



М.М. Кужко, М.Т. Клименко, Н.М. Гульчук, М.І. Линник,
О.В. Аврамчук, Л.М. Процик

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

Можливості фармакотерапії туберкульозу легень

Мета роботи — на підставі даних фармакокінетики та бактеріостатичної активності крові (БАК) за різних способів введення антимікобактеріальних препаратів визначити доцільність дослідження клінічної ефективності внутрішньовенної хіміотерапії в інтенсивну фазу лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

Матеріали та методи. Проведено порівняльний аналіз фармакокінетики та БАК крові за різних способів введення препаратів рифаміцинового ряду. Також проведено вивчення клінічної ефективності різних способів введення рифаміцину SV, ізоніазиду та етамбутолу у 60 хворих шляхом оцінки динаміки процесу за допомогою комп'ютерної томографії.

Результати та обговорення. Встановлено, що середнє значення максимальної концентрації рифаміцину натрієвої солі після внутрішньовенного введення в дозі 450–600 мг становить $(22,9 \pm 2,3)$ мкг/мл, що вірогідно ($p < 0,05$) перевищує концентрацію рифампіцину в разі прийому в капсулах у дозі 450–600 мг $(8,9 \pm 1,3)$ мкг/мл. Встановлено, що мінімальна інгібувальна концентрація рифаміцину SV у 10 разів менша за аналогічний показник рифампіцину — 0,03 та 0,3 мкг/мл відповідно.

Високих рівнів БАК досягнуто у 100 % пацієнтів, що отримували ізоніазид, рифаміцин SV та етамбутол шляхом внутрішньовенної інфузії. За перорального введення ізоніазиду, рифаміцину та етамбутолу перорально високих рівнів БАК досягнуто у $(90,9 \pm 8,7)$ % хворих. Результати дослідження динаміки БАК протягом шести годин свідчили про збереження показників у межах високих та середніх рівнів.

За результатами клінічного дослідження встановлено, що у хворих основної групи, які отримували препарати в парентеральній формі, симптоми інтоксикації зникали в середньому через $(2,2 \pm 0,2)$ тиж, у хворих контрольної групи — через $(3,1 \pm 0,4)$ тиж ($p < 0,05$), знебацелення за даними мікроскопії досягнуто у 100,0 % хворих основної групи, у контрольній групі — лише у 14 $(82,4 \pm 9,2)$ %, а за показниками культурального дослідження припинення бактеріовиділення в основній та контрольній групах спостерігалось у 21 (100 %) та 16 $(80,0 \pm 8,9)$ % хворих відповідно ($p < 0,05$). Середні терміни загоєння порожнин у хворих основної групи становили $(3,1 \pm 0,3)$ міс, у контрольній групі — $(3,7 \pm 0,5)$ міс ($p > 0,05$).

Висновки. Максимальна концентрація рифаміцину SV після внутрішньовенного введення в 2,5 разу перевищує концентрацію за перорального прийому препарату в капсулах. Комплексне внутрішньовенне застосування антимікобактеріальних препаратів супроводжувалося лише великими та середніми рівнями БАК. Середні строки спостереження симптомів інтоксикації в основній групі хворих з парентеральним введенням ізоніазиду, рифаміцину SV та етамбутолу були вірогідно меншими, ніж у контрольній групі. В основній групі спостерігалася тенденція до швидшого знебацелення, за даними обох методів мікробіологічного дослідження, та швидші темпи рубцювання порожнин розпаду порівняно із контрольною групою.

Ключові слова

Вперше діагностований туберкульоз легень, рифаміцин SV, лікування.

Пріоритетним питанням фізіатрії залишається етіотропне лікування. В Україні антимікобактеріальну терапію проводять за стандар-

тами, затвердженими наказом МОЗ України від 09.06.2006 р. № 385 [3–5]. Хворим на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) переважно вводять протитуберкульозні препарати (ПТП) перорально, а ін'єкційний шлях рекомендовано лише для стрептоміцину [8]. Препарати реко-

мендують вводити внутрішньовенно лише пацієнтам з низькою прихильністю до лікування. Зустрічаються поодинокі роботи вітчизняних вчених щодо інфузійної терапії туберкульозу. Так, за даними Й.Б. Бялика та співавт., внутрішньовенне введення парааміносаліцилової кислоти (ПАСК) підвищує ефективність лікування, рідше зумовлює диспепсичні розлади [2]. Також порівнювали ефективність внутрішньовенного застосування етамбутолу порівняно з його пероральним прийомом [1]. С.О. Черенько та співавт. [6] встановили, що помірно ефективні ПТП, до яких належить етамбутол, за поєднаного прийому (2–5 ПТП одночасно) мають синергічну бактеріостатичну дію, яка довше зберігається, і тривалість дії пропорційно збільшується у разі збільшення кількості ПТП у режимі хіміотерапії (2 ПТП або більше 2 ПТП).

Мета роботи — на підставі даних фармакокінетики та бактеріостатичної активності крові (БАК) за різних способів введення антимікобактеріальних препаратів визначити доцільність дослідження клінічної ефективності внутрішньовенної хіміотерапії в інтенсивну фазу лікування хворих на ВДТБ легень.

Матеріали та методи

Проведено порівняльний аналіз фармакокінетики та БАК за різних способів введення антимікобактеріальних препаратів:

- рифаміцин SV натрієва сіль, концентрат 30 мг/мл для приготування розчину для інфузій (Ріфонат®, «Юрія-Фарм», Україна), етамбутол (Інбутол®, 10 % розчин для інфузій («Юрія-Фарм», Україна), 10 % розчин ізоніазиду для інфузій вітчизняного виробника;
- рифампіцин, капсули для перорального прийому по 150 мг індійського виробництва; етамбутол у таблетках по 400 мг індійського виробництва, ізоніазид у таблетках по 300 мг вітчизняного виробництва.

Проведено комплексне дослідження, яке передбачало вивчення фармакокінетичної різниці між внутрішньовенним та пероральним застосуванням препаратів рифаміцину; визначення мінімальних інгібувальних концентрацій похідних рифаміцину на тест-штамі H37Rv; дослідження БАК у разі комплексного парентерального застосування гідрозиду ізонікотинової кислоти, етамбутолу гідрохлориду та препаратів рифаміцину.

Передусім визначали концентрації досліджуваних препаратів у сироватці крові за допомогою хроматографічного методу (на високоефективному рідинному хроматографі фірми Perkin-

Elmer, США). Вивчали 80 зразків крові, набраних у 20 пацієнтів.

Порівнювали два режими застосування препаратів: рифаміцину SV внутрішньовенно (ОГ) та рифампіцину перорально (КГ).

Пацієнтам одноразово вводили внутрішньовенно крапельно рифаміцину SV натрієву сіль (Ріфонат®, концентрат для приготування розчину для інфузій, 30 мг/мл; «Юрія-Фарм», Україна) у дозі 450–600 мг. Через кілька днів хворі для порівняння отримували одноразово перорально рифампіцин у капсулах (по 450–600 мг). Інші препарати в день дослідження не призначали. В день дослідження у хворих протягом 6 год брали зразки крові. Терміни обстеження визначали за даними фармакодинаміки препаратів та особливостями розмноження МБТ.

Мінімальні інгібувальні концентрації рифаміцину та рифаміцину SV натрієвої солі встановлювали за допомогою тест-штаму H37Rv з використанням рідкого живильного середовища Проскауера—Бека з додаванням до нього *extempore* нормальної конячої сироватки.

БАК у разі комплексного внутрішньовенного введення антимікобактеріальних препаратів досліджували за методикою Рудого на лабораторному штамі H37Rv за 69 зразками крові хворих, набраних у 12 пацієнтів [7].

Про рівень БАК судили за найбільшим розведенням крові, в якому ще спостерігалася затримка росту мікобактерій. Низькою вважали БАК у розведеннях 1 : 2, 1 : 4, середньою — 1 : 8 — 1 : 16, високою — 1 : 32 — 1 : 512.

У процесі дослідження вивчали динаміку ефективності лікування за допомогою комп'ютерної томографії.

Результати та обговорення

Основні положення хіміотерапії туберкульозу ґрунтуються на даних досліджень антимікробного ефекту протитуберкульозних препаратів та залежності його від створюваної максимальної концентрації в крові препаратів, водночас як термін контакту з МБТ не має істотного значення. З огляду на це ми дослідили фармакокінетику рифаміцину в разі перорального застосування та рифаміцину — шляхом внутрішньовенної інфузії. З урахуванням особливостей фармакокінетики пікові концентрації препаратів визначали через 2 год за перорального застосування препарату та через 10 хв після внутрішньовенного введення.

Встановлено, що середнє значення максимальної концентрації рифаміцину натрієвої солі після внутрішньовенного введення в дозі 450–600 мг становить $(22,9 \pm 2,3)$ мкг/мл, що вірогід-

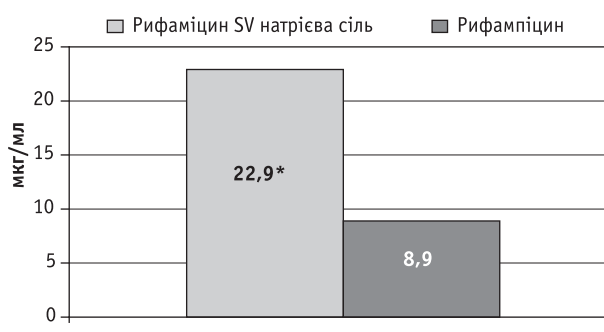


Рис. 1. Максимальні концентрації препаратів за різних способів введення

Примітка. * Відмінність між показниками достовірна ($p < 0,05$)

но ($p < 0,05$) перевищує концентрацію рифампіцину в разі прийому в капсулах у дозі 450–600 мг ($8,9 \pm 1,3$) мкг/мл (рис. 1).

Встановлено, що мінімальна інгібуюча концентрація «Ріфонату» у 10 разів менша за аналогічний показник рифампіцину – 0,03 та 0,3 мкг/мл відповідно (табл. 1).

Порівнювали БАК за різних способів введення препаратів:

- внутрішньовенне застосування ізоніазиду, рифаміцину SV натрієвої солі та інбутолу;
- пероральне застосування ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу.

БАК щодо штаму H37Rv у разі внутрішньовенного застосування препаратів наведено на рис. 2.

Отримані величини порівнювали зі значеннями БАК, визначеними в разі застосування перораль-

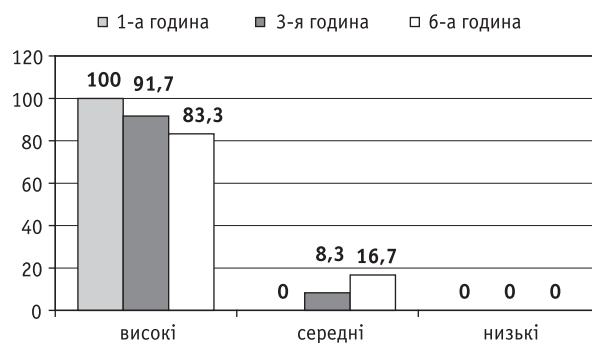


Рис. 2. БАК у разі внутрішньовенного застосування препаратів

них форм препаратів. У всіх групах визначали середні та високі показники БАК у першу годину дослідження. Високих рівнів БАК досягнуто у 100 % пацієнтів, що отримували ізоніазид, рифаміцин SV та етамбутол шляхом внутрішньовенної інфузії. За перорального введення ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу перорально високих рівнів БАК досягнуто у ($90,9 \pm 8,7$) % хворих.

На третій годині після застосування препаратів повторно визначали рівні БАК. Результати свідчили про збереження показників у межах високих та середніх рівнів. У першій групі висока БАК спостерігалася у ($91,7 \pm 8,0$) % пацієнтів, середня – у ($8,3 \pm 8,0$) % хворих. У другій групі (на тлі пероральних препаратів) висока БАК була у ($81,8 \pm 11,6$) % пацієнтів (табл. 2).

На шостій годині дослідження тільки комплексне внутрішньовенне застосування антими-

Таблиця 1. Мінімальні інгібувальні концентрації відносно штаму H37Rv, мкг/мл

Препарат	Концентрація									
	5	2,5	1,25	0,6	0,3	0,15	0,07	0,03	0,015	контроль
Рифампіцин	–	–	–	–	–	++	+++	++++	++++	++++
«Ріфонат»	–	–	–	–	–	–	–	–	++	++++

Примітка. Не спостерігається росту півки МБТ (–); ріст півки МБТ (+).

Таблиця 2. Бактеріостатична активність крові відносно штаму H37Rv ($M \pm m$), %

Час дослідження, год	Група хворих (n)	БАК					
		Мала (1 : 2 — 1 : 4)		Середня (1 : 8 — 1 : 16)		Висока (1 : 32 — 1 : 512)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Перша	1 (12)	–	–	–	–	12	100
	2 (11)	–	–	1	$9,1 \pm 8,7$	10	$90,9 \pm 8,7$
Третя	1 (12)	–	–	1	$8,3 \pm 8,0$	11	$91,7 \pm 8,0$
	2 (11)	1	$9,1 \pm 8,7$	1	$9,1 \pm 8,7$	9	$81,8 \pm 11,6$
Шоста	1 (12)	–	–	2	$16,7 \pm 10,8^*$	10	$83,3 \pm 10,8^*$
	2 (11)	2	$18,2 \pm 11,6$	6	$54,5 \pm 15,0$	3	$27,3 \pm 13,4$

Примітка. * Різниця між показниками першої та другої груп вірогідна ($p < 0,05$).

кобактеріальних препаратів супроводжувалося великими ($83,3 \pm 10,8$) % та середніми ($16,7 \pm 10,8$) % рівнями БАК. У хворих із комплексним пероральним застосуванням антимікобактеріальних препаратів переважали середні рівні БАК — ($54,5 \pm 15,0$) %. У ($18,2 \pm 11,6$) % осіб зафіксовано низький рівень згаданого показника.

Про високу ефективність внутрішньовенного введення антимікобактеріальних препаратів свідчать результати доклінічних досліджень, які слугували підґрунтям для подальшого вивчення клінічної ефективності внутрішньовенної хіміотерапії в інтенсивну фазу лікування.

У програмі лікування взяли участь 60 хворих, яких було розподілено на основну (ОГ) та контрольну (КГ) групи, які були аналогічні за статтю, віком, клінічними та рентгенологічними характеристиками процесу. Всі вони пройшли інтенсивний етап антимікобактеріальної терапії у фтизіопульмонологічному відділенні НІФП. Хворі основної групи отримували внутрішньовенно ізоніазид, рифаміцин (Ріфонат[®], концентрат 30 мг/мл для приготування розчину для інфузій; «Юрія-Фарм», Україна) та етамбутол (Інбутол[®], 10 % розчин для інфузій; «Юрія-Фарм», Україна) в складі комплексної терапії. Контрольній групі проводили стандартизовану терапію.

Лікування із використанням внутрішньовенних інфузій в ОГ розпочинали на першому тижні після госпіталізації, що було пов'язано із дообстеженням. Препарати вводили у фармакопейно припустимих дозах.

Вияви інтоксикації до початку лікування спостерігалися у 22 ($73,3 \pm 8,1$) % хворих ОГ та у 20 ($66,7 \pm 8,6$) % хворих КГ. Всі вони скаржилися на слабкість, пітливість, підвищену стомлюваність, брак апетиту. Через 2 міс терапії загальний стан нормалізувався майже у 95 % хворих обох груп. У хворих ОГ симптоми інтоксикації зникали в середньому через ($2,2 \pm 0,2$) тиж, у хворих КГ — через ($3,1 \pm 0,4$) тиж ($p < 0,05$).

На момент госпіталізації бактеріовиділення було верифіковано мікроскопічно у 20 ($66,7 \pm 8,6$) % хворих ОГ, під час посіву — у 21 ($70,0 \pm 8,4$) %, у КГ — у 17 ($56,7 \pm 9,0$) % та у 20 ($66,7 \pm 8,6$) % хворих відповідно.

У разі парентерального введення препаратів, за даними мікроскопії, припинення бактеріовиділення досягнуто у 100,0 % хворих, у КГ — лише у 14 ($82,4 \pm 9,2$) %. За показниками культурального дослідження, припинення бактеріовиділення в ОГ досягали вірогідно частіше, ніж у КГ: у 21 (100 %) та 16 ($80,0 \pm 8,9$) % хворих відповідно ($p < 0,05$).

Середні терміни припинення бактеріовиділення, за даними дослідження мокроти мікро-

скопічно, в ОГ та КГ становили ($1,9 \pm 0,3$) та ($2,4 \pm 0,2$) міс, методом посіву — ($1,6 \pm 0,1$) та ($1,9 \pm 0,2$) міс відповідно ($p > 0,05$).

Протягом перших 3 міс рубцювання порожнин деструкції було досягнуто у 12 хворих ($54,5 \pm 10,6$) % ОГ та 9 ($40,9 \pm 10,5$) % пацієнтів КГ. Середні терміни загоєння порожнин у хворих ОГ становили ($3,1 \pm 0,3$) міс, у КГ — ($3,7 \pm 0,5$) міс ($p > 0,05$).

Наводимо два спостереження щодо внутрішньовенного застосування антимікобактеріальних препаратів у комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень.

Хворий М., 40 років. Туберкульоз легень діагностовано як: ВДТБ (13.07.11 р.) нижньої частки лівої легені (інфільтративний, фаза розпаду та засіву в обидві легені) Дестр+, МБТ+ М-, К+; резист. I+(E), II (0), гіст. 0, кровохаркання (19.07.11 р.), кат. 1, ког. 3 (2011 р.). Цукровий діабет I типу, інсулінозалежний, тяжка форма, лабільний перебіг зі схильністю до кетоацидозу і гіпоглікемії, стадія субкомпенсації. Вторинна діабетична полінейроангіопатія нижніх кінцівок.

На МСКТ від 09.07.11 р.: у задніх сегментах нижньої частки лівої легені — S 6, 9, 10 масивний інфільтрат з ділянкою розпаду неправильної форми до 6 см у діаметрі, в латеральних, передніх та в/частці правої легені вогнища засіву (рис. 3).

Хворому призначено лікування: 2 (H 10 % — 5 мл в/в, E — 12 мл в/в, R — 0,6 г в/в, S — 1,0 г в/м, Z — 1,5 г). Наприкінці інтенсивного етапу лікування проведено МСКТ-контроль: порівняно з МСКТ від 09.07.11 р. спостерігається позитивна динаміка процесу у вигляді виразного розсмоктування вогнищевої інфільтрації в обох легенях. Зліва в н/частці (S6) — рубцювання порожнин деструкції, ділянка консолідації паренхіми, на тлі якої помітне розширення бронха (рис. 4).

Хворого в задовільному стані виписано з відділення, рекомендовано продовжити лікування за 1-ю категорією за місцем проживання під спостереження дільничного фтизіатра. Діагноз на момент виписки: ВДТБ (13.07.11 р.) нижньої частки лівої легені (інфільтративний, фаза розсмоктування) Дестр-, МБТ-, М-, К-, резист. I+(E), II (0), гіст. 0, кровохаркання (19.07.11 р.), кат. 1, ког. 3 (2011 р.).

Хворий С., 1985 року народження. Туберкульоз легень діагностовано як: ВДТБ (21.07.11 р.) легень (дисемінований) Дестр-, МБТ+ М-, К+, резист. I (-), гіст. 0, кат. 1, ког. 3 (2011 р.).

На МСКТ від 29.07.11 р. МСКТ білатерально у верхніх частках (зліва більше) поліморфна

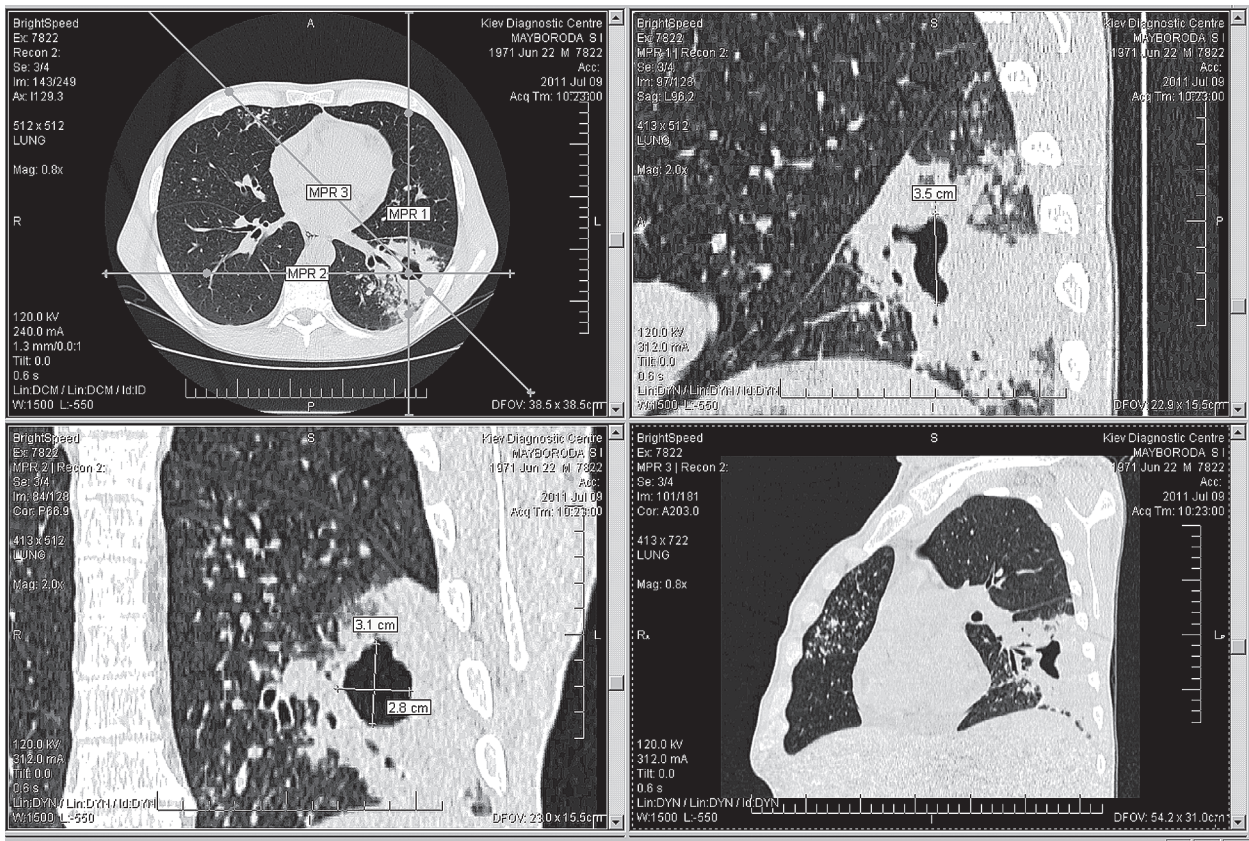


Рис. 3. МСКТ хворого М. до лікування

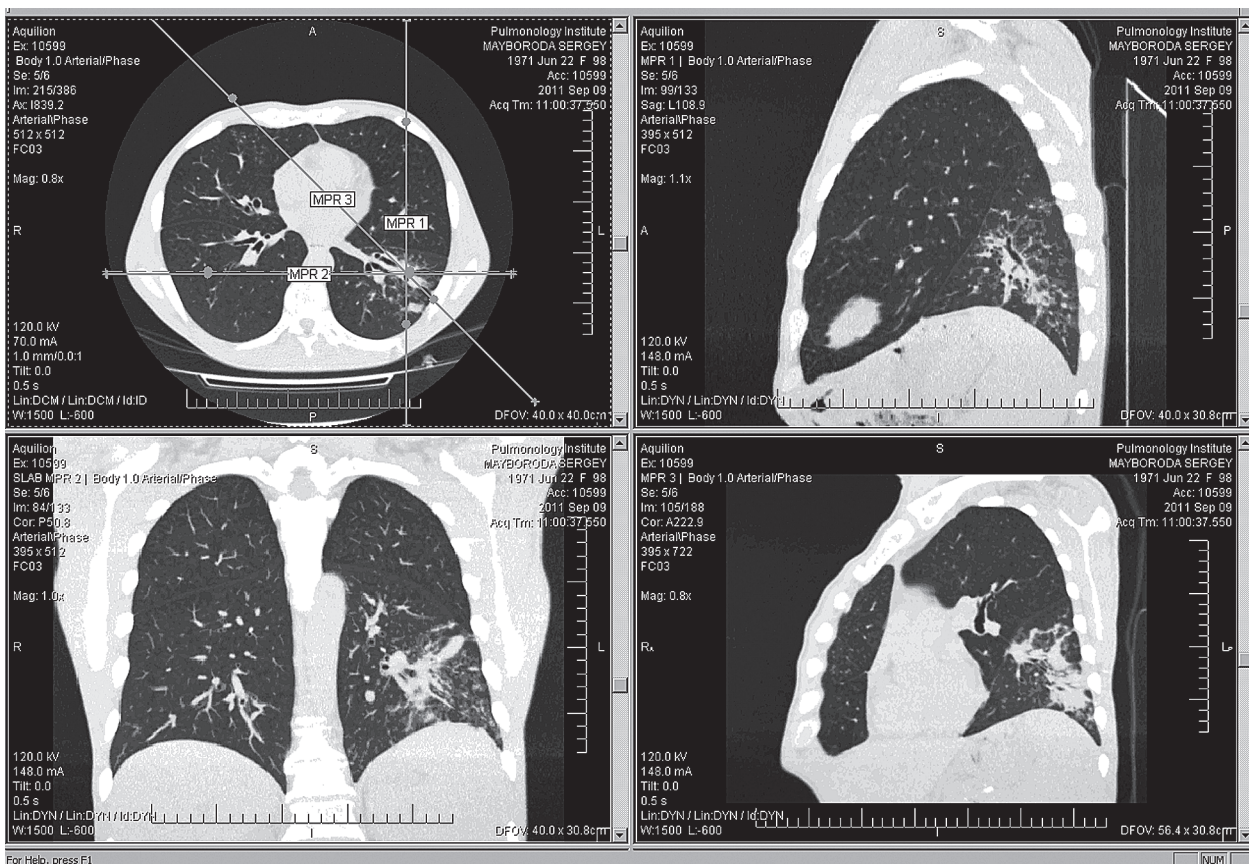


Рис. 4. МСКТ хворого М. (закінчення інтенсивного етапу лікування)

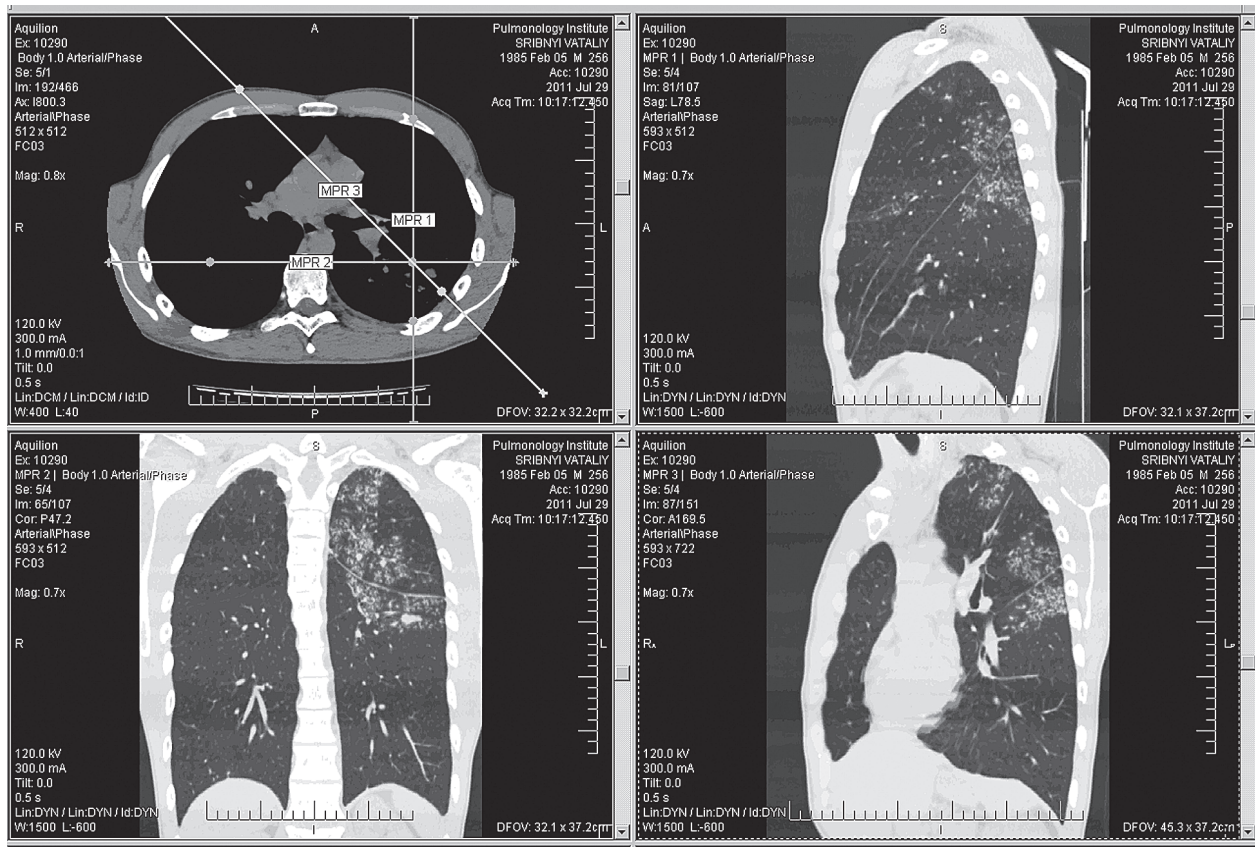


Рис. 5. МСКТ хворого С. до лікування

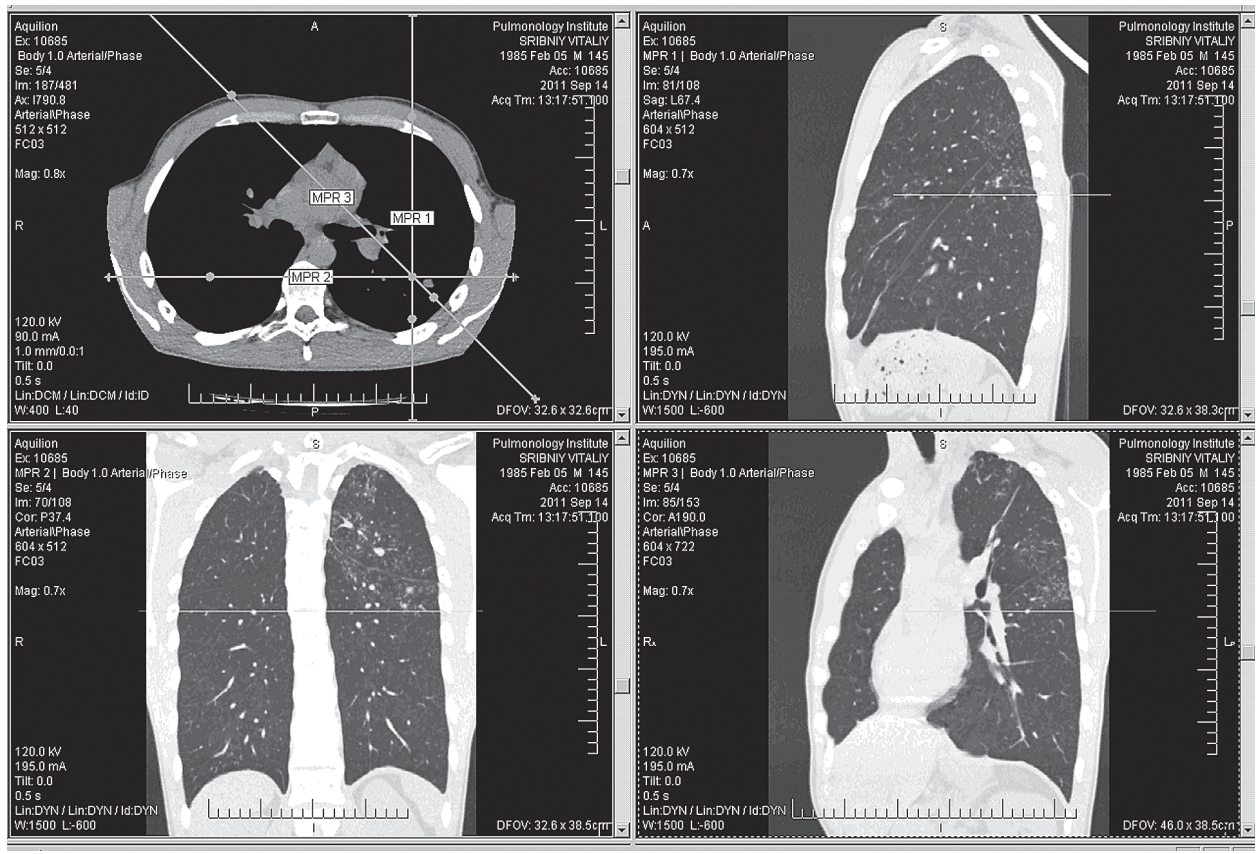


Рис. 6. МСКТ хворого С. (закінчення інтенсивного етапу лікування)

дисемінація на тлі підсиленого легеневого малянку (рис. 5).

Хворому призначено лікування: Н 10 % — 5,0 мл в/в, Е — 1,2 г в/в, R — 0,45 г в/в, Z — 2,0 г, S — 1,0 г в/м. Наприкінці інтенсивного етапу лікування проведено МСКТ-контроль: 14.09 МСКТ білатерально в легенях виразне розсмоктування вогнищ дисемінації за рахунок «м'яких» осередків. Порожнини деструкції не виявлено (рис. 6).

З діагнозом ВДТБ (21.07.11 р.) легень (дисемінований, фаза розсмоктування) Дестр–, МБТ–, М–, К–, резист. I (–), гіст. 0, кат. 1, ког. 3 (2011 р.) хворого виписано в задовільному стані з рекомендацією продовжити лікування за 1-ю категорією за місцем проживання під спостереженням дільничного фтизіатра.

Список літератури

1. Бялик Й.Б. Применение этамбутола в повышенных и обычных дозах при лечении больных с хроническими деструктивными формами туберкулеза легких // Пробл. туберкулеза. — 1988. — № 6. — С. 30–33.
2. Бялик Й.Б. та ін. Результати застосування ПАСК в комплексній хіміотерапії хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, хіміорезистентним туберкульозом легень // Укр. пульмонолог. журн. — 2006. — № 1. — С. 56–61.
3. Мельник В.М. Современные аспекты организации выявления, диагностики, лечения и профилактики туберкулеза // Dostog. Журнал для практикующих врачей. — 2006. — № 2. — С. 55–60.
4. Феценко Ю.І. та ін. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки // Укр. пульмонолог. журн. — 2011. — № 4. — С. 5–10.

Висновки

1. Максимальна концентрація рифаміцину натрієвої солі після внутрішньовенного введення в 2,5 разу перевищує концентрацію за перорального прийому препарату в капсулах.

2. Комплексне внутрішньовенне застосування антимікобактеріальних препаратів супроводжувалося лише великими та середніми рівнями БАК.

3. Середні строки спостереження симптомів інтоксикації в ОГ були вірогідно меншими, ніж у КГ. В ОГ спостерігалася тенденція до швидшого знебацелення, за даними обох методів дослідження, та швидші темпи рубцювання порожнин розпаду порівняно із КГ.

5. Феценко Ю.І. та ін. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз: Наказ МОЗ України № 385 від 9.06.2006 р. — К., 2006. — 87 с.
6. Черенько С.О. та ін. Бактеріостатична активність крові при застосуванні різних комбінацій помірної ефективності проти-туберкульозних препаратів // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2003. — № 3–4. — С. 7–10.
7. Черенько С.О. та ін. Методика определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и бактериостатической активности крови у больных туберкулезом: Метод. письмо / Под ред. проф. Р.О. Драбкиной. — К.в., 1969. — 24 с.
8. World Health Organization. What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. WHO/CDS/CPC/TB/99.270. — Geneva, Switzerland: WorldHealthOrganization; 1999. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.who.int/gtb/dots>.

М.М. Кужко, М.Т. Клименко, Н.М. Гульчук, Н.И. Линник, О.В. Аврамчук, Л.М. Процик

Возможности фармакотерапии туберкулеза легких

Цель работы — на основании данных фармакокинетики и бактериостатической активности крови (БАК) при разных способах введения антимикобактериальных препаратов определить целесообразность исследования клинической эффективности внутривенной химиотерапии в интенсивную фазу лечения больных впервые диагностированным туберкулезом легких.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ фармакокинетики и БАК при разных способах введения препаратов рифамицинового ряда. Также проведено изучение клинической эффективности парентерального применения рифамицина SV, изониазида и этамбутола у 60 больных путем оценки динамики процесса с помощью компьютерной томографии.

Результаты и обсуждение. Установлено, что среднее значение максимальной концентрации рифамицина натриевой соли после внутривенного введения в дозе 450–600 мг составляет ($22,9 \pm 2,3$) мкг/мл, что достоверно ($p < 0,05$) превышает концентрацию рифампицина в случае приема в капсулах в дозе 450–600 мг ($8,9 \pm 1,3$) мкг/мл. Установлено, что минимальная ингибирующая концентрация рифамицина SV в 10 раз меньше аналогичного показателя рифампицина — 0,03 и 0,3 мкг/мл соответственно.

Высокие уровни БАК достигнуты у 100 % пациентов, которые получали изониазид, рифамицин SV и этамбутол путем внутривенной инфузии. При пероральном введении изониазида, рифампицина и этамбутола высокие уровни БАК достигнуты у ($90,9 \pm 8,7$) % больных. Результаты исследования динамики БАК в течение шести часов свидетельствовали о сохранении показателей в пределах высоких и средних уровней.

По результатам клинического исследования установлено, что у больных основной группы, которые получали препараты в парентеральной форме, симптомы интоксикации исчезали в среднем

через $(2,2 \pm 0,2)$ нед, у больних контрольної групи – через $(3,1 \pm 0,4)$ нед ($p < 0,05$), абацилювання по даним мікроскопії досягнуто у 100,0 % больних основної групи, в контрольній групі – лише у 14 ($82,4 \pm 9,2$) %, а по показателям культурального дослідження припинення бактеріовиділення в основній і контрольній групах відбувалося у 21 (100 %) і 16 ($80,0 \pm 8,9$) % больних відповідно ($p < 0,05$). Середні строки заживлення полостей у больних основної групи представляли $(3,1 \pm 0,3)$ мес, в контрольній групі – $(3,7 \pm 0,5)$ мес ($p > 0,05$).

Висновки. Максимальна концентрація рифаміцину натрієвої солі після внутрішньовенного введення в 2,5 рази перевищує концентрацію при пероральному прийомі препарату в капсулах. Комплексне внутрішньовенне застосування антимікобактеріальних препаратів супроводжалося лише високими і середніми рівнями БАК. Середні строки спостереження симптомів інтоксикації в основній групі больних з парентеральним введенням ізоніазиду, рифаміцину і етамбутолу були достовірно менше, ніж в контрольній групі. В основній групі спостерігалася тенденція до більш швидкого абацилювання, по даним обох методів мікробіологічного дослідження, і більш швидкі темпи рубцювання полостей розпаду в порівнянні з контрольною групою.

М.М. Kuzhko, М.Т. Klimenko, N.M. Hulchuk, M.I. Linnik, O.V. Avramchuk, L.M. Procyk

Impact of pharmacotherapy of pulmonary tuberculosis

Objective: to study the expediency of research of clinical efficiency of intravenous chemotherapy in the intensive phase of treatment of patients with the new-onset pulmonary tuberculosis on the basis of data of pharmacokinetics and bacteriostatical activity of blood (BAB) at the different ways of antituberculous drug administration.

Materials and methods. The comparative analysis of pharmacokinetics and BAB of at the different ways of rifamycin administration was carried out. The study of clinical efficiency of parenteral way of rifamycin SV, isoniazid and ethambutol application was also carried out in 60 patients by the estimation of process dynamics using computer tomography.

Results and discussion. The mean of rifamycin natrium salt maximal concentration after intravenous administration in the dose of 450–600 mg presented (22.9 ± 2.3) mcg/ml which significantly ($p < 0.05$) exceeds the rifampicin concentration after capsules administration in the dose of 450–600 mg (8.9 ± 1.3) mcg/ml. The minimum inhibitory concentration of rifamycin SV was revealed to be in 10 times less than than analogical index of rifampicin – 0.03 and 0.3 mcg/ml respectively.

BAB high levels were accessed in 100 % patients who received isoniazid, rifamycin SV and ethambutol by intravenous administration. At peroral administration of isoniazid, rifampicin and ethambutol perorally high levels of BAB were accessed in (90.9 ± 8.7) % patients. Results of research of BAB dynamics during six hours was testified to maintenance of indexes within the limits of high and middle levels.

As a result of clinical research the patients of basic group, who received drug by parenteral administration, showed extinction of the symptoms of intoxication in (2.2 ± 0.2) weeks in comparison with the patients of control group – (3.1 ± 0.4) weeks ($p < 0.05$). Sputum conversion by microscopy was 100% in the patients of basic group and only 14 (82.4 ± 9.2) % in the control group while conversion by culture was revealed in basic and control groups in 21 (100 %) and 16 (80.0 ± 8.9) % patients respectively ($p < 0.05$). The middle terms of healing of cavities for the patients of basic group presented (3.1 ± 0.3) month, in a control group – (3.7 ± 0.5) month ($p > 0.05$).

Conclusions. The maximal concentration of rifamycin SV natrium salt after intravenous administration was 2,5 times higher that concentration at the peroral administration in capsules. Complex intravenous application of antituberculous drugs was accompanied only by large and middle levels of BAB. Middle terms of observation of symptoms of intoxication in the basic group of patients with parenteral administration of isoniazid, rifamycin SV and ethambutol were significantly lower than in the control group. The basic group presented the tendency to more rapid sputum conversion by both microscopy and culture, and more rapid rates of scarring of cavities in comparison with the control group.

Контактна інформація:

Гульчук Наталія Михайлівна, к. мед. н., ст. наук. співр.
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
Тел. (044) 275-35-47
E-mail: gulchuk@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 9 листопада 2012 р.