

Найвагоміші причини невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень і можливі шляхи їх вирішення

М.М. Кужко¹, Т.В. Тлустова¹, Д.О. Бутов², М.І. Гуменюк¹, Л.М. Процик¹, А.В. Тараненко¹

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

2. Харківський національний медичний університет, м. Харків

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. У роботі узагальнено результати досліджень стосовно найвагоміших причин неефективного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Доведено, що ефективність лікування залежить від максимальної концентрації протитуберкульозних препаратів у сироватці крові, тканинах і вогнищах ураження легень залежно від способу введення препаратів і наявності супутньої патології з боку гепатобіліарної системи та шлунково-кишкового тракту. Наведено рекомендації щодо запобігання неефективному лікуванню хворих на туберкульоз легень шляхом удосконалення діагностики та розроблення нових режимів терапії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз, ефективність лікування, концентрація препаратів.

The most significant reasons for the failure of treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and possible solutions

M.M. Kuzhko¹, T.V. Tlustova¹, D.O. Butov², M.I. Gumeniuk¹, L.M. Protsyk¹, A.V. Taranenko¹

1. National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine, Kyiv

2. Kharkiv National Medical University, Kharkiv

Conflict of interest: none

ABSTRACT. The paper summarizes the results of studies regarding the most significant causes of ineffective treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. It is proven that the effectiveness of treatment depends from the maximum concentration of antituberculosis drugs in blood serum, tissues and foci of affected lungs, depending on the method of administration of drugs and the presence of concomitant pathology from hepatobiliary and gastrointestinal system tract. Recommendations are given regarding the prevention of ineffective treatment of patients with pulmonary tuberculosis by improving diagnosis and developing new treatment regimens.

KEY WORDS: tuberculosis, effectiveness of treatment, concentration of drugs.

Наиболее значимые причины неудачи лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легких и возможные пути их решения

М.М. Кужко¹, Т.В. Тлустова¹, Д.А. Бутов², Н.И. Гуменюк¹, Л.М. Процик¹, А.В. Тараненко¹

1. ГУ «Национальный институт физиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

2. Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. В работе обобщены результаты исследований относительно наиболее весомых причин неэффективного лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легких. Доказано, что эффективность лечения зависит от максимальной концентрации противотуберкулезных препаратов в сыворотке крови, тканях и очагах пораженных легких в зависимости от способа введения препаратов и наличия сопутствующей патологии со стороны гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта. Даны рекомендации относительно предотвращения неэффективного лечения больных туберкулезом легких путем усовершенствования диагностики и разработки новых режимов терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез, эффективность лечения, концентрация препаратов.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вступ. Сучасна методологія лікування хворих на туберкульоз легень не завжди дає змогу отримати очікувані результати [1]. Причинами, котрі призводять до невдачі лікування, прийнято вважати такі: недотримання режимів терапії пацієнтами, неконтрольоване лікування, тяжкі побічні реакції внаслідок хіміотерапії, погана переносимість лікування, розвиток резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ), наявність супутньої патології, що заважає повноцінному лікуванню, неможливість забезпечення в крові та тканинах ураження достатньої концентрації препаратів у результаті як порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракці (ШКТ), так і швидкої інактивації та ін. Важливу роль у механізмі виникнення невдачі лікування та розвитку медикаментозної стійкості штамів МБТ відіграє низька концентрація протитуберкульозних препаратів (ПТП) у крові та тканинах хворих [2, 19, 20]. Відомо небагато робіт щодо визначення концентрації ПТП у крові, їх ефективності та безпечності застосування, а також щодо корекції доз для досягнення терапевтичних рівнів у крові. При пероральному застосуванні ПТП необхідно враховувати фактори, котрі можуть впливати на зменшення їх біодоступності (як-от блювання, діарея, ефект первинного проходження через печінку, функціональний стан ШКТ) [11, 14, 19, 20].

Отже, ми маємо можливість впливати на ефективність лікування шляхом дослідження концентрації антимікобактеріальних препаратів у крові й зонах ураження, призначення оптимального парентерального введення ПТП, яке сприяє 100 % біодоступності, інтенсифікації призначеного лікування, 100 % контрольованому лікуванню, запобіганню розвитку резистентності МБТ, зниженню ризику виникнення побічних ефектів унаслідок хіміотерапії та покращенню її переносимості.

Метою дослідження було порівняння ефективності та біодоступності режимів введення ПТП першого ряду. Роботу виконано бюджетним коштом.

Матеріали та методи

Проведено дослідження двох препаратів із числа ансаміцинів: рифаміцин SV натрієва сіль, концентрат 30 мг/мл для приготування розчину для інфузій, – Ріфонат («Юрія-Фарм», Україна) та рифампіцин, капсули для перорального прийому по 150 мг, – Рифампіцин (Lupin Ltd., Індія). Було визначено концентрації досліджуваних препаратів у сироватці крові за допомогою хроматографічного методу (на високоєфективному рідинному хроматографі виробництва Perkin Elmer, США). Обчислювали дані 80 зразків крові, взятих у 20 пацієнтів. Окрім того, було проведено порівняння бактеріостатичної активності крові (БАК) відносно лабораторного штаму H37Rv за 42 зразками крові, взятих у 14 пацієнтів.

Дослідження мінімальної інгібувальної концентрації Рифампіцину та Ріфонату на рідкому живильному

середовищі Плоскауера-Бека з додаванням до нього *ex tempore* нормальної конячої сироватки проводили на тест-штамі H37Rv; порівнювали два режими застосування препаратів – пероральний і парентеральний. Пацієнти отримували одноразово Ріфонат у дозі 450-600 мг внутрішньовенно крапельно. Через декілька днів хворі отримували препарат порівняння Рифампіцин у капсулах у дозі 600 мг одноразово перорально. Вибір термінів обстеження був зумовлений характеристиками фармакодинаміки препаратів та особливостями розмноження МБТ, необхідністю створення високих пікових концентрацій препаратів у крові й відповідних величин БАК для успішного лікування хворих на туберкульоз.

У пацієнтів із порушенням всмоктувальної функції ШКТ визначали показник кишкового проникнення за концентрацією лактулози та манітолу в сечі (лактulozo-манітоловий тест). Було встановлено три ступені тяжкості: легкий (манітол – 4,17 (1,92-5,46) ммоль/л, лактулоза – 2,15 (1,41-2,7) ммоль/л), тяжкий (манітол – 2,52 (0,17-4,30) ммоль/л, лактулоза – 1,91 (1,22-2,38) ммоль/л) і без порушення кишкового проникнення (манітол – 4,89 (4,11-5,86) ммоль/л, лактулоза – 2,23 (1,60-3,10) ммоль/л).

Загалом спостерігалися 73 пацієнти з уперше діагностованим туберкульозом і невдачею лікування після інтенсивної фази терапії та 20 донорів. Усі хворі мали чутливі форми туберкульозу.

Визначення концентрацій досліджуваних препаратів

За результатами досліджень попередніх років, антимікробний ефект препаратів ансаміцинового ряду залежить тільки від їх максимальної концентрації, тоді як термін контакту з МБТ не має суттєвого значення. З огляду на це нами було здійснено дослідження фармакокінетики препаратів залежно від методу їх застосування [14].

Максимальна концентрація рифаміцину SV натрієвої солі після внутрішньовенного введення становить $22,9 \pm 2,3$ мкг/мл, що значно перевищує ($p < 0,05$) концентрацію рифампіцину в капсулах у разі прийому в дозі 450-600 мг ($8,9 \pm 1,3$ мкг/мл).

Визначення мінімальної інгібувальної концентрації

Мінімальна інгібувальна концентрація Ріфонату в 10 разів менша за таку Рифампіцину – 0,03 та 0,3 мкг/мл відповідно (табл. 1).

Бактеріостатична активність крові

Порівнювали два режими застосування препаратів: Ріфонат – внутрішньовенно (основна група – ОГ), Рифампіцин – перорально (контрольна група – КГ). На 1-й годині дослідження в 100 % випадків визначали середні та високі показники БАК. В ОГ високі показники БАК на 1-й годині дослідження спостерігалися вірогідно частіше: у $87,5 \pm 11,7$ % пацієнтів порівняно з $33,3 \pm 19,2$ % хворих у КГ ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Мінімальна інгібувальна концентрація Ріфонату та Рифампіцину відносно штаму H37Rv

Препарат	Концентрація, мкг/мл										
	5	2,5	1,25	0,6	0,3	0,15	0,07	0,03	0,015	контроль	
Рифампіцин	-	-	-	-	-	++	+++	++++	++++	++++	++++
Ріфонат	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++++	++++

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

На 3-й годині після застосування препаратів проводили повторне визначення рівнів БАК. В ОГ на 3-й годині спостереження високі рівні БАК визначалися в 62,5±17,1 % пацієнтів, середні рівні – в 37,5±17,13 %. У КГ на тлі застосування Рифампіцину високі рівні БАК були визначені в 50,0±20,4 % пацієнтів. Слід зауважити: хоча сумарний показник середніх і високих рівнів БАК в обох групах спостерігали в 100 % випадків, кількість хворих, у яких визначили високий рівень БАК, була більшою в ОГ, де застосовували внутрішньовенний Ріфонат (табл. 3). На 6-й годині в обох групах спостерігалось подальше зменшення БАК: її низькі рівні виявлялись в 37,5±17,1 та 33,3±19,2 % хворих. У групі перорального Рифампіцину в жодному випадку не визначали високі рівні БАК, проте спостерігали середні рівні в 66,7±19,2 % хворих. Сумарний показник середніх і високих рівнів БАК у групі внутрішньовенного застосування Ріфонату був дещо нижчим порівняно з групою перорального Рифампіцину – 62,5±17,1 та 66,7±19,2 % відповідно, проте в цій групі в 50,0±17,7 % випадків були визначені високі рівні БАК на відміну від КГ, де їх не було зареєстровано.

Зважаючи на отримані дані, як препарат вибору для лікування хворих на туберкульоз легень можна рекомендувати рифаміцин SV натрієву сіль (на тестштамі Н37Rv у 10 разів активніший за рифампіцин) для внутрішньовенного введення, що забезпечує високий рівень БАК й у 2,5 рази вищі пікові концентрації в сироватці крові хворих, аніж у разі перорального застосування рифампіцину.

Результати та їх обговорення

У всіх учасників виявили порушення кишкового проникнення, тоді як у 3-й групі цих змін не спостерігали. У 2-й групі концентрація ПТП була достовірно нижчою за середню терапевтичну в 1-й групі ($p < 0,05$). Показники щодо кількості пацієнтів, які приймали ізоніазид, були недостовірними між 1-ю та 2-ю групами ($p < 0,05$).

При встановленні невдачі лікування проводили повторну хіміотерапію ПТП. Ці пацієнти були рандомізовані на ОГ та КГ. У хворих ОГ після інтенсивної фази лікування показники ефективності терапії були достовірно вищі,

ніж у хворих КГ, за частотою зникнення клінічних симптомів – 18 (90±6,88 %) проти 16 (55,17±9,40 %) ($p < 0,05$), припинення бактеріовиділення – 16 (80±9,18 %) проти 13 (44,83±9,40 %) ($p < 0,05$), розсмоктування інфільтративних змін і закриття порожнин деструкції в легенях – 11 (55±11,41 %) проти 8 (27,59±8,45 %) ($p < 0,05$). Після завершення інтенсивної фази за невдачею лікування у хворих із вираженими проявами синдрому мальабсорбції та зниженою концентрацією ПТП у сироватці крові було виявлено різні форми резистентності туберкульозу до ПТП першого ряду: в 1-й групі – 2 (10,00±6,88 %), у 2-й групі – 11 (37,93±9,17 %) хворих ($p < 0,05$).

Ефективність лікування туберкульозу легень значною мірою залежить від ступеня проникнення ПТП у вогнище ураження [6, 15, 16, 18, 19], тому важливим є вивчення концентрацій і тривалості їх збереження в уражених органах і тканинах. Завдяки розвитку фтизіохірургії з'явилася можливість дослідити концентрацію ПТП не тільки в крові, а й у вогнищах ураження.

Деякі автори (Н.А. Кисліцина й О.М. Іванюта) вже вивчали концентрації рифампіцину в крові, а також у патологічних вогнищах резеційованих легень і бронхопультмональних лімфатичних вузлів [15, 16, 20]. Концентрація рифампіцину в крові та патологічних утвореннях визначалася методом дифузії в агар упродовж доби. Як тест-мікроб застосовували високочутливий до препарату золотистий стафілокок (0,01-0,015 мкг/мл). Готували контрольні концентрації туберкулостатичного препарату та визначали спричинені ним затримки зони росту тест-мікроба 4 рази. Хворі отримували рифампіцин перорально одноразово в дозі 10 мг на 1 кг ваги за 1, 2, 3, 4, 5, 6 годин до резекції легень (а також у проміжках між цими строками). Також Н.А. Кисліцина та Н.І. Котова вивчали концентрацію рифампіцину в крові 82 хворих на туберкульоз легень, у гіперплазованих бронхопультмональних лімфатичних вузлах 32 хворих, у різних патологічних вогнищах резеційованих легень 75 хворих (у стінці каверни – 21, у вмісті каверни – 11, у туберкуломах – 43), у казеозно-некротичних внутрішньогрудних лімфатичних вузлах 4 хворих, у макроскопічно незмінених ділянках легеневої тканини резеційованих легень 87 хворих. Результати дослідження концентрацій препарату наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Концентрація рифампіцину в крові (мкг/мл), патологічних вогнищах резеційованих легень і бронхопультмональних лімфатичних вузлах (Н.А. Кисліцина, Н.І. Котова)

Досліджений матеріал	Статистичний показник	Час після прийому препарату, год									
		2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	
Кров	M±m	7,74; 0,89	6,23; 0,87	6,06; 1,78	5,72; 0,9	4,89; 1,43	4,55; 1,74	-	4,4; 0	0,767; 0,37	
Незмінена легенева тканина	M±m	2,28; 0,38	2,58; 1,12	2,6; 1,03	2,91; 1,37	3,18; 0,36	2,36; 0,82	1,67; 0,39	1,61; 0,86	0,58; 0,35	
Лімфатичні вузли	M±m	-	-	0,9; 0,58	1,56; 0,87	2,06; 0,53	-	1,16; 0,91	0,75; 0	0,57; 0,28	
Стінка каверни	M±m	-	0,34; 0,04	-	1,33; 0,54	1,88; 0,26	-	0,83; 0,46	-	0,22; 0	
Вміст каверни	M±m	-	-	0,37; 0	0,52; 0,18	1,75; 0,68	-	0,55; 0	-	-	
Туберкуломи	M±m	0,25; 0,1	0,56; 0,17	0,8; 0,29	0,51; 0,3	-	0,19; 0	-	-	-	

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

У крові пік концентрації рифампіцину визначався через 2 години після введення. Надалі концентрація препарату в крові поступово зменшувалася. Концентрація рифампіцину в незмінній легеневій тканині була нижчою, ніж у крові, а її пікова концентрація спостерігалася дещо пізніше (через 4 години). Далі концентрація препарату поступово зменшувалася. У гіперплазованих бронхопальмональних лімфатичних вузлах концентрація рифампіцину була ще нижчою, ніж у незмінній легеневій тканині (максимальна концентрація спостерігалася через 4 години).

Встановлено, що в патологічних утвореннях концентрація рифампіцину була набагато нижчою, ніж у крові, незмінній легеневій тканині та бронхопальмональних лімфатичних вузлах. Утім, вона перевищувала мінімальну туберкулостатичну концентрацію препарату, котра, за даними різних авторів, становить 0,01-1 мкг/мл; за нашими даними, 0,01-0,015 мкг/мл. У стінці каверни пік концентрації спостерігався через 4 години, через 6 годин після введення препарату продовжувала визначатися його достатня бактеріостатична кількість. У вмісті каверни препарат виявлявся в меншій концентрації, пік визначався через 4 години.

Рифампіцин виявлявся в казеозно-некротичному вмісті туберкулом і внутрішньогрудних лімфатичних вузлах. У туберкуломах максимальна концентрація препарату визначалася через 3 години, далі вона знижувалася, проте залишалася в межах мінімальної туберкулостатичної активності.

За даними різних авторів, після введення рифампіцину в дозі 600-900 мг максимальну концентрацію в крові виявляли через 1,5-3 години – 8,8-16,2 мкг/мл. В інших дослідженнях максимальна концентрація (через 2 години) була меншою – в середньому $7,74 \pm 0,89$ мкг/мл. Це можна пояснити повільнішою дифузією препарату у хворих, які перенесли оперативне втручання [11, 15, 16, 17, 20].

Отже, рифампіцин досить швидко проникає в кров і виявляється в ній упродовж усього дослідження (через 2-6 годин після введення). У нормальній легеневій тканині препарат закономірно виявляється, але в менших концентраціях, аніж у крові. Ще меншим був уміст у гіперплазованих бронхопальмональних лімфатичних вузлах. У хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень у стінках і вмісті каверн рифампіцин визначався в нижчій концентрації, ніж у гіперплазованих бронхопальмональних лімфатичних вузлах, проте туберкулостатична активність його була вища за мінімальну. Рифампіцин має високі дифузні можливості, визначається в казеозно-некротичному вмісті туберкулом і внутрішньогрудних лімфатичних вузлах. Це дає змогу рекомендувати препарат у разі лікування хворих не тільки на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, а й зі значними залишковими туберкульозними змінами в легенях для стерилізації інкапсульованих вогнищ казеозу. Проте проникнення цих ПТП у патологічні вогнища у хворих на туберкульоз легень вивчено недостатньо чи на малій кількості матеріалу.

Н.А. Кисліцина та Н.І. Котова провели дослідження концентрації рифампіцину й ізоніазиду в легенях у хворих на активний туберкульоз (129 і 140 пацієнтів відповідно) віком від 12 до 60 років, особи жіночої статі становили 19,3 та 17,1 %. Використана тест-доза препаратів – 10 мг/кг одноразово перорально за 2-5,5 годин до резекції легень. За добу до дослідження хворі не отримували ПТП. Концентрацію препаратів встановлено за допомогою

мікробіологічного методу з використанням як тест-мікроба золотистого стафілококу при визначенні вмісту рифампіцину й лабораторного штаму МБТ АКАДЕМІЯ – при визначенні вмісту ізоніазиду. Мінімальна гальмівна концентрація для рифампіцину (після 4-кратних контрольних досліджень рядів розведення) й ізоніазиду (після 8-кратних контрольних досліджень рядів розведення) становила 0,01 мкг/мл. Отримані дані оброблені з використанням критерію Стьюдента. Показники концентрації рифампіцину й ізоніазиду в патологічних вогнищах резекційованих легень хворих на туберкульоз у період від 2 до 5,5 годин після введення препаратів наведено в табл. 3 та 4.

Порівняння достовірно різних окремих показників концентрації кожного з препаратів (коливання крайніх рівнів концентрації, виражених у КП мінімальної гальмівної концентрації, КП мінімальних туберкулостатичних концентрацій у період достовірних максимальних пікових концентрацій, середнє значення концентраційних градієнтів тканина/кров) у патологічних вогнищах легень дає можливість оцінити здатність препаратів проникати в них (табл. 5).

Здатність рифампіцину й ізоніазиду проникати в різні патологічні вогнища легень хворих на туберкульоз неоднакова. Рифампіцин та ізоніазид характеризуються різною здатністю проникнення в однакові патологічні фокуси. Вищий ступінь проникнення рифампіцину відзначається в казеозних лімфатичних вузлах, а ізоніазиду – в циротичних тканинах легень. Нижчий ступінь проникнення рифампіцину встановлений у туберкуломах і вмісті каверн, а ізоніазиду – в туберкуломах, вмісті каверн і казеозних лімфатичних вузлах. З огляду на високу концентрацію рифампіцину й ізоніазиду в патологічних вогнищах резекційованих легень хворих на туберкульоз (яка перевищує мінімальну туберкулостатичну концентрацію в 50-100 разів і більше) можна розраховувати на високу концентрацію препаратів. Оскільки ступінь проникнення препаратів у різні вогнища ураження неоднакова, доцільно при їх призначенні враховувати характер туберкульозного процесу: вищий ступінь проникнення рифампіцину встановлений у казеозних некротичних лімфатичних вузлах, далі в туберкульозних вогнищах, стінках каверн і циротичній тканині легень, ізоніазиду – в циротичних тканинах легень, у туберкульозних вогнищах і стінці каверн.

Н.А. Кисліциною, Н.І. Котовою й О.М. Іванютою досліджувалися також концентрації рифампіцину й ізоніазиду в резекційному матеріалі при оперативному втручанні на легенях, адже однією з важливих умов ефективного лікування хворих на туберкульоз є висока концентрація ПТП у патологічно змінених тканинах. Дослідженню концентрації рифампіцину й ізоніазиду присвячено поодинокі роботи, а матеріалом вивчення є тільки сироватка крові [15, 16, 19, 20].

Автори досліджували концентрацію рифампіцину й ізоніазиду в крові та патологічних фокусах резекційованих легень хворих на туберкульоз при ізолюваному та комбінованому прийомі. Пацієнти отримували препарати перорально в дозі 10 мг на 1 кг маси тіла за 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5 і 5,5 годин до резекції легень. Концентрацію визначали за допомогою мікробіологічного методу дифузії. Для вивчення вмісту рифампіцину використовували

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 4. Показники концентрації ізоніазиду в патологічних вогнищах легень (Н.А. Кисліцина)

Об'єкт дослідження	Показники концентрації ізоніазиду		
	1	2	3
Туберкульозні вогнища	80-36	60	14,4±0,53
Туберкуломи	49-18	49	8,6±0,34
Стінка каверни	85-18	85	11,0±0,53
Казеозні внутрішньогрудні лімфатичні вузли	86-2	86	4,8±1,77
Вміст каверни	56-29	56	9,6±0,61
Циротична тканина легені	390-27	390	42,2±6,6

Таблиця 3. Показники концентрації рифампіцину в патологічних вогнищах легень (Н.А. Кисліцина)

Об'єкт дослідження	Показники концентрації рифампіцину		
	1	2	3
Туберкульозні вогнища	243-10	121	17,6±2,4
Туберкуломи	194-14	101	9,3±0,43
Стінка каверни	117-11	117	15,3±0,88
Казеозні внутрішньогрудні лімфатичні вузли	405-1	405	21,3±10,4
Вміст каверни	106-10	106	8,5±0,7
Циротична тканина легені	120-7	120	15,7±4,8

Таблиця 5. Спроможність рифампіцину й ізоніазиду проникати в патологічні вогнища легень (Н.А. Кисліцина)

Об'єкт дослідження	Рифампіцин	Ізоніазид
Туберкульозні вогнища	2	2
Туберкуломи	3	3
Стінка каверни	2	2
Казеозні внутрішньогрудні лімфатичні вузли	1	3
Вміст каверни	3	3
Циротична тканина легені	2	1

як тест-мікроб золотистий стафілокок, ізоніазиду – лабораторний штам МБТ АКАДЕМІЯ. Концентрацію препаратів у крові досліджували в макроскопічно незмінній легеневій тканині, гіперплазованих лімфатичних вузлах, стінці каверни, туберкуломах, туберкульозних вогнищах і казеозних внутрішньогрудних лімфатичних вузлах.

При введенні рифампіцину ізольовано та в комбінації з ізоніазидом встановлено: найвища концентрація препарату як при ізольованому, так і при комбінованому введенні визначалася в крові (пік концентрації становив 6,95±1,26 та 1,19±0,19 мкг/мл відповідно), нижчі концентрації виявлялися в макроскопічно незмінній легеневій тканині (2,22±0,34 та 0,99±0,16 мкг/мл), гіперплазованих лімфатичних вузлах (1,14±0,33 та 0,72±0,13 мкг/мл) і ще нижчі – в патологічно змінній тканині стінки каверни (1,03±0,82 та 0,39±0,08 мкг/мл), туберкульозних вогнищах (2,43±1,34 та 0,3±0,07 мкг/мл), туберкуломах (0,18±0,16 та 0,12±0,04 мкг/мл) і казеозних лімфатичних вузлах (0,03±0,03 та 0,03±0,04 мкг/мл) ($p < 0,01-0,05$).

Достовірні зміни концентрації рифампіцину, введеного ізольовано та в комбінації з ізоніазидом, спостерігалися впродовж 2-4,5 годин ($p < 0,01-0,05$). Виявлено зміну концентрації рифампіцину в однакові часові проміжки при ізольованому й комбінованому застосуванні в усіх досліджуваних матеріалах, окрім казеозних внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Рифампіцин, уведений ізольовано, визначався в більшій концентрації (у 2,5-3,5 рази), ніж після комбінованого застосування з ізоніазидом. Лише через 3 години після введення суміші препаратів виявлялася достовірно ($p < 0,01-0,05$) більша концентрація рифампіцину (у 2,5 рази) й тільки в патологічно змінених тканинах. Ступінь зміни концентрації препарату був стабільним (у 2,5-3,5 рази) незалежно від строків введення та майже однаково виражений у різних матеріалах ($p < 0,01-0,05$).

При дослідженні вмісту ізоніазиду в крові та резеційованих легенях найвищий показник встановлено в крові при введенні ізольовано та в комбінації з рифампіцином (пік концентрації – 4,11±0,64 та 3,2±0,59 мкг/мл відповідно), нижчий – у макроскопічно незмінній легеневій тканині (0,58±0,1 та 0,96±0,13 мкг/мл), гіперплазованих лімфатичних вузлах (0,53±0,13 та 0,42±0,05 мкг/мл) і ще нижчий – у патологічно змінній тканині: стінці каверни (0,59±0,12 та 0,21±0,04 мкг/мл), туберкульозних вогнищах (0,6±0,09 та 0,45±0,07 мкг/мл), туберкуломах (0,49±0,12 та 0,29±0,07 мкг/мл), казеозних внутрішньогрудних лімфатичних вузлах (0,21±0,11 та 0,02±0,02 мкг/мл) ($p < 0,01-0,05$).

Достовірні зміни концентрації ізоніазиду, введеного ізольовано та в комбінації з рифампіцином, виявлялися впродовж 2,5-5,5 годин. Спосіб введення ізоніазиду (ізольовано чи комбіновано) впливав на концентрацію препарату в крові та гіперплазованих прикореневих лімфатичних вузлах і майже не відобразився на його

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

концентрації в патологічно зміненій і макроскопічно незміненій легеневій тканині. Вміст ізоніазиду знижувався при комбінованому введенні з рифампіцином. Ступінь зміни концентрації препарату був майже стабільним (у 1,5-2 рази) незалежно від часу введення та матеріалу дослідження.

Відомо, що зниження концентрації препаратів призводить до зменшення ефективності лікування хворих на туберкульоз, оскільки серед багатьох причин провідною є дифузна здатність ПТП. У результаті дослідження встановлено значне зниження концентрації рифампіцину при комбінованому застосуванні з ізоніазидом, тоді як мінімальна гальмівна концентрація препарату однакова при ізольованому та комбінованому введенні. Тож у клінічній практиці доцільно застосовувати ізоніазид і рифампіцин ізольовано з розривом у часі введення не менш як 6 годин.

Висновки

Основними причинами невдачі лікування хворих на туберкульоз легень у разі застосування ПТП першого ряду є: недотримання режимів терапії пацієнтами, неконтрольоване лікування, тяжкі побічні реакції внаслідок хіміотерапії, погана переносимість лікування, розвиток резистентності МБТ, наявність супутньої патології,

що заважає повноцінному лікуванню, неможливість забезпечення в крові та тканинах ураження достатньої концентрації препаратів у результаті як порушення всмоктування в ШКТ, так і швидкої їх інактивації.

Однією з можливих причин неефективного лікування хворих на туберкульоз легень є неоптимальна й недостатня кількість досліджень концентрації препаратів у сироватці крові, що призводить до недостатнього надходження ПТП у тканини та зони ураження легень.

У разі невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, після 2 місяців інтенсивної фази терапії, крім визначення резистентності до ПТП доцільно встановити концентрацію препарату в сироватці крові та при недостатньому показнику перевести хворого на парентеральне введення.

За наявності у хворого на вперше діагностований туберкульоз легень супутньої патології з боку ШКТ перед призначенням лікування доцільно дослідити пікові концентрації ПТП у сироватці крові та визначити показник кишкового проникнення (за допомогою лактулозо-манітолового тесту).

Варто провести дослідження концентрації ПТП в органах і зонах ураження легень із метою рекомендації до хірургічного лікування та призначення ефективної хіміотерапії після його проведення.

Література

1. Фещенко Ю.І. та ін. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006-2010 роки. *Укр. пульмонолог. журн.* 2011; 4: 5-10.
2. Mitnick C., McGee B., Peloquin C. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; vol. 10, no. 3: 381-401.
3. Егоров А.М., Сазыкин Ю.О. Некоторые проблемы химиотерапии туберкулеза с учетом новых данных о его возбудителе. *Антибиотики и химиотерапия.* 2000; 5: 11-15.
4. March F. et al. Molecular genetics of drug resistant Mycobacterium tuberculosis. *Intern. J. Tubercul. Lung Dis.* 1997; vol. 25: 1044-1047.
5. Somoskovi A. et al. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis. *Intern. J. Tubercul. Lung Dis.* 1998; vol. 2, no. 1: 72-89.
6. Sensi P. History of the development of rifampin. *Clin. Infect. Dis.* 1983; vol. 5, no. 3: 402-406.
7. Merle A. The use of rifampin in the treatment of nontuberculous infections. *Reviews of Infectious Diseases.* 1983; vol. 5, no. 3: 402-406.
8. Rattan A., Kalia A., Ahmad N. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: molecular perspectives. *Emerg. Infect. Dis.* 1998; 4 (2): 195-209.
9. Егоров А.М., Сазыкин Ю.О. Химиотерапия туберкулеза. О традиционных и новых подходах к созданию антимикобактериальных лекарственных препаратов. *Антибиотики и химиотерапия.* 2002; 6: 3-6.
10. Starke J.R. Resurgence of tuberculosis in children. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 16: 154-156.
11. Мишин Ю.В. Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины. *Consilium Medicum Ukraina.* 2010; т. 4, № 1: 26-31.
12. Коровкин В.С. Антибактериальная терапия туберкулеза легких [Электронный ресурс]. – Режим доступа: antibakterialnaja_terapija_UBERK_LEGKIH.doc.
13. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: МИА, 2010. – 872 с.
14. Кужко М.М., Гульчук Н.М. та ін. Доклінічні аспекти рифампіцинів у фізіотерапії. *Український хіміотерапевтичний журнал.* 2012; 3: 104-107.
15. Кислицина Н.А., Котова Н.И. Концентрация рифампицина в патологических образованиях резецированных легких. *Проблемы туберкулеза.* 1975; 6: 79-81.
16. Кислицина Н.А. Сравнительная оценка проникновения рифампицина и изониазида в патологические очаги легких больных туберкулезом. *Проблемы туберкулеза.* 1985; 6: 55-57.
17. Иванюта О.М., Отрощенко П.Г. и др. Концентрация туберкулостатических препаратов в крови и ткани легкого при различных путях их введения. *Проблемы туберкулеза.* 1980; 8: 60-63.
18. Кислицина Н.А., Котова Н.И. Концентрация рифампицина и изониазида в крови и резецированных легких больных туберкулезом при комбинированном приеме препаратов. *Проблемы туберкулеза.* 1980; 8: 63-65.
19. Feshchenko Y. et al. Effectiveness of intravenous isoniazid and ethambutol administration in patients with tuberculosis meningoencephalitis and HIV infection. *Tuberculosis and Respiratory Diseases.* 2020; 83 (1): 96-103.
20. Feshchenko Y. et al. Efficacy and safety of intravenous chemotherapy during intensive treatment phase in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Advances in Respiratory Medicine.* 2018; vol. 86, no. 4: 159-167.

References

1. Feshchenko Y.I. et al. Assessment of tuberculosis control in Ukraine for period 2006-2010. *Ukrainian Pulmonology Journal.* 2011; 4: 5-10.
2. Mitnick C., McGee B., Peloquin C. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; vol. 10, no. 3: 381-401.
3. Egorov A.M., Sazykin Y.O. Some problems of chemotherapy for tuberculosis, taking into account new data on its causative agent. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2000; 5: 11-15.
4. March F. et al. Molecular genetics of drug resistant Mycobacterium tuberculosis. *Intern. J. Tubercul. Lung Dis.* 1997; vol. 25: 1044-1047.
5. Somoskovi A. et al. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis. *Intern. J. Tubercul. Lung Dis.* 1998; vol. 2, no. 1: 72-89.
6. Sensi P. History of the development of rifampin. *Clin. Infect. Dis.* 1983; vol. 5, no. 3: 402-406.
7. Merle A. The use of rifampin in the treatment of nontuberculous infections. *Reviews of Infectious Diseases.* 1983; vol. 5, no. 3: 402-406.
8. Rattan A., Kalia A., Ahmad N. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: molecular perspectives. *Emerg. Infect. Dis.* 1998; 4 (2): 195-209.
9. Egorov A.M., Sazykin Y.O. Chemotherapy of tuberculosis. On traditional and new approaches to the creation of antimycobacterial drugs. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2002; 6: 3-6.
10. Starke J.R. Resurgence of tuberculosis in children. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 16: 154-156.
11. Mishin Y.V. Optimization of treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients based on the principles of evidence-based medicine. *Consilium Medicum Ukraina.* 2010; 1 (4): 26-31.
12. Korovkin V.S. Antibacterial therapy of pulmonary tuberculosis. Available at: antibakterialnaja_terapija_UBERK_LEGKIH.doc.
13. Belousov Y.B. Clinical pharmacology and pharmacotherapy. – Moscow: MIA, 2010. – 872 c.
14. Kuzhko M.M. et al. Preclinical aspects of rifampicins in tuberculosis. *Ukrainian Pulmonology Journal.* 2012; 3: 104-107.
15. Kislytsyna N.A., Kotova N.I. Kонтсentratsii rifampitsina v patologicheskikh obrazovaniyakh rezetsirovannykh legkikh [Concentration of rifampicin in pathological formations of resected lungs]. *Probl. Tuberk.* 1975; 6: 79-81.
16. Kislytsyna N.A. Sravnitel'naia otsenka proniknoveniia rifampitsina i izoniazida v patologicheskie ochagi legkikh bol'nykh tuberkulezom [Comparative evaluation of rifampicin and isoniazid penetration into the pathological foci of the lungs in tuberculosis patients]. *Probl. Tuberk.* 1985; 4: 55-57.
17. Ivanyuta O.M., Otroschenko P.G. et al. Concentration of tuberculostatic drugs in the blood and lung tissue with various routes of administration. *Probl. Tuberk.* 1980; 8: 60-63.
18. Kislicina N.A., Kotova N.I. Concentration of rifampicin and isoniazid in the blood and resected lungs of tuberculosis patients with combined use of drugs. *Probl. Tuberk.* 1980; 8: 63-65.
19. Feshchenko Y. et al. Effectiveness of intravenous isoniazid and ethambutol administration in patients with tuberculosis meningoencephalitis and HIV infection. *Tuberculosis and Respiratory Diseases.* 2020; 83 (1): 96-103.
20. Feshchenko Y. et al. Efficacy and safety of intravenous chemotherapy during intensive treatment phase in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Advances in Respiratory Medicine.* 2018; vol. 86, no. 4: 159-167.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Кужко Михайло Михайлович

Провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6730-9238

Тлустова Тетяна Володимирівна

Завідувач відділення діагностики хіміорезистентних форм туберкульозу ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7930-5832

Бутов Дмитро Олександрович

Доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету.

Д-р мед. наук.

4, просп. Науки, м. Харків, 61022, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-6322-9385

Гуменюк Микола Іванович

Провідний науковий співробітник відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук.

10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Процик Любомир Миронович

Старший науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7719-9124

Тараненко Андрій Володимирович

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

10, вул. М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.

Kuzhko Mykhailo Mykhailovych

Leading Researcher, National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine.

MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6730-9238

Tlustova Tetiana Volodymyrivna

Head of the Department of Diagnostic of Chemically Resistant Forms of Tuberculosis, National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine.

PhD.

10, Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7930-5832

Butov Dmytro Oleksandrovych

Associate Professor, Department of Phthiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University.

MD.

4, Science ave., Kharkiv, 61022, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-6322-9385

Gumeniuk Mykola Ivanovych

Leading Researcher, Department of Technologies of Treatment of Nonspecific Lung Diseases, National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine.

MD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Protsyk Liubomyr Myronovych

Senior Researcher, National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine.

PhD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7719-9124

Taranenko Andrii Volodymyrovych

National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Кужко Михайло Михайлович

10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

E-mail: info@incure.info