

Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, В. О. Черноус, А. М. Грозав,
Н. М. Корпан, С. А. Демидовська
**ОПТИМІЗАЦІЯ СТАНДАРТНОГО РЕЖИМУ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

*Буковинський державний медичний університет
Молодіївський міжрайонний протитуберкульозний диспансер
Чернівецький обласний протитуберкульозний диспансер*

В останні десятиліття в Україні на тлі стабілізації рівня захворюваності на туберкульоз легень (ТБ) відзначається зростання питомої ваги штамів, резистентних до одного або кількох антимікобактеріальних препаратів (АМБП), що є основною причиною зниження ефективності хіміотерапії, збільшення кількості пацієнтів з деструктивними формами, зростання частоти великих залишкових посттуберкульозних змін, розвитку рецидивів захворювання та є несприятливим епідеміологічним чинником щодо подальшого поширення туберкульозної інфекції [3, 7, 11]. Щороку відсоток виникнення нових випадків ТБ з первинною медикаментозною стійкістю збільшується. У світі близько 50 млн осіб інфіковано резистентними штамми мікобактерій туберкульозу (МБТ) до АМБП [4, 10].

Характерною особливістю мікобактерій туберкульозу є їх надзвичайна мінливість, завдяки якій вони здатні швидко звикати до антибактеріальних препаратів [13]. Як результат, все частіше з'являються хворі, яким класичне лікування вже не допомагає [2, 5, 8]. Основна причина погіршення епідеміологічної ситуації полягає в зміні біологічних властивостей бацил, невдача першого та повторного курсів хіміотерапії, перерване лікування, рецидиви туберкульозу, безуспішне лікування, хронізація туберкульозного процесу, контакт із хворим на хіміо-резистентний туберкульоз, недостатня ефективність існуючих АМБП та відсутність оптимізованої хіміотерапії з використанням саме бактерицидних препаратів [1, 7, 12]. Все це є причиною розвитку полі-, мульти- та розширеної резистентності штамів *M. tuberculosis* до АМБП [3, 10, 14].

Для забезпечення ефективного лікування виникає потреба використовувати комбінації різних препаратів, які викликають складні побічні реакції в організмі хворого [11, 13]. Тому, створення нових протитуберкульозних препаратів є актуальною проблемою сучасної медицини.

Важливою задачею сучасної фтизіатрії залишається проблема синтезу нових бактерицидних препаратів, які покращать та удосконалять існуючу хіміотерапію. Визначені напрямки синтезів в рядах азот- та залізовміщуючих гетероциклічних органічних сполук та вивчені протимікробні властивості багатьох оригінальних похідних хіноліну та фероцену [14]. Встановлений спектр їх протимікробної активності, показана їх виражена дія на гноєрідні коки, деякі види ентеробактерій, псевдомонади, корінебактерії дифтерії, лістерії, рахнели та дріждже-

подібні гриби [11].

Функціональні похідні акридину відіграють важливу роль у вивченні фундаментальних та прикладних аспектів хімії гетероциклічних сполук. Сполуки, що містять полігідроакридиновий фрагмент, володіють практично корисними властивостями, найважливішими з яких є біологічна активність та люмінесцентні характеристики. Широкий спектр біологічної активності робить їх перспективними об'єктами для цілеспрямованого пошуку нових препаратів з високою антимікробною, протизапальною, антиоксидантною та гепатопротекторною дією [20, 24]. Особливу увагу привертає здатність, наприклад алкіл-амідів тіазоліл-2-оксамінової кислоти активно пригнічувати розмноження МБТ. З іншого боку, такий же ефект виявляють численні амідовані похідні 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот. Враховуючи це, доцільним є залучення в коло досліджень з пошуку потенційних протитуберкульозних засобів і тіазоліл-2-аміди. Поєднання в одній молекулі активних по відношенню до багатьох мікроорганізмів таких молекулярних систем як хінолін та тіазол дозволяє припустити, що й одержані тіазоліл-2-аміди 2-оксо-4-гідрокси-хінолін-3-карбонові кислоти будуть активно впливати на мікобактерії туберкульозу [4, 9].

Отже, існує багато досліджень стосовно синтезу нових сполук з різноманітними хімічними властивостями, але вплив їх на резистентні штамми МБТ невивчено, що вказує на актуальність даної тематики.

На сьогодні розробка та удосконалення способів лікування (стандартних, емпіричних та індивідуальних) осіб із мультирезистентним туберкульозом легень є дуже важливими, оскільки кількість таких хворих зростає, а збільшення поширеності мультирезистентних мікобактерій ТБ призводить до зниження якості лікування і, як наслідок, збільшення показника смертності та підтримання джерела епідемії у цілому.

Мета дослідження. Вивчити ефективність стандартного режиму хіміотерапії у хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легень та провести аналіз ефективності нових синтезованих гетероциклічних сполук щодо їх дії на мікобактерії туберкульозу (*M. tuberculosis*).

Матеріали та методи. У дослідження включено 43 хворих на МРТБ з наявністю бактеріовиділення, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у Чернівецькому обласному протитуберкульозному диспансері, мікобактерії туберкульозу виділені від хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Оцінювали:

- припинення бактеріовиділення (за мазком/культурою, зменшення, продовження, поява);
- вогнищеві та інфільтративні зміни за результатами

рентгенологічного дослідження (зникнення, зменшення, збільшення, поява пневмосклерозу, без змін);

- каверни (зникнення, регресія, збільшення, поява каверн, без змін);
- клінічні прояви (у т.ч. периферична кров): зникнення, зменшення, збільшення, поява клінічних проявів, без змін);
- ріст мікобактерій туберкульозу на живильних середовищах.

Оцінку ефективності лікування проводили 3 рази:

1. Через 2-6 міс. після проведення корекції лікування та переведення пацієнта на стандартний чи індивідуальний режим хіміотерапії.
2. Під час виписки зі стаціонару.
3. Завершення курсу лікування: ефективно лікування, лікування завершене, перерване лікування, невдача лікування, вибув/переведений, летальний наслідок.

Дослідження протитуберкульозної дії та активності N'-(1H-імідазол-5-іл)-метиленизонікотиногідразидів (I-VII) проводилося за наступною методикою: для приготування розведень використовують хімічно чисті субстанції препаратів, які розводять диметилсульфоксидом та 96 % етиловим спиртом. В якості живильного середовища використовують середовище Левенштейна-Єнсена.

Готують гомогенну бактеріальну суспензію в 0,9 % розчині хлориду натрію. Для цього культуру, що виросла на твердому живильному середовищі Левенштейна-Єнсена, знімають тампоном, попередньо змоченим у стерильному 0,9 % розчині хлориду натрію. Тампон занурюють у пробірку, що містить 2,0 мл стерильного 0,9 % розчину хлориду натрію, культуру змивають у рідину, попередньо розтираючи по внутрішніх стінках пробірки. Пробірку залишають на 30 хв. при кімнатній температурі. Бактеріальну суміш розводять стерильним ізотонічним розчином хлориду натрію до розведень 10^{-2} (K_1) і 10^{-4} (K_2). Підігрівають панель, що містить досліджувані сполуки, до кімнатної температури, додають по 0,1 мл підготовленої суспензії з концентрацією 10^{-2} кл/мл до кожного флакону з середовищем Левенштейна-Єнсена, що містить досліджувані сполуки та в один із контролів K_1 . У другий контроль додають 0,1 мл суспензії з концентрацією 10^{-4} кл/мл K_2 . Щільно закриті флакони інкубують при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. Оцінку результатів проводять через 21 день.

Використані статистичні методи обробки результатів дослідження: пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel) та застосувалися методи варіаційної та рангової статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

У всіх хворих бактеріовиділення визначали методом бактеріоскопії мазка (пряма бактеріоскопія або флотація), а потім бактеріологічним (посів на живильні сере-

довища). В основному стійкість МБТ до АМБП визначалася в середньому через 2-6 міс. Після отримання результату тесту медикаментозної чутливості, профіль хіміорезистентності розподілився наступним чином (табл. 1).

Вивчення профілю мультирезистентності штамів МБТ, виділених від бактеріовиділювачів, що лікувалися в Чернівецькому обласному протитуберкульозному диспансері, дозволило констатувати: стійкість до 2-х основних препаратів (HR) встановлено у 27,9 % випадків, до 3-х (HR+(S, Z, E, Et, K)) та 4-х (HR+(SE, SZ, ZEt)) АМБП відповідно — у 27,9 % та до 5-ти (HR+(SEZ, SEEt)) хіміопрепаратів — у 16,3 % випадків.

Аналіз встановленого нами характеру резистентності дозволив з'ясувати, що найвищою часткою в структурі мультирезистентності штамів мікобактерій серед 43 обстежуваних пацієнтів, є розширена стійкість МБТ, яка встановлена у 67,4 % хворих і формується за рахунок резистентності до стрептоміцину (HRS, HRSE, HRSZ, HRSEZ, HRSEEt) у 53,5 % пацієнтів, піразинаміду (HRZ, HRSZ, HRSEZ) — у 27,9 %, етамбутолу (HRE, HRSEZ, HRSEEt, HRSEZ) — в 37,2 %. На нашу думку це означає, що препарати I ряду втрачають свою ефективність і в таких хворих для забезпечення повноцінного режиму терапії доцільно застосовувати, окрім препаратів II ряду (у разі їх поганої переносимості), антибактеріальні препарати широкого спектру дії, які мають протитуберкульозні властивості, зокрема, респіраторні фторхінолони, макроліди та інші сполуки.

Отримані дані медикаментозної чутливості МБТ за одним препаратом відповідали призначеному режиму хіміотерапії у 6,9 % пацієнтів, двома препаратами — у 16,3 % хворих, за 3 препаратами — у 37,2 % обстежуваних, за 4 — у 16,3 %. Тільки у 23,3 % випадків резистентність МБТ не збігалася з призначеним режимом хіміотерапії в основному через те, що призначався емпіричний режим, з урахуванням можливої резистентності МБТ.

Наведені результати вказують на те, що дані пацієнти при отриманні основного курсу хіміотерапії з 4-5 препаратів, приймали 1-3 дієвих АМБП. Так, пацієнти, які лікувалися за 4-5-компонентною системою АМБП, тільки у 23,3 % випадках отримували один активний до МБТ препарат, у 34,9 % хворих — 2 таких препарати та у 13,9 % хворих — 3 лікарські засоби були дієвими із запропонованої схеми хіміотерапії. Повноцінний основний режим хіміотерапії вірогідно отримували 27,9 % пацієнтів.

Після отримання тесту медикаментозної чутливості МБТ до АМБП, клінічні форми туберкульозу в залежності від результатів хіміорезистентності розподілилися наступним чином. Серед 43 хворих із ВДТБ мультирезистентність МБТ до хіміопрепаратів діагностована при дисемінованому туберкульозі в 62,7 % випадків (найбільшою була частка стійкості до комбінації HR+SE (11,6 %)) та в

Таблиця 1

Профіль хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу в хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

Кількість пацієнтів	Характер медикаментозної чутливості										
	HR	HR+S	HR+K	HR+Z	HR+E	HR+Et	HR+SZ	HR+SE	HR+ZEt	HR+SEZ	HR+SEEt
Абс.—43	12	6	1	2	2	1	3	7	2	5	2
%	27,9	13,9	2,3	4,7	4,7	2,3	6,9	16,3	4,7	11,6	4,7

Примітка: H — ізоніазид, R — рифампін, S — стрептоміцин, E — етамбутол, Z — піразинамід, Et — етіонамід, K — канаміцин.

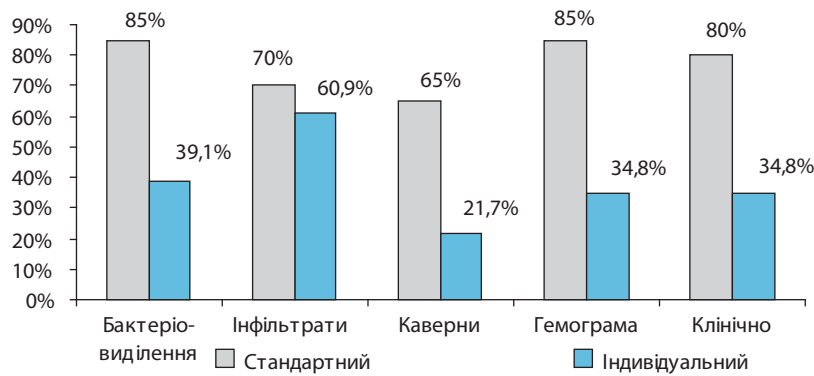


Рис. 1. Ефективність режимів хіміотерапії через 6 міс

37,3 % випадків діагностувалася резистентність при інфільтративній клінічній формі з вірогідним домінуванням стійкості до HR (у 18,6 %).

Клінічна форма туберкульозу не завжди відображає вираженість та тяжкість протікання даного захворювання, тому ми провели аналіз поширеності специфічного процесу та розміру каверн у легенях за рентгенографічними даними. Мультирезистентні штами при ураженні обох легень зустрічалися у 100 % обстежуваних з резистентністю до HR+Z, HR+E, HR+Et, HR+K, HR+SZ, HR+ZEt. При ураженні однієї та двох долей резистентність визначалася у 50 % всіх випадків (в основному до 5-ти препаратів — HR+SEEt).

Подальший рентгенологічний аналіз проводився стосовно розміру каверн у легенях. Розмір каверн від 1 до 2 см у 100 % випадків спостерігався при резистентності до HR+K та HR+ZEt та в 66,7 % при стійкості до HR+S. Каверни розміром від 3-4 см зустрічалися у 50 % випадків у пацієнтів з резистентністю до HR+Z та HR+SEEt. Щодо каверн розміром >5 см, то вони є притаманними у 100 % пацієнтів зі стійкістю до HR+E, HR+Et.

У фазі продовження лікування ХРТ призначають 5 препаратів, до яких збережена чутливість. Залежно від отриманого тесту медикаментозної чутливості пацієнтам призначили стандартний або індивідуальний режим хіміотерапії (Наказ МОЗ України від 22.10. 2008 р. №600). Так, у I, II та IV категоріях переважав індивідуальний режим хіміотерапії, відповідно: у 44,2 %, 6,9 % та 2,3 % осіб. Стандартний режим хіміотерапії використовувався у пацієнтів I категорії у 13,9 % випадках, II категорії — у 4,7 % осіб, IV категорії — у 27,9 %.

У цілому, після отримання резистентності МБТ до АМБП стандартний режим хіміотерапії призначався у 46,5 % випадках, індивідуальний режим — у 53,5 % пацієнтів.

Дані режими формувалися на основі препаратів 2-го ряду — канаміцину, етіонаміду, ПАСКу та фторхінолонів — офлоксацину, гатифлоксацину, левофлоксацину.

Наступна оцінка режимів хіміотерапії проводилася через 6 міс. Після проведення корекції лікування та переведення пацієнта на стандартний чи індивідуальний режим хіміотерапії було встановлено, що припинення бактеріовиділення відбулося як при стандартному, так і при індивідуальному режимах хіміотерапії, відповідно: у 85 % та 39,1 % випадків. Однак ефективність майже у 2,17 рази вірогідно була вищою при застосуванні стандартного режиму хіміотерапії. Вірогідних відмінностей щодо режимів хіміотерапії не виявлено у випадку часткового розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, яке відбулося у 70 % та 60,9 % випадків. Встановлено, що при запропонованих режимах хіміотерапії суттєво відрізняється показник регресії каверн — 65 % (стандартний режим) проти 21,7 % (індивідуальна схема антимікобактеріальної терапії). Позитивна динаміка клінічного аналізу крові спостерігалася при стандартному режимі у 85 % пацієнтів та у 34,8 % — при індивідуальному, а покращання клінічних проявів відповідно — у 80 % та 43,8 % пацієнтів (рис. 1).

З даної діаграми напрошуються висновки щодо найефективнішого режиму хіміотерапії після отримання тесту медикаментозної чутливості.

Отже, не зважаючи на індивідуальний підбір хіміотерапії за умов наявної стійкості до АМБП, перевагу отримав стандартний режим хіміотерапії, вірогідність достовірної, $p=0,001$.

Пацієнти з діагнозом мультирезистентний туберкульоз легень (діагноз встановлено згідно наказу №600 МОЗ України від 22.10.2008 р.) потребують інтенсивної, контрольованої хіміотерапії з тривалим перебуванням на стаціо-

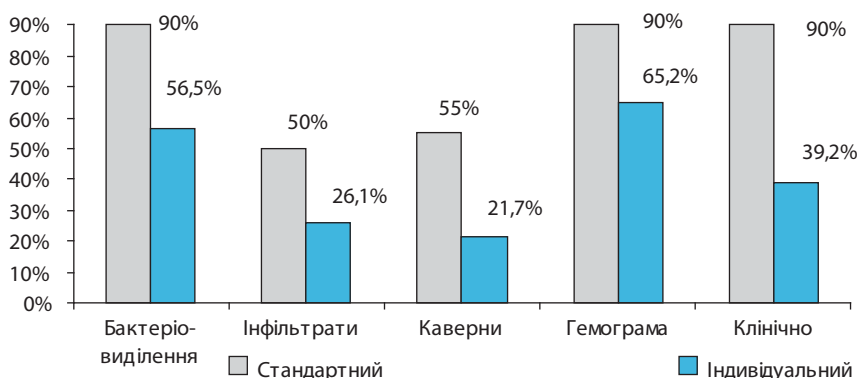


Рис. 2. Ефективність режимів хіміотерапії при виписці зі стаціонару

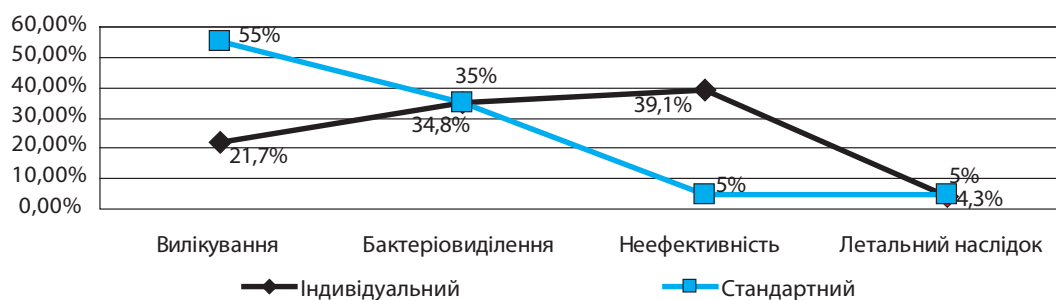


Рис. 3. Ефективність режимів хіміотерапії на кінець курсу хіміотерапії

нарному лікуванні, в середньому лікування тривало (16,8 ± 7,2) міс. Наступну оцінку режимів проводили під час виписки зі стаціонару, в середньому через (16,8 ± 7,2) міс. При стандартному режимі хіміотерапії повне припинення бактеріовиділення встановлено у 90 % хворих, при індивідуальному тільки у 56,5 % випадків. Повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін спостерігалось у 50 % осіб та 26,1 % відповідно. Регресія каверн при стандарті виявлена у 55 % пацієнтів, при індивідуальному режимі — у 21,7 %. Нормалізація показників загального аналізу крові при стандартному та індивідуальному режимах хіміотерапії відмічено відповідно — у 90 % та 65,2 % осіб. Відсутність основних клінічних проявів при даних режимах спостерігалось у 90 % осіб при стандартному та у 39,1 % при індивідуальному (рис. 2).

Отже, у пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом легень найефективнішою програмою хіміотерапії є стандартний режим (порівняно з індивідуальним), дані достовірні, (p=0,03).

На кінець курсу хіміотерапії показники ефективності лікування пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом легень, які лікувалися за стандартним та індивідуальними режимами хіміотерапії, представлені на рис. 3.

Оцінюючи наведені на рисунку 3 дані можемо констатувати більшу ефективність стандартного режиму хіміотерапії проти індивідуальної схеми лікування.

У зв'язку зі стабілізацією легеневого процесу та припиненням бактеріовиділення у пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом легень із стаціонару виписано 72,1 % осіб.

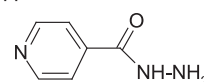
Враховуючи періодичні загострення даного захворювання 9,4 % пацієнтів через деякий час поступили повторно. Із посмертним епікризом виписано 4,7 % осіб. Внаслідок порушення лікарняного режиму 23,2 % осіб були переведені на доліковування в умовах стаціонару Молодіївського міжрайонного протитуберкульозного диспансеру.

Таким чином, результати нашого дослідження показали, що характерною особливістю МБТ є їх надзвичайна мінливість, завдяки якій вони здатні швидко звикати до антибактеріальних препаратів і, зокрема, до фармако-економічного і найефективнішого препарату I ряду — ізоніазиду. Однією із задач нашого дослідження є синтез нових ефективних сполук на основі молекули ізоніазиду, що володіли б вираженою протитуберкульозною дією особливо при хіміорезистентному туберкульозі.

З цієї причини, проведений перший етап синтезу 22 гетероциклічних сполук та дослідження їх дії на мікобактерії туберкульозу. Використані мікобактерії, виділені з харкотиння 5-ти хворих на вперше діагностований туберку-

льоз легень зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів. Найближчим аналогом за терапевтичною дією до сполук, які заявляються, є гідрозид ізонікотинової кислоти (ізоніазид) [6] — один із найживаніших недороговартісних і ефективних лікарських засобів I ряду, що застосовується при терапії туберкульозу:

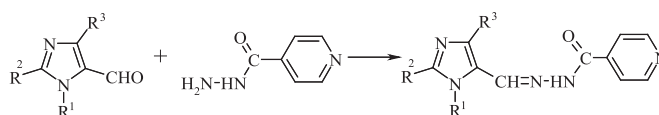
Зважаючи на потенційну протитуберкульозну активність ряду похідних імідазолу [1, 9], вирішення поставленого завдання досягається синтезом нових структур, які



містять ізоніазидний та імідазольний фрагменти - N'-[(імідазол-5-іл)метиле]нізонікотиногідрозидів.

Для одержання заявлених сполук, нами розроблена препаративно зручна одностадійна схема, яка базується на конденсації доступних 4(2)-заміщених 1-алкіл(арил)-5-формілімідазолів [6, 9]. При їх нагріванні з гідрозидом ізонікотинової кислоти в оцтовій кислоті утворюються відповідні N'-[(1H-імідазол-5-іл)метиле]нізонікотиногідрозиди (I–VII), відсоток виходу 75–85 %.

де, R¹=Ph, R²=H, R³=Cl (I); R¹=4-ClC₆H₄, R²=H, R³=SH (II); R¹=Ph, R²=H, R³=SCH₂C₆H₅ (III); R¹=4-ClC₆H₄, R²=H, R³=SCH₂COOH (IV); R¹=4-FC₆H₄, R²=Cl, R³=Cl (V); R¹=4-



ClC₆H₄, R²=N₃, R³=Cl (VI); R¹=Me, R²=3-NO₂C₆H₄, R³=Cl (VII).

Всього поставлено 125 проб з концентрацією сполук 1 мкг/мл (22 сполуки на 5 хворих (110) + 2 контролю на 5 хворих (10) з розведенням 10⁻² та 10⁻⁴ (чисте середовище) + 1 пробірок на 5 хворих (5) з розчинником ДМСО).

Визначення активності синтезованих сполук по відношенню до штамів *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) проводили методом пропорцій (метод Канетті) [9], який зводиться до виявлення пропорції між чутливими та стійкими особинами в популяції штаму МБТ, виділеного від хворого. Якщо кількість стійких особин до якогось антибактеріального препарату в популяції буде менше 1,0 %, такий штам вважається чутливим до даного препарату, якщо стійкість особин в популяції більше 1,0 % — штам вважається стійким до даного препарату. Для дослідження використовували штами МБТ від 10-ти вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень. За рекомендаціями ВООЗ досліджували концентрації при яких визначають стійкість МБТ до ізоніазиду: 1,0 мкг/мл, 0,2 мкг/мл, 0,1 мкг/мл та 0,05 мкг/мл (табл. 2).

Таблиця 2
Чутливість штамів МБТ по відношенню до нових синтезованих сполук (I–VII)

Сполука	Концентрація в живильному середовищі (мкг/мл)			
	1	0,2	0,1	0,05
I	+++	-	-	-
II	+++	+++	+++	+++
III	+++	-	-	-
IV	+++	+++	++	+++
V	+++	+++	++	+++
VI	+++	+++	+++	+++
VII	+++	+++	+++	+++
Ізоніазид	+++	+++	++	+

Примітки: +++ — 100 % штамів МБТ виділених від хворих чутливі до сполуки в наведеній концентрації; ++ — 90 % штамів МБТ виділених від хворих чутливі до сполуки; + — 70 % штамів МБТ виділених від хворих чутливі до сполук; - — штами МБТ виділених від хворих стійкі до синтезованих сполук.

Підсумовані у таблиці результати засвідчують, що за своєю протитуберкульозною дією нові синтезовані сполуки (II, IV, V, VI, VII) при концентрації в живильному середовищі 0,05 мкг/мл у 4 рази активніші ніж використаний в ролі тест-об'єкта загальновідомий препарат ізоніазид.

Таким чином, нові синтезовані сполуки можуть бути прототипами для створення високоефективних протитуберкульозних лікарських засобів і, зокрема, для лікування хіміорезистентних форм туберкульозу легень.

Висновки

Оцінка режимів хіміотерапії у фазі продовження, при виписці зі стаціонару та на кінець курсу антимікобактеріальної терапії, незважаючи на індивідуальний підбір хіміопрепаратів, показала, що ефективнішим виявився стандартний режим за рахунок використання препаратів 2-го ряду та фторхінолонів (EK(Am)ZEt(PASS)Q або EZEtPASSQ).

Нові синтезовані сполуки, що містять ізоніазидний та імідазольний фрагменти — N'-(імідазол-5-іл)метилени ізонікотиногідрозидів можуть бути прототипами для створення високоефективних протитуберкульозних лікарських засобів і, зокрема, для лікування хіміорезистентних форм туберкульозу легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брицун, В. Н. Противотуберкулёзные свойства производных имидазола и бензимидазола [Текст] / В. Н. Брицун, П. А. Карпов, А. И. Емец, М. О. Лозинский, Я. Б. Блюм // Журн. орган. та фарм. хім. — 2011. — Т. 9, Вип. 3(35). — С. 3–14.
2. Бялик, И. Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких [Текст] / И. Б. Бялик // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. — 2011. — № 1. — С. 13–19.
3. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза [Текст] / Г. Соколова, И. Богдельникова, М. Бирон [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. — № 12. — С. 16–20.
4. Костик, О. Організаційно-мікробіологічні аспекти проблеми мультирезистентного туберкульозу на сучасному етапі [Текст] / О. Костик, М. Пурська, Л. Ільницька // Наук. вісн. нац. мед. ун-ту ім. О.О.Богомольця. — 2008. — № 2. — С. 108–109.
5. Наказ МОЗ України № 45 від 06.02.2002. Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції [Елек-

тронный ресурс] / Режим доступа: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20020206_45.html.

6. Полифункциональные имидазолы II. Синтез и реакции с нуклеофильными реагентами 1-замещенных 2,4-дихлоро-1H-имидазол-5-карбальдегидов [Текст] / В. А. Черноус, А. Н. Грозав, Э. Б. Русанов [и др.] // Журн. орг. химии. 2011. — Т. 47, № 5. — С. 699–706.
7. Тодоріко, Л. Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі [Текст] / Л. Д. Тодоріко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2011. — № 4. — С. 38–41.
8. Фещенко, Ю. І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: стан проблеми та шляхи її вирішення [Текст] / Ю. І. Фещенко, М. І. Гуменюк, О. С. Денисов // Укр. хіміотер. ж. — 2011. — № 1–2. — С. 4–10.
9. Черноус, В. А. Полифункциональные имидазолы. III. Синтез 1-арил-2,4-дигалоген-1H-имидазол-5-карбоновых кислот и их производных [Текст] / В. А. Черноус, А. М. Грозав, М. В. Вовк // Ж. орган. химия. — 2011. — Т. 47, № 38. — С. 1176–1180.
10. Analysis of the efficacy of chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis under the conditions of the spread HIV/AIDS epidemic [Text] / L. D. Todoriko, A. V. Boiko, I. V. Yeremenchuk [et al.] // Буковинський мед. вісник. — 2011. — № 3. — С. 249–253.
11. Caminero, J. A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding [Text] / J. A. Caminero // The international Journal of Tuberculosis and Lung Disease. — 2010. — Vol. 14, № 4. — P. 382–390.
12. Espinal, M. A. Standart short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries [Text] / M. A. Espinal, S. J. Kim, P. G. Suarez // JAMA. — 2009. — Vol. 283. — P. 2537–2545.
13. Establishing risk groups of multidrug-resistant tuberculosis and planning its therapeutic approach [Text] / L. D. Todoriko, A. V. Boiko, I. V. Yeremenchuk [et al.] // Бук. мед. вісник. — 2011. — № 2. — С. 173–178.
14. Treatment outcomes among patients with multidrug resistant tuberculosis systematic review and meta-analysis [Text] / E. Orenstein, S. Basu, N. Shah [et al.] // Lancet. — 2009. — Vol. 452. — P. 137–153.

ОПТИМИЗАЦИЯ СТАНДАРТНОГО РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Л. Д. Тодорико, И. В. Еременчук, В. О. Черноус, А. М. Грозав, Н. Н. Корпан, С. А. Демидовская

Резюме

Проведен анализ эффективности стандартного режима антимикобактериальной терапии мультирезистентного туберкулеза легких (МРТ) у впервые выявленных больных на Буковине, исследована эффективность новых синтезированных гетероциклических соединений, их действие на микобактерии туберкулеза. Оценка режимов химиотерапии в процессе лечения, при выписке из стационара и в конце курса антимикобактериальной терапии показала, что наиболее эффективным был стандартный режим за счет использования препаратов 2-го ряда и фторхинолонов. Новые синтезированные соединения, содержащие изониазидный и имидазольный фрагменты, могут быть прототипами для создания высокоэффективных противотуберкулезных лекарственных препаратов, особенно для лечения химиорезистентных форм туберкулеза легких.

OPTIMIZATION OF STANDARD CHEMOTHERAPY REGIMEN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

L. D. Todoriko, I. V. Ieremenchuk, V. O. Chernous, A. M. Grozav, N. M. Korpan, S. A. Demidovska

Summary

We analyzed the effectiveness of standard regimen of antimycobacterial therapy of newly diagnosed multidrug-resistant (MDR) pulmonary tuberculosis patients in Bukovina area. The efficacy of novel heterocyclic compounds have been evaluated. We concluded that at the time of hospital discharge and the completion of chemotherapy the most effective was the regimen which used 2nd generation fluoroquinolones. Novel compounds, containing isoniazid and imidazole fragments, could serve as the prototypes for development of highly effective anti-tuberculous drugs, especially for treatment of MDR cases.