

БАКТЕРІОСТАТИЧНА АКТИВНІСТЬ КРОВІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РІЗНИХ КОМБІНАЦІЙ ПОМІРНО ЕФЕКТИВНИХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ

С.О. Черенько, О.Р. Тарасенко, О.А. Журило, Ж.Е. В'ялих

Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ

Резюме. Вивчали бактеріостатичну активність крові (БАК) у 68 хворих на туберкульоз легень через 2, 3, 6 та 12 год після прийому середніх терапевтичних доз помірно ефективних протитуберкульозних препаратів та їх комбінацій. Встановлено, що помірно ефективні протитуберкульозні препарати при сумісному прийомі мають синергічну бактеріостатичну дію. Призначення комбінації 2–5 таких препаратів на 1 прийом забезпечує більш високу БАК, яка довше зберігається, ніж після прийому 1 препарату. При збільшенні числа помірно ефективних препаратів на 1 прийом до 3–5 БАК не зростає і не подовжується термін збереження високих концентрацій препаратів у крові у порівнянні з такими після прийому 2 препаратів.

Ключові слова: туберкульоз легень, бактеріостатична активність крові, помірно ефективні протитуберкульозні препарати.

БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КРОВИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЙ УМЕРЕННО ЭФФЕКТИВНЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

С.А. Черенько, Е.Р. Тарасенко, А.А. Журило, Ж.Э. Вялих

Резюме. Изучали бактериостатическую активность крови (БАК) у 68 больных туберкулезом легких через 2, 3, 6 и 12 ч после приема средних терапевтических доз умеренно эффективных противотуберкулезных препаратов и их комбинаций.

Установлено, что умеренно эффективные противотуберкулезные препараты при одновременном применении имеют синергичное бактериостатическое действие. Назначение комбинации 2–5 таких препаратов в 1 прием обеспечивает более высокую БАК, которая дольше сохраняется, чем после приема 1 препарата. При увеличении числа умеренно эффективных противотуберкулезных препаратов 1 прием до 3–5 БАК не увеличивается и не удлиняется время сохранения высоких концентраций препаратов в крови по сравнению с такими после приема 2 препаратов.

Ключевые слова: туберкулез легких, бактериостатическая активность крови, умеренно эффективные противотуберкулезные препараты.

BLOOD BACTERIOSTATIC ACTIVITY OF DIFFERENT COMBINATIONS OF MODERATE EFFICIENT ANTITUBERCULOUS DRUGS

S. A. Cherenko, E. R. Tarasenko, O. A. Zhurylo, Zh. E. Vyalych

Summary. Blood bacteriostatic activity (BBA) was studied in 68 patients with tuberculosis after 2, 3, 6 and 12 hours after dose of moderate efficient antituberculosis drugs and their combinations in average therapeutic doses.

It was established that moderate efficient antituberculosis drugs appear synergism to each other in bacteriostatic activity. It was determined that combined application of that drugs (2–5 medications) in one dose - provide higher level of blood bacteriostatic activity, which are retain more longer than after dosed only 1 drug. Blood bacteriostatic activity didn't increase and prolong period of high drug concentration in patient's blood with increasing of number drugs for one application in comparison with 2 drugs.

Key words: lung tuberculosis, blood bacteriostatic activity, moderate efficient antituberculosis drugs.

Адреса для листування:

Черенько Світлана Олександрівна
03680, Київ, вул. М. Амосова, 10
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України

ВСТУП

Насьогодні існують 2 класифікації протитуберкульозних препаратів: за показаннями до їх призначення (препарати I і II ряду) та за антимікобактеріальною активністю.

Протитуберкульозні препарати I ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, етамбутол, піразинамід) призначають хворим на вперше ви-

явлений туберкульоз та рецидив захворювання, які виділяють чутливі до них *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) (хворі I–III категорії). До протитуберкульозних препаратів II ряду відносять канаміцин, амікацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, протіонамід, етіонамід, ПАСК, циклосерин, капреоміцин. За існуючими стандартами лікування їх використовують тільки в індивідуалізованих

схемах хіміотерапії у хворих на туберкульоз IV категорії, у яких визначають резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду. Розподіл протитуберкульозних препаратів на препарати I і II ряду забезпечує профілактику розвитку медикаментозної резистентності МБТ за умови дотримання стандартних схем хіміотерапії хворих на туберкульоз [4, 7].

За активністю протитуберкульозні препарати поділяють на 3 групи: найбільш ефективні (ізоніазид, рифампіцин), помірно ефективні (стрептоміцин, канаміцин, амікацин, етамбутол, піразинамід, офлоксацин, етіонамід, капреоміцин, циклосерин) та менш ефективні (ПАСК, тіоацетазон) [3, 4, 7].

Для успішного лікування хворих на туберкульоз необхідно призначати хіміотерапію, яка забезпечує високий бактеріостатичний рівень протитуберкульозних препаратів у крові та у вогнищах уражень. З метою підвищення бактеріостатичної активності крові (БАК) та профілактики розвитку медикаментозної резистентності МБТ протитуберкульозні препарати комбінують.

БАК прямо залежить від антимікобактеріальної активності протитуберкульозних препаратів, тобто від рівня їх мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) у відношенні до МБТ: чим нижча МІК протитуберкульозного препарату, тим він більш активний у відношенні до МБТ, тим вищі бактеріостатичні рівні він утворює у крові та вогнищах ураження. За допомогою визначення БАК можна встановити синергічну або антагоністичну дію поєднання протитуберкульозних препаратів.

Досліджені рівні БАК у разі призначення різних комбінацій найбільш ефективних та менш ефективних протитуберкульозних препаратів і встановлено, що вони виявляють при цьому синергічну дію — утворюють у крові дуже високі бактеріостатичні концентрації (1:128, 1:256). Збільшення кількості таких препаратів у режимі хіміотерапії призводить до підвищення БАК та подовження терміну зберігання у крові їх високих і помірних концентрацій [1, 2].

Однак БАК не вивчали у разі призначення комбінації тільки помірно ефективних протитуберкульозних препаратів. Тому лишаються на визначенні наступні питання:

- чи підвищується рівень БАК при поєднанні тільки помірно ефективних протитуберкульозних препаратів;
- чи є таке підвищення сумацією БАК застосованих препаратів;
- чи подовжується термін зберігання у крові високих або помірних концентрацій у разі поєднання різних помірно ефективних протитуберкульозних препаратів;
- чи існує синергічна або антагоністична дія у разі такого поєднання.

Пошук відповідей на ці питання став метою даного дослідження.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначали БАК у хворих на туберкульоз після прийому середніх терапевтичних доз таких протитуберкульозних препаратів та їх комбінацій: офлоксацин (OfI), етіонамід (Et), канаміцин (K), етамбутол (E), піразинамід (Z), OfI+E, OfI+Et, OfI+Z, OfI+K, Et+E, OfI+E+Et, OfI+E+Et+K, OfI+E+Et+K+Z.

БАК вивчали загальноприйнятим методом серійних розведень в рідкому поживному середовищі Проскауера-Бека. Цей метод дозволяє визначити біологічно активну концентрацію препаратів в крові. В певні години у хворих, які прийняли протитуберкульозні препарати з вени брали по 3 мл крові і розводили її в 2–256 разів рідким поживним середовищем. Потім різні розведення крові засівали молодією плівкою стандартного лабораторного штаму МБТ H37Rv. Пробірки вміщували в термостат на 12–13 днів. Відсутність впродовж цього терміну навіть невеликої плівки МБТ свідчила про повний бактеріостаз. В контрольних пробірках поверхня середовища заростала культурою МБТ. Рівень БАК оцінювали за найвищим розведенням крові, в якому ще відзначали затримку росту МБТ. БАК вважали низькою при затримці росту МБТ в розведеннях 1:2 та 1:4, середньою — в розведеннях 1:8 і 1:16 та високою — в розведеннях 1:32 і вище.

Біологічно активну концентрацію препаратів визначали за максимальною БАК крові через 2–3 год після їх прийому в середніх терапевтичних дозах, коли концентрації досягли максимуму (згідно фармакокінетичним особливостям протитуберкульозних препаратів максимальна БАК утворюється через 2 год після прийому OfI, Et, K, E, через 3 год — після прийому піразинамід) [6]. Крім максимальних рівнів, визначали рівень БАК через 3, 6 та 12 год після прийому вказаних препаратів або їх комбінацій.

БАК визначали у 68 осіб молодого та середнього віку (до 50 років), хворих на туберкульоз легень без наявної супутньої патології. Контрольований прийом препаратів у середніх терапевтичних дозах здійснювали згідно інструкції до їх застосування (до або після їжі). БАК після прийому 1 або комбінації протитуберкульозних препаратів визначали у тих самих хворих.

Оцінку достовірності відмінностей значень показників визначали за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл хворих за рівнем БАК у відношенні до МБТ після прийому середніх доз помірно ефективних протитуберкульозних препаратів та їх комбінації наведений в таблиці. Після прийому OfI, K, Et в середніх терапевтичних дозах в крові більшості хворих (у 54,5%, у 54,6% та у 69,6%,

відповідно) створюються високі бактеріостатичні рівні (затримується ріст плівки МБТ у розведенні 1:32–1:64), у меншій частині — помірні (1:8–1:16). Е та Z створюють у крові переважно помірні бактеріостатичні рівні. У незначній кількості хворих (31,2%) Z створював низькі бактеріостатичні концентрації.

Після прийому тими ж хворими 2 протитуберкульозних препаратів рівні БАК вірогідно підвищились — у усіх пацієнтів визначали тільки високі бактеріостатичні рівні (1:32–1:64). Підвищення БАК при застосуванні 2 помірно ефективних препаратів свідчить їх синергізм. Так, якщо після прийому Е у більшості хворих визначали середні рівні БАК, то після прийому його в комбінації з будь-яким іншим препаратом (OfI, Et, K) — високі рівні. Таким чином, після прийому 1 помірно ефективного протитуберкульозного препарату у середніх терапевтичних дозах низькі та середні бактеріостатичні рівні визначали у 52 (55,3%) хворих, то після прийому комбінації 2–3 препаратів низькі рівні БАК не виявили, а середні рівні — у 4 (4,0%), що вірогідно відрізняється ($p < 0,05$).

Слід відзначити, що подальшого зростання бактеріостатичних рівнів крові у разі прийому комбінації 3, 4 або 5 протитуберкульозних препаратів ми не виявили — у жодного пацієнта значення БАК не перевищувало високого рівня (1:32–1:64).

Таким чином комбінація з 2–4 препаратів дозволяє утворити у крові вірогідно більш високі бактеріостатичні рівні, ніж 1 протитуберкульозний препарат, $p < 0,05$. Однак бактеріостатичний

рівень при прийомі 3–5 препаратів майже не відрізняється від рівнів при застосуванні 2 препаратів, тобто подальшої сумації не відбувається, що можливо пояснити відносно невисокою бактеріостатичною активністю препаратів II ряду (їх МІК у відношенні до МБТ не перевищує 0,6 г/л).

Нами визначені рівні БАК у хворих на туберкульоз через 2, 3, 6 та 12 год після прийому середніх терапевтичних доз 1–3 помірно ефективних протитуберкульозних препаратів (рисунк).

Бактеріостатична концентрація препаратів наведена на графіку в умовних одиницях, які відображують певне розведення крові, що затримує ріст МБТ у поживному середовищі Проскауера-Бека: розведення крові 1:2 прийнято за 1, 1:4 — за 2, 1:8 — за 3, тощо.

Таким чином, після прийому хворими комбінації 2–3 помірно ефективних протитуберкульозних препаратів через 2 год створюються вірогідно більш високі рівні БАК, які зберігаються більш тривалий час. Так після прийому 1 протитуберкульозного препарату БАК знижується (до середнього рівня) після 3 год, суттєво знижується після 6 год (до низького), через 12 год кров бактеріостатичну дію не виявляє. Після прийому комбінації 2 і 3 помірно ефективних протитуберкульозних препаратів високий рівень БАК зберігається до 6 год і повільно знижується до середнього і низького за 12 год. Різниця у тривалості бактеріостатичної дії при прийомі комбінації 2 або 3 протитуберкульозних препаратів ми не виявили.

Таблиця

Розподіл хворих за рівнем БАК у відношенні до МБТ після прийому середніх терапевтичних доз помірно ефективних протитуберкульозних препаратів та їх комбінації

Препарати та їх комбінації	Кількість хворих	Рівень БАК							
		низький (1:2-1:4)		середній (1:8-1:16)		високий (1:32-1:64)		більш високий (1:128)	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
OfI	22	0		10	45,5	12	54,5	0	
Et	18	0		8	44,4	10	54,6	0	
K	23	0		7	30,4	16	69,6	0	
E	15	0		13	86,7	2	13,3	0	
Z	16	5	31,2	9	58,3	2	12,5	0	
OfI+Et	15	0		0		15	100*	0	
OfI+K	12	0		0		12	100*	0	
OfI+E	16	0		0		16	100*	0	
OfI+Z	22	0		4	18,2	18	81,8	0	
E+Et	12	0		0		12	100*	0	
OfI+Et+K	24	0		0		24	100*	0	
OfI+Et+K+E	15	0		0		15	100*	0	
OfI+Et+K+E+Z	10	0		2	20,0	8	80	0	

Примітка. * $p < 0,05$ у порівнянні з показником після прийому 1 препарату.

Таким чином, при одночасному призначенні хворим на туберкульоз помірно ефективних протитуберкульозних препаратів відзначається синергізм їх бактеріостатичної дії. Комбінація 2–5 таких препаратів на один прийом забезпечує у більшої кількості хворих високий рівень БАК протягом більш тривалого терміну, ніж прийом 1 препарату.

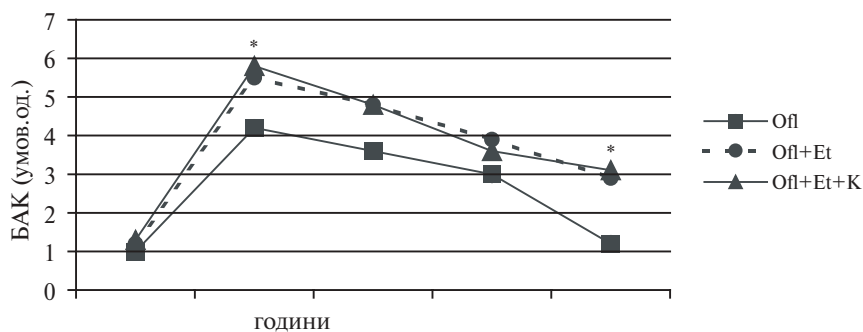
При збільшенні кількості помірно ефективних препаратів до 3–5 на один прийом рівень БАК не зростає і не продовжується термін збереження високих концентрацій препаратів у крові у порівнянні з такими після прийому 2 препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бялик Й.Б., Журило О.А., В'ялых Ж.Е. та ін. (2000) Дослідження бактеріостатичної активності крові під час проведення у різних режимах поліхіміотерапії у хворих на деструктивний туберкульоз легень. Укр. хіміотерапевт. журн., 3: 26–30.
2. Бялик Й.Б., Цыганкова Л.М., В'ялых Ж.Э. и др. (2001) Результаты применения 5-месячной интенсивной полихимиотерапии впервые выявленных больных

деструктивным туберкулезом легких. Укр. пульмонолог. журн., 2: 20–25.

3. Петренко В.М. (2002) Современные режимы антимикобактериальной терапии больных туберкулезом легких. Укр. хіміотерапевт. журн., 2: 20–26.
4. Чуканов В.И. (1998) Основные принципы лечения больных туберкулезом. РМЖ, 6(12): 5–12.
5. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. (2000) Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев, Морион, 319 с.
6. Barber P.G., Goldman W.J., Stahl A.J. (1995) Antitubercular Drugs. In: Lutnick L., ed. Tuberculosis. New York: Chapman and Hall Medical, P. 252–294.
7. Crofton J. (Eds.) (1997) Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis, WHO, Geneva, 49 p.



Примітка. * $p < 0,05$ у порівнянні з показником після прийому 1 препарату.

Рисунок 1. Динаміка рівнів БАК у хворих на туберкульоз після прийому середніх терапевтичних доз 1-3 протитуберкульозних препаратів, (М+м) умов. од.