків широкого спектру дії, які застосовуються в лікуванні хіміорезистентного туберкульозу впродовж останніх двох десятиліть відіграють фторхінолони різних поколінь. Їх активність відносно мбт, яка з-поміж іншого є найвищою серед протитуберкульозних препаратів II ряду і ефективність в лікуванні хіміорезистентного туберкульозу доведена рядом досліджень та не викликає жодних сумнівів. Проте, зважаючи на збільшення частоти резистентності до них та інших амбп I і II ряду, з новою силою постає проблема пошуку нових препаратів з протитуберкульозною активністю [8, 10]. Цього можна досягти шляхом синтезу нових протитуберкульозних препаратів, залучення в клінічну практику антибіотиків широкого спектру дії з антимікобактеріальною активністю та препаратів, які успішно застосовуються для лікування туберкульозу в інших країнах світу, але в Україні не зареєстровані. Насамперед, це стосується АШСД, виявлення у яких антимікобактеріальної активності може розширити арсенал ПТП і стати найбільш швидким. Саме тому зазначений шлях активно розробляється на даний час [8].

Наявність у меропенему антимікобактеріальної активності, виявленої в результаті експериментальних досліджень, про які повідомлялося в деяких вітчизняних та закордонних публікаціях [9, 11], в тому числі і представлених нами [3, 5], стала підставою для подальшого вивчення його протитуберкульозних властивостей в умовах клініки.

Мета роботи — обґрунтувати застосування меропенему як надпотужного антибіотика широкого спектру дії з встановленою антимікобактеріальною активністю при лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз на підставі вивчення клініко-експериментальних результатів дослідження для можливого широкого застосування в комбінованій антимікобактеріальній терапії даної патології.

Об'єкт і методи дослідження

Нами було проведено відкрите контрольоване клінічне дослідження по вивченню клінічної ефективності та переносимості режимів лікування із застосуванням антибіотика широкого спектру дії з групи карбапенемів — меропенему у хворих на хіміорезистентний туберкульоз. В ході роботи нами був застосований меропенем під торговою назвою "меронем", виробництва Astra-Zeneca (Велика Британія).

Експериментальні дослідження по визначенню можливої антимікобактеріальної активності меропенему проводилися за допомогою завідуючої бактеріологічної лабораторії Київської міської туберкульозної лікарні № 1 з диспансерним відділенням Карнауховій М. М. Встановлено його високу та середню бактеріостатичну активність в крові хворих на туберкульоз (бак — 1/8–1/32), яка тримається протягом 2–8 годин і середню мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) на рівні 12,5 мкг/мл відносно штамів мбт, в тому числі й резистентних до основних антимікобактеріальних препаратів, виділених від хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

У клінічній частині дослідження приймали участь 92 хворих на туберкульоз з мульти- та розширеною резистентністю, а також з ризиком мультирезистентного туберкульозу.

Лікування хворих на мртб та рртб, які увійшли до I (основної) групи проводилось за індивідуалізованими чотирьох- та п'ятикомпонентними схемами амбт з урахуванням результатів тесту медикаментозної чутливості (тмч) з додатковим включенням меропенему. У випадках рмртб, коли на момент включення пацієнта в дослідження чутливість мбт відома не була, інтенсивна фаза лікування проводилась згідно положень Наказу МОЗ України № 600 від 22.10.2008 р. Із застосуванням ezam(km)qet/pt(pas) у хворих з невдачею першого та повторного курсів амбт і з вогнища мультирезистентного туберкульозу або 2hrsze1hrze5hre у пацієнтів з рецидивом туберкульозу і перерваним лікуванням та додатково меропенему. Схема лікування визначалася випадком туберкульозу, за яким у пацієнта було визначено ризик мультирезистентного туберкульозу. Після отримання результатів тесту медикаментозної чутливості лікування призначали індивідуалізовано.

Лікування туберкульозу у хворих II групи проводили за тими ж принципами та схемами, проте їх режими амбт не містили меропенему.

Для лікування хворих як першої, так і другої груп порівняння застосовували середньотерапевтичні дози АМБП I і II ряду, зареєстрованих та дозволених для використання в Україні. Меропенем застосовували в інтенсивну фазу хіміотерапії протягом перших 1–2 місяців шляхом внутрішньовенного введення у дозі 1000 мг для

хворих з масою тіла менше 50 кг та 2000 мг для хворих з масою тіла, яка перевищувала 50 кг 1–3 рази на добу.

Усі пацієнти відповідали критеріям включення: чоловіки та жінки, віком від 18 до 69 років, хворі на туберкульоз з розширеною резистентністю, мультирезистентний туберкульоз з неусувними побічними реакціями або пацієнти з ризиком мультирезистентного туберкульозу з швидко прогресуючим та прогностично несприятливим перебігом (міліарний туберкульоз, казеозна пневмонія) і одночасно з наявністю віл-інфекції.

Основна група (46 хворих) та група порівняння (46 хворих) були представлені чоловіками — 28 (60,9 %) та 31 (67,4 %) і жінками — 18 (39,1 %) та 15 (32,6 %), відповідно ($p > 0,05$). У віковій структурі переважали особи молодого віку (21–40 років) — 42 (91,3 %) пацієнтів I групи і 41 (89,1 %) пацієнтів II групи ($p > 0,05$). Отже, за віком та статтю хворі обох груп спів ставні між собою.

Серед хворих I і II груп не було достовірної відмінності ($p > 0,05$) за медикаментозною чутливістю мбт до птп. У 20 (43,5 %) хворих I групи та у 22 (47,8 %) хворих II групи на момент початку інтенсивної фази амбт був підтверджений хіміорезистентний туберкульоз тестом медикаментозної чутливості, причому у 6 (13,0 %) та 14 (30,4 %) пацієнтів I групи визначили відповідно розширену та мультирезистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів. Аналогічні параметри резистентності у пацієнтів, які увійшли до II групи, визначили у 7 (15,2 %) та 15 (32,6 %) хворих відповідно. Слід також зазначити, що в дослідження залучали хворих на мультирезистентний туберкульоз лише в тому випадку, коли у них окрім резистентності до ізоніазиду та рифампіцину спостерігали резистентність або індивідуальну непереносимість до одного або декількох ПТП і (або) побічні явища, які не вдавалося усунути шляхом застосування засобів симптоматичної терапії, що обмежувало й без того мізерний вибір антимікобактеріальних препаратів. Окрім випадків мульти- та розширеної резистентності МБТ, предметом дослідження були випадки туберкульозу з ризиком мультирезистентного туберкульозу — 26 (56,5 %) та 24 (52,2 %) відповідно I та II груп порівняння ($p > 0,05$).

3-поміж хворих на туберкульоз з мульти- та розширеною резистентністю мбт, які увійшли до основної групи та групи порівняння 13 (28,3 %) та 15 (32,6 %) відповідно, мали вперше діагностований туберкульоз з невдачею I або II курсу АМБТ і потребували призначення повторного курсу ПТТ. У інших 7 (15,2 %) хворих з I та II груп був зафіксований рецидив туберкульозу. Щодо хворих з ризиком мультирезистентного туберкульозу, які увійшли до I та II груп, то у 18 (39,1 %) та 15 (32,6 %) пацієнтів відповідно основної групи і групи порівняння, визначено вперше діагностований туберкульоз та у 8 (17,4 %) і 7 (15,2 %) пацієнтів відповідно — рецидив туберкульозу. Відповідно до Наказу МОЗ України № 600 від 22.10.2008 р. до ризику мультирезистентного туберкульозу включали хворих з невдачею повторного курсу лікування, перерваним лікуванням, близького контакту з хворим на МРТБ, перебуванням у місцях позбавлення волі. Порівнявши відповідні зазначені величини між собою, можна зазначити, що хворі груп порівняння за випадком захворювання не відрізнялися ($p > 0,05$).

Щодо локалізації туберкульозу, міжгрупових відмінностей визначено також не було. У 19 (41,3 %) та 20 (43,5 %) хворих відповідно I та II груп визначили виключно легеневу локалізацію туберкульозного процесу ($p > 0,05$). Генералізований (міліарний) туберкульоз з ураженням легень і інших органів (внутрішньогрудних, мезентеріальних, периферичних лімфатичних вузлів, плеври, печінки, нирок) був виявлений відповідно у 27 (58,7 %) та 26 (56,5 %) хворих ($p > 0,05$).

Переважає більшість хворих залучених у дослідження — 36 (78,3 %) I групи та 32 (69,6 %) II групи були віл-інфіковані ($p > 0,05$).

У всіх пацієнтів з рмртб було проведено бактеріологічне дослідження з посівом досліджуваного матеріалу на середовища Левенштейна-Йєнсена та MGIT (Вастес) для визначення бактеріовиділення та, у разі наявності останнього, чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів. Результати, отримані в ході проведеної роботи, представлені в таблицях 1 та 2.

Результати дослідження по визначенню чутливості МБТ до ПТП у хворих з рмртб свідчать про високий рівень резистентності (85,7–92,9) % до ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, що унеможливує (обмежує) їх застосування у даної групи хворих. Щодо етамбутолу, то до нього також у переважній більшості випадків (52,9–57,1) % зафіксовано резистентність, що значною мірою обмежує його застосування.

В ході клінічного дослідження по завершенню інтенсивної фази хіміотерапії було проаналізовано результати амбт обох груп хворих.

Таблиця 1

Результати бактеріологічного дослідження з проведенням тесту медикаментозної чутливості МБТ у хворих з ризиком

Результат	Групи хворих			
	I група (n = 26)		II група (n = 24)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ріст МБТ не виявлений	9	34,6	10	41,7
Ріст МБТ виявлений, зокрема:	17	65,4	14	58,3
- чутливість до АМБП	0	0	1	3,8
- монорезистентність	1	3,8	0	0
- полірезистентність	1	3,8	1	3,8
- мультирезистентність	12	46,2	10	41,7
- розширена резистентність	3	11,5	2	8,3

Оцінювали наступні показники:

- вираженість клінічних проявів хвороби (за клініко-лабораторними показниками) зникнення або зменшення, стан без змін, погіршення;
- наявність бактеріовиділення (припинення, визначається);
- динаміка рентгенологічних проявів захворювання (часткове або повне розсмоктування вогнищевих, інфільтративно-вогнищевих змін, вогнищеві, інфільтративно-вогнищеві явища без змін, посилення вогнищевих та інфільтративно-вогнищевих проявів захворювання,

Таблиця 2

Частота медикаментозної резистентності МБТ до окремих препаратів у хворих з ризиком мультирезистентного туберкульозу

Протитуберкульозний препарат, до якого визначена резистентність МБТ	Число хворих з РМРТБ, у яких виявлено хіміорезистентні штами МБТ			
	I група (n = 17)		II група (n = 14)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ізоніазид	15	88,2	12	85,7
Рифампіцин	15	88,2	12	85,7
Стрептоміцин	15	88,2	13	92,9
Етамбутол	9	52,9	8	57,1
Піразинамід	3	17,6	3	21,4
Канаміцин	4	23,5	3	21,4
Амікацин	4	23,5	3	21,4
Етіонамід (протіонамід)	3	17,6	5	35,7
Фторхінолонові препарати	2	11,8	3	21,4
ПАСК	1	5,9	1	7,1

загоєння або регресія каверн, каверни без змін, збільшення розмірів та кількості каверн);

– переносимість меропенему (визначали на підставі клініко-лабораторних проявів). Переносимість меропенему вважали задовільною у разі відсутності побічних проявів або їх слабкої вираженості, які не викликали проблем у пацієнта і не вимагали відміни препарату (допускалося проведення додаткових медичних призначень), незадовільною — у разі виникнення небажаних побічних явищ, які негативно впливали на стан хворого та призводили до відміни препарату. В лабораторних показниках зважали на відхилення у біохімічному аналізі крові (підвищення рівня білірубину, Алт та Аст), загальному аналізі крові (підвищення рівня лейкоцитів та лімфоцитів, зниження рівня гемоглобіну), загальному аналізі сечі (протеїнурія, циліндрурія).

Ефективність лікування хворих основної групи та групи порівняння також оцінювали на момент завершення основного курсу хіміотерапії.

Результати та їх обговорення

Динаміка клінічних, бактеріологічних та рентгенологічних змін внаслідок лікування із застосуванням меропенему після завершення інтенсивної фази амбт представлена в таблиці 3.

Аналіз даних динаміки клінічних, бактеріологічних та рентгенологічних проявів туберкульозу, отриманих по завершенню інтенсивної фази АМБТ у хворих обох груп свідчить про позитивний вплив меропенему на перебіг захворювання та результати його лікування. Дане твердження ґрунтується на достовірно кращих показниках припинення бактеріовиділення 17 (52,0 ± 9,0) % проти 5 (18,0 ± 8,0) %, розсмоктування вогнищевих, інфільтративно-вогнищевих змін 26 (67,0 ± 8,0) % проти 9 (28,0 ± 8,0) % та зникненню або зменшенню клінічних проявів захворювання 35 (90,0 ± 5,0) % проти 19 (59,0 ± 9,0) % хворих відповідно I і II груп.

Динаміка клінічних, бактеріологічних та рентгенологічних змін внаслідок лікування із застосуванням меропенему (I група хворих) та без застосування меропенему (II група хворих) після завершення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії

Таблиця 3

Показник та його вираженість	I група (n = 46)		II група (n = 46)	
	Абс.	%, (M ± m)	Абс.	%, (M ± m)
1. Вибув зі спостереження або помер	7	15,0 ± 5,0	14	30,0 ± 7,0
2. Клінічні прояви туберкульозу (I група, n = 39; II група, n = 32)				
2.1. Зникнення або зменшення	35*	90,0 ± 5,0	19	59,0 ± 9,0
2.2. Стан без змін	4	10,0 ± 5,0	8	25,0 ± 8,0
2.3. Погіршення	0	0	5	16,0 ± 7,0
3. Бактеріовиділення (I група, n = 33; II група, n = 27)				
3.1. Припинення	17*	52,0 ± 9,0	5	18,0 ± 8,0
3.2. Визначається	16	48,0 ± 9,0	22	82,0 ± 8,0
4. Рентгенологічні прояви				
4.1. Вогнищеві, інфільтративно-вогнищеві зміни: (I група, n = 39; II група, n = 32)				
4.1.1. Часткове або повне розсмоктування	26*	67,0 ± 8,0	9	28,0 ± 8,0
4.1.2. Без змін	10	26,0 ± 7,0	13	41,0 ± 9,0
4.1.3. Посилення	3	8,0 ± 4,0	10	31,0 ± 8,0
4.2. Каверна(и): (I група, n = 10; II група, n = 13)				
4.2.1. Загоєння або регресія	6	60,0 ± 16,0	5	38,0 ± 14,0
4.2.2. Без змін	3	30,0 ± 15,0	6	46,0 ± 14,0
4.2.3. Збільшення розмірів та кількості	1	10,0 ± 10,0	2	15,0 ± 10,0

Примітка: * — показник вірогідно відрізняється порівняно з таким у хворих II групи.

Переносимість проведеної антимікобактеріальної терапії представлена в таблиці 4.

Як свідчать дані, представлені в таблиці 4, побічні явища, викликані прийомом протитуберкульозних препаратів, виникали у хворих обох груп порівняння майже з однаковою частотою — 35 випадків в I групі проти 39 — у II групі. Найбільш часто у хворих як однієї, так і іншої групи, фіксували гепатотоксичні — 13 (28,0 ± 7,0) % проти 16 (34,0 ± 7,0) % та шлунково-кишкові — 11 (23,0 ± 6,0) % проти 12 (26,0 ± 7,0) % прояви побічних реакцій, що насамперед можна пов'язати з високою токсичністю

Таблиця 4

Частота та вид побічних реакцій у хворих I групи (з застосуванням меропенему) та хворих II групи (без застосування меропенему)

Вид побічних реакцій на антимікобактеріальну терапію	Число хворих з побічними реакціями			
	I група (n = 46)		II група (n = 46)	
	Абс.	%, (M ± m)	Абс.	%, (M ± m)
Гепатотоксичні	13	28,0 ± 7,0	16	34,0 ± 7,0
Шлунково-кишкові	11	23,0 ± 6,0	12	26,0 ± 7,0
Алергічні	5	11,0 ± 5,0	3	6,0 ± 4,0
Артропатії	2	4,0 ± 3,0	1	2,0 ± 2,0
Фотосенсибілізація	1	2,0 ± 2,0	2	4,0 ± 3,0
Нейротоксичні	1	2,0 ± 2,0	2	4,0 ± 3,0
Вестибуло-ототоксичні	1	2,0 ± 2,0	1	2,0 ± 2,0
Серцево-судинні	1	2,0 ± 2,0	2	4,0 ± 3,0

протитуберкульозних препаратів II ряду, які в основному застосовували для лікування, та ураженням печінки вірусами В та (або) С, які зустрічалися переважно у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Однак, слід зауважити, що майже всі зазначені побічні реакції не були різко виражені, частково або повністю купіювалися засобами симптоматичної терапії. Виключенням були 2 випадки вестибуло-ототоксичних проявів у вигляді неврити слухового нерву, виникнення яких має безпосередній зв'язок з прийомом аміноглікозидів (канаміцину та амікацину). Проте жодна з зареєстрованих у ході дослідження побічних реакцій не мала прямого зв'язку з застосуванням меропенему та не призводила до його відміни.

Таким чином, меропенем виявив задовільну переносимість.

Порівняльні показники ефективності основного курсу амбт хворих з груп порівняння представлені в таблиці 5.

Дані, представлені в таблиці 5, свідчать про клінічну ефективність меропенему в лікуванні хіміорезистентного туберкульозу. Достовірно вищі показники ефективного лікування туберкульозу досягнуті у 21 (45,0 ± 7,0) % хворих I групи проти 11 (24,0 ± 6,0) % у хворих II групи (p < 0,05). Щодо смерті від туберкульозу, то отримані

показники також достовірно відрізняються — 11 (24,0 ± 6,0) % проти 21 (45,0 ± 7,0) % відповідно у хворих I і II груп.

Показаннями для застосування меропенему є:

- туберкульоз з розширеною резистентністю, коли вибір антимікобактеріальних препаратів вкрай обмежений;
- мультирезистентний туберкульоз та (або) неуспішні побічні реакції від протитуберкульозних препаратів та (або) індивідуальні протипоказання до їх застосування, які унеможливають включення в режим амбт щонайменше 4-х ПТП з різних груп;

Таблиця 5

Порівняльні показники ефективності основного курсу антимікобактеріальної терапії з додаванням меропенему (I група хворих) та без додавання меропенему (II група хворих)

Показники ефективності ОКХТ	I група (n = 46)		II група (n = 46)	
	Абс.	%, (M ± m)	Абс.	%, (M ± m)
Вилікування туберкульозу	13	28,0 ± 7,0	16	34,0 ± 7,0
Лікування завершено	11	23,0 ± 6,0	12	26,0 ± 7,0
Невдача в лікуванні	5	11,0 ± 5,0	3	6,0 ± 4,0
Перерване лікування	2	4,0 ± 3,0	1	2,0 ± 2,0
Вибув із спостереження	1	2,0 ± 2,0	2	4,0 ± 3,0
Померло	1	2,0 ± 2,0	2	4,0 ± 3,0

Примітка: * - показник вірогідно відрізняється порівняно з таким у хворих II групи.

• ризик мультирезистентного туберкульозу з генералізованими тяжкими швидко прогресуючими формами туберкульозу, особливо при поєднанні з ВІЛ/СНІДом.

Висновки

1. Меропенем підвищує ефективність лікування хворих на туберкульоз з мульти- та розширеною резистентністю, а також з ризиком мультирезистентного туберкульозу на 21,0 % ($p < 0,05$) та має задовільну переносимість у хворих із зазначеною патологією.

2. У хворих з ризиком мультирезистентного туберкульозу призначення ізоніазиду, рифампіцину та стрептоміцину не показано в силу високої резистентності до них (86,0–93,0) %. Етамбутол також має достатньо високу резистентність (57,0 %), що значно обмежує його застосування. При резистентності до зазначених вище препаратів, лікування туберкульозу проводиться препаратами II ряду, а у випадках розширеної резистентності препаратом вибору може бути меропенем.

3. Меропенем рекомендується призначати в дозі 1000–2000 мг доведено під час інтенсивної фази хіміотерапії в поєднанні щонайменше з 3-а АМБП хворим на туберкульоз з мульти- та розширеною резистентністю за результатами ТМЧ до АМБП I і II ряду, а у разі його відсутності при рмртб за наявності генералізованих та тяжких швидко прогресуючих форм туберкульозу, в тому числі при ТБ/ВІЛ/СНІД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бялик, Й. Б. Резерви покращання результатів поліхіміотерапії у хворих з раніш неефективно лікованим і хронічним деструктивним мультирезистентним туберкульозом легень [текст] / Й. Б. Бялик, С. О. Черенько, В. М. Петренко, Л. М. Циганкова, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, в. В. Давиденко // Укр. Пульмонолог. Журн. — 2010. — № 1. — с. 43–46.
2. Наказ МОЗ України № 600 від 22.10.2008 р. "Про затвердження стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз" [Текст] / МОЗ України. — Київ, 2008. — 105 с.
3. Панасюк, О. В. Результати вивчення *in vitro* антимікобактеріальної активності препаратів фторхінолонового ряду та деяких інших груп [текст] / О. В. Панасюк, В. П. Мельник, В. О. Панасюк, О. О. Петренко, С. І. Леоненко, Д. М. Хурса, А. О. Каряка, Г. В. Радиш // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупіка. — 2007. — Випуск 16. — Книга 2. — с. 426–431.
4. Петренко, В. М. Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні [текст] / В. М. Петренко, С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, О. В. Іванкова, О. Р. Тарасенко // Укр. Пульмонолог. Журн. — 2007. — № 3. — с. 35–39.
5. Петренко, О. О. Новий антимікобактеріальний засіб [текст] / О. О. Петренко // збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупіка. Випуск 17. Книга 2. — Київ. — 2008. — с. 671–675.

6. Туберкульоз в Україні: Аналітико-статистичний довідник за 1999–2009 роки [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України, Комітет з протидії віл-інфекції/сніду та іншим соціально небезпечним хворобам, Центр медичної статистики моз україни, всеукраїнський центр контролю за туберкульозом. — Київ, 2010. — 93 с.
7. Фещенко, Ю. І. Стратегія профілактики, діагностики і лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, С. О. Черенько, Г. І. Барбова // Укр. Хіміотерапевт. Журн. — 2003. — № 2 (17). — с. 10–19.
8. Черенько, С. О. Ефективність циклосерину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / С. О. Черенько, н. А. Литвиненко, О. В. Іванкова // Укр. Пульмонолог. Журн. — 2006. — № 2. — с. 56–60.
9. Dinner, I. The *in vitro* efficacy of beta-lactam and beta-lactamase inhibitors against multidrug resistant clinical strains of mycobacterium tuberculosis [Text] / I. Dincer, A. Ergin, T. Kocadiz // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2004. — № 23 (4). — p. 408–411.
10. *luatld* a tuberculosis guidelines for specialist physicians / Paris-France, 2004. — 281 p.
11. Watt, B. *In vitro* activity of meropenem and imipenem against mycobacteria: development of a daily antibiotic dosing schedule [text] / B. Watt, J. R. Edwards, A. Rayner, A. J. Grindey, G. Harris // Tuberc. Lung. Dis. — 1992. — № 73 (3). — p. 134–136.
12. Wright, A. Who. Emergence of mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs. Worldwide, 2000–2004 / A. Wright, g. Bai, I. Barrera et al. // weekly. — 2006. — Vol. 55, № 11. — p. 301–305.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕРОПЕНЕМА В АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

А. А. Петренко

Резюме

В статье представлены результаты открытого контролируемого исследования клинической эффективности и переносимости меропенема у 92 больных туберкулезом с мульти- и расширенной резистентностью и риском развития мультирезистентного туберкулеза. Дополнительное назначение меропенема на протяжении 1–2 месяцев позволило повысить эффективность лечения больных на 21,0 %. Переносимость меропенема была удовлетворительной.

EFFICACY OF MEROPENEM IN ANTIMYCOBACTERIAL THERAPY OF PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

О. О. Petrenko

Summary

Clinical efficacy and safety data of meropenem used for treatment of 92 patients with multi-, extensively drug resistant tuberculosis and risk of multidrug resistant tuberculosis, enrolled in open controlled study, have been presented in current article. Addition of meropenem to conventional therapy for 1–2 months allowed to improve treatment effectiveness by 21,0 %. Meropenem was satisfactory tolerated by patients.