

2. Кучер В.А., Гандзішчук Т.В., Качан Н.В. Туберкульоз у дітей і підлітків в умовах змінюваної епідеміологічної ситуації // Укр. пульмонолог. журн. — 1994. — № 2. — С. 16–18.
3. Митинская Л.А. Особенности течения туберкулеза у детей // Туберкулез органов дыхания: Руководство для врачей. / Под ред. А.Г.Хоменко. — Москва: Медицина, 1988. — С. 290–298.
4. Феценко Ю.І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу в світі та в Україні на сучасному етапі // Журн. АМН України. — 1998. — Т. 4, № 1. — С. 104–117.
5. Bates J., Stead W. The history of tuberculosis as a global epidemic // The medical clinics of North America. — 1993. — V. 77. — № 6. — P. 1205–1217.

ПАТОМОРФОЗ ПЕРВИННИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

**В.П. Костроміна, О.В. Деркач,
Н.В. Симоненкова, О.О. Речкіна,
Л.Б. Ярошук, Н.І. Петріщева,
Е.І. Ковальова, Т.М. Кондратенко**

Резюме

В роботі проаналізовані найважливіші епідеміологічні показники з туберкульозу у дітей в Україні за 1975–2000 рр.

Вивчені особливості виявлення, загально-клінічна та рентгенологічна характеристика первинних локальних форм туберкульозу у 302 дітей. Встановлено, що в сучасних умовах серед вперше виявлених первинні локальні форми туберкульозу легень зустрічаються в 35,8 % випадків. Визначені особливості клінічного перебігу цих форм захворювання.

PATHOMORPHOSIS OF PRIMARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN AT MODERN CONDITIONS

**V.P. Kostromina, O.V. Derkach,
N.V. Simonenkova, O.O. Rechkina,
L.B. Yaroshuk, N.I. Petrisheva,
E.I. Kovaleva, T.M. Kondratenko**

Summary

The authors have analyzed the most important epidemiological indices of tuberculosis in children of Ukraine for 1975–2000 years. We have studied the peculiarities of clinical course and radiological presentation of primary local forms of tuberculosis in 302 children. We have established that nowadays the primary forms of pulmonary tuberculosis appeared in 35,8 % of all revealed cases.

УДК 615.281:616.24-002.5-08.001.572.34

Н.А. Литвиненко

МОДЕЛІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПРОТЯЗІ ДОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України

Підвищення ефективності лікування туберкульозу у теперішній час являє собою одну з актуальніших проблем у сучасній медицині. Вчені усього світу розробляють режими найбільш адекватної хіміотерапії хворих на туберкульоз легень, в чому досягнені значні результати.

В останній час найважливішою проблемою в лікуванні хворих на туберкульоз є мульти- та полірезистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ), яка перешкоджає досягненню високої ефективності терапії. Результати клінічних досліджень багатьох авторів свідчать, що однією з причин розвитку резистентності МБТ є монотерапія хворих, які лікувалися в минулому. Тому основною метою в призначенні протитуберкульозної терапії є запобігання цього. Але треба підкреслити, що монотерапія заключається не тільки в тому, коли застосовується лише один препарат у режимі. Вона може виникнути і тоді, коли хворий за добу застосовує декілька протитуберкульозних препаратів, але не всі одночасно, а через певні інтервали. У такому випадку за різні періоди часу в крові буде зберігатись ефективна терапевтична концентрація одного препарату, а не декількох. Це й є ще один, так би мовити, нетиповий прояв монотерапії. Вказані особливості найбільш важливі для призначення лікування хворим на вперше діагностований туберкульоз, коли на початку антимікобактеріальної терапії лікарі не мають результатів чутливості МБТ до хіміопрепаратів.

Мета цієї праці — проаналізувати фармакологічні властивості протитуберкульозних препаратів для визначення оптимального часу застосування кожного з них на

протязі доби, і, таким чином, уникнути монотерапії, сконструювати раціональну модель їх призначення. Для цього потрібно розподілити прийом різних протитуберкульозних препаратів таким чином, щоб на протязі доби не було інтервалів часу, коли у крові визначається ефективна терапевтична концентрація лише одного з них.

Для вирішення поставленої мети використані джерела літератури, в основному, за 60–70 роки 20-го сторіччя, тому що саме в цей період часу активно вивчалась фармакокінетика туберкулостатиків, а в сучасній літературі таких даних занадто мало.

Майже відсутні роботи, які детально узагальнюють властивості препаратів, зокрема, у котрих всебічно висвітлені питання про їх концентрації на протязі доби. Також зустрічається значне коливання результатів визначення рівнів концентрацій препаратів у крові. Такі розбіжності призводять до необ'єктивності при конструюванні моделі застосування антимікобактеріальних препаратів за добу. В даній роботі проведено аналіз даних тих авторів, котрі проводили власні дослідження, а не дані монографій, оснований на матеріалах інших дослідників.

Основні питання, які привертати увагу: по-перше — визначення концентрації препаратів у крові хворих на туберкульоз за різний період часу після їх застосування та порівняння з мінімальною інгібуючою концентрацією; а по-друге — пошук безпосередніх даних про терміни збереження ефективних терапевтичних концентрацій туберкулостатиків у крові.

Для визначення цих питань використаний ряд стандартних понять, які прийняті при характеристиці антибактеріальної терапії.

Бактеріостатична активність — мінімальна концентрація препарату, що затримує ріст мікроорганізмів

in vitro. Виражають в мкг/мл чи г/л. Чим менше ця величина, тим активніший препарат. У міжнародній літературі прийнятий термін мінімальна інгібуюча концентрація (МИК).

Бактеріостатичний індекс — відношення концентрації препарату у крові до його бактеріостатичної активності. Індекс свідчить, у скільки разів концентрація у крові вище за мінімальну бактеріостатичну. Висока хіміотерапевтична активність буває у препаратів, які мають бактеріостатичний індекс більше 10.

Коротка фармакологічна характеристика протитуберкульоз-них препаратів Ізоніазид

1. МИК ізоніазиду коливається в межах 0,01–0,1 мкг/мл [7, 29, 33], яка має бактеріцидну дію, і якщо концентрація препарату у крові більш ніж 0,1 мкг/мл, МИК не залежить від неї [33].

2. Бактеріостатичний індекс дорівнює 10–100 [7].

3. Максимальна концентрація у плазмі, в середньому, припадає на 1–2 години від прийому препарату і визначається в межах 0,3–6,5 мкг/мл [7, 29].

4. Період полувиведення з плазми — 6 годин [7, 33]: 2–4 години у повільних інактиваторів, 0,5–1,6 — у швидких [17].

5. При введенні ізоніазиду в разовій добовій дозі 10 мг/кг (в середньому 0,6 г), його концентрація у крові через 3 години коливається у межах 3–6 мг/кг; через 6 годин — 0,85–3,7 мкг/мл [11, 14, 16, 20, 22, 30], через 12 годин — 0,63–2,1 мкг/мл [16, 20, 22, 30], через 24 години — 0,025–0,3 мкг/мл [16, 22, 30]. Наведені вище концентрації значно більші за МИК через 6–12 годин після введення препарату, а через 24 годин трохи перевищують МИК, що свідчить про збереження їх ефективних концентрацій за цей період часу.

Деякі автори [28, 32] не вказують застосованої тест-دوزи при введенні і називають різну тривалість ефективних терапевтичних концентрацій ізоніазиду — 6–12–24 години.

З вищесказаного видно, що найбільша концентрація ізоніазиду у крові має місце у перші 6 годин з моменту прийому препарату. Між 6 та 12 годинами є найбільш виражене виведення препарату з організму. Але за цей період у крові зберігаються його ефективні терапевтичні концентрації. За даними літератури навіть через 24 години, на основі порівняння з МИК, ізоніазид має бактеріцидну дію. Крім того, ізоніазид має високий показник бактеріостатичного індексу.

Тому можна зробити висновок, що після прийому ізоніазиду в дозі 10 мг/кг за добу (у середньому 0,6 г) активна його концентрація у крові тримається на протязі 12–24 годин, тому для запобігання монотерапії наступний препарат доцільно призначити на протязі цього періоду часу.

Рифампіцин

1. МИК рифампіцину коливається на рідкому середовищі в межах 0,03–2 мкг/мл, на щільному — 0,5–5 мкг/мл [2, 29]; для *Neisseria*, *Mycobacteria* — 0,1–1,0 мкг/мл [7, 33]. В концентраціях, близьких до МИК, рифампіцин має можливість повністю стерилізувати культури, що знаходяться у фазі росту [33].

2. Бактеріостатичний індекс дорівнює 20–120 [7].

3. Максимальна концентрація у плазмі досягається через 2–4 години після прийому препарату [4, 5, 7, 17, 29, 32] і підтримується на бактеріцидно діючому рівні (в межах 5–14 мкг/мл), після чого вона поступово змен-

шується, але ще на протязі 12 годин визначається у крові в бактеріостатичному рівні [5].

4. Період полувиведення з плазми — 2–5 годин [7, 29].

5. При введенні рифампіцину в разовій дозі 10 мг/кг (в середньому 0,6 г), його концентрація у крові через 3 години дорівнює 3,8–5,03 мкг/мл, через 6 годин — 3,11–3,4 мкг/мл [4, 5, 14], через 12 годин — 0,84 мкг/мл, через 24 години — 0,12 мкг/мл [5, 14]. За даними деяких авторів [4, 5], на протязі 9 годин від прийому концентрація рифампіцину в десятки разів, а максимальна концентрація — у 50–100 разів вища за МИК, що дозволяє розраховувати і на бактеріцидну дію препарату за цей проміжок часу.

Все вищесказане говорить про те, що за період не менше ніж 12 годин від прийому препарату зберігаються його ефективні терапевтичні концентрації у крові. Навіть через 24 години концентрація рифампіцину у крові наближається до значень МИК, що можна також розцінити як збереження до цього часу ефективних терапевтичних концентрацій. Крім того, у рифампіцину досить високий показник бактеріостатичного індексу.

Таким чином, при прийомі рифампіцину в дозі 10 мг/кг/добу (в середньому 0,6 г) тривалість ефективних терапевтичних концентрацій його зберігається на протязі 12–24 годин, і для запобігання монотерапії наступний препарат рекомендовано вживати за цей період часу.

Стрептоміцин

1. МИК стрептоміцину коливається на рідкому середовищі в межах 1–2 мкг/мл, на щільному — 5 мг/л [7, 29, 33]. При цьому стрептоміцин проявляє свою бактеріцидну (статичну) дію в залежності від концентрації препарату, часу контакту, фази росту клітин, розміру популяції. При використанні МИК ріст культури припиняється через 2–3 дні [9, 33].

2. Бактеріостатичний індекс дорівнює 30–40 [7].

3. Максимальна концентрація у плазмі досягається через 2 години і визначається в межах 10–60 мкг/мл [4, 7, 29, 32].

4. Період полувиведення з плазми коливається від 1–3 [10, 29, 23, 32, 33] до 6 годин [7].

5. При введенні стрептоміцину в разовій добовій дозі 0,5 г концентрація його в крові після внутрішньом'язевого введення через 3, 12 години складає $(7,8 \pm 0,53)$ мкг/мл та $(1,49 \pm 0,098)$ мкг/мл відповідно, а через 24 години препарат в крові вже не виявлявся [16]. Якщо добова разова доза складає 15 мг/кг (в середньому 1,0 г за добу), його концентрація в сироватці крові через 3, 6, 12 годин коливається в межах 15–27, 5–22, 5–6 мкг/мл [19]. Приведені дані свідчать, що на протязі 12 годин концентрація стрептоміцину значно вища за МИК, а наприкінці цього терміну дорівнює або навіть дещо перевищує вказаний показник. А враховуючи те, що після повторного введення великих доз, навіть при нормальній функції нирок, має місце тенденція до його кумуляції [9, 15, 23], ефективні терапевтичні концентрації зберігаються у крові на протязі 12 годин.

У доступній літературі приведені дані про тривалість збереження ефективною терапевтичної концентрації препарату у крові, яка дорівнює від 6–8 [32] до 12 години [28] без вказівки авторів щодо застосованої тест-دوزи при введенні.

Це свідчить про те, що за період до 12 годин у крові зберігаються ефективні терапевтичні концентрації за умови, що препарат застосовується уже деякий період часу та мікроорганізми знаходяться у фазі росту клітин. При тому слід відмітити, що стрептоміцин має досить високий показник бактеріостатичного індексу.

Все приведене вище свідчить, що при прийомі разової дози стрептоміцину 1,0 г за добу ефективні терапевтичні концентрації його зберігаються у крові на протязі 12 годин. Тому для запобігання монотерапії наступний препарат бажано вживати за вказаний період часу.

Канаміцин

1. МІК канаміцину коливається в межах 0,5–2,0 мкг/мл на рідкому середовищі та 10–40 мкг/мл — на щільному [7, 33]. Канаміцин у концентраціях, рівних МІК, виявляє бактеріостатичну дію на клітини, що ростуть. Але при збільшенні концентрації канаміцину у 2–6 разів і більше дія антибіотика стає бактеріцидною [33].

2. Бактеріостатичний індекс дорівнює 10 [7].

3. Максимальна концентрація у плазмі досягається через 1–3 години від часу прийому препарату [4, 7, 17, 29, 32].

4. Період полувиведення з плазми — 1–2 год. [4, 29].

5. При введенні препарату у дозі 1,0 г щоденно одноразово концентрація його у крові на протязі перших 6–8 годин знаходиться в межах, або навіть більше 7–12 мг/л, що значно перевищує МІК на рідкому середовищі; через 12 годин після введення канаміцину — 1,2–3 мг/л і цей рівень являється вже нижчим за бактеріостатичний. Через 24 години рівень препарату у крові не визначається [4, 22, 23].

Також відмічено, що при комбінованому внутрішньовенному застосуванні етіонаміду та канаміцину МІК суттєво не змінюється, але збільшується термін бактеріостатичної дії препаратів [26].

З приведеного вище видно, що термін збереження ефективних терапевтичних концентрацій канаміцину при прийомі його в добовій разовій дозі 1,0 г триває на протязі не більше ніж 5–8 годин. Тому для запобігання монотерапії наступний препарат рекомендовано вживати за цей період часу.

Етамбутол

1. МІК етамбутолу коливається в межах 1–5 мг/л [7, 24, 29, 33].

2. Бактеріостатичний індекс препарату дорівнює 2–5 [7].

3. Максимальна концентрація препарату у плазмі досягається через 2–4 години [8, 17, 33] і визначається в межах 2–10 мг/л [7, 8].

4. Концентрація етамбутолу в добовій разовій дозі 15 мг/кг через 3 та 6 годин складає 3,39 і 2,18 мг/кг [6, 13], а при введенні у дозі 20–25 мг/кг через 3, 6, 12 та 24 години відповідно визначається в межах 2,2–10, 0,9–5,2, 2,67, 0–2,8 мг/кг [6, 8, 24]. Це свідчить про те, що у порівнянні з МІК ефективні терапевтичні концентрації етамбутолу при введенні його у дозі 15–25 мг/кг зберігаються у крові до 6 годин від прийому препарату. Через 12 годин концентрація його у кращому випадку на нижній межі МІК, а то і дещо менше, тому про збереження на цей час ефективних терапевтичних концентрацій говорити недоцільно. Це підтверджується й тим, що бактеріостатичний індекс препарату достатньо низький.

Крім того, є свідчення [25], що концентрація етамбутолу в сироватці крові у комбінації з ізоніазидом та

рифампіцином або ізоніазидом та протіонамідом вища, ніж при комбінації з рифампіцином та протіонамідом.

З приведеного можна зробити висновок, що етамбутол при застосуванні у разовій добовій дозі від 15 до 25 мг/кг зберігає у крові ефективні терапевтичні концентрації на протязі не більше ніж 4–6 годин.

Піразинамід

1. МІК піразинаміду коливається на лужному середовищі в межах 200–1000 мкг/мл, на кислому середовищі — 16–250 мкг/мл [29, 33]. Бактеріостатична дія препарату залежить від кислотності середовища і проявляється при рН 4,5–5,2 — у концентрації 10–12 мкг/мл, відповідно при рН 6,5–6,8 — 150 мкг/мл, рН 7–7,2 — 200 мкг/мл [33]. Це свідчить про те, що піразинамід проявляє свою дію переважно внутрішньоклітинно, тому що саме там для нього оптимальна рН.

2. Максимальна концентрація у плазмі досягається через 1–3 [7, 17, 32] — 6 годин [29] і визначається в межах від 30–50 [7] до 70–170 мкг/мл [29].

3. Період полувиведення піразинаміду з плазми 10 годин [7].

4. При введенні піразинаміду в тест-дозі 1,0 г за добу одноразово його концентрація у крові складає через 2, 3, 4, 5 годин відповідно 66,7, 129,7, 78,7, 170,3 мкг/мл [13] і, як видно, ці значення суттєво перевищують МІК на кислому середовищі. Тому можна вважати, що на протязі 5 годин ефективні терапевтичні концентрації зберігаються на високому рівні навіть при введенні низьких доз піразинаміду (1,0 г за добу).

Також відомо, що у хворих на туберкульоз в результаті зміни процесів всмоктування та метаболізму максимальний вміст препарату у крові виявляється через 6 годин та сягає великих величин — від 70 до 170 мкг/мл [33].

З вищесказаного видно, що термін збереження ефективних терапевтичних концентрацій у крові триває на протязі 5–6 год., а можливо і більше, якщо орієнтуватись на період полувиведення з плазми та враховуючи те, що при сучасних схемах лікування тест-доза введення препарату значно вища (1,5–2,0 г за добу).

Тому можна вважати, що після прийому піразинаміду в дозі 1,0 г за добу ефективна терапевтична концентрація його через 5–6 год. зберігається на високому рівні і наступний препарат, щоб запобігти монотерапії, можна вводити за цей період часу. А якщо разова добова доза препарату буде вища, то тим паче.

Етіонамід (протіонамід)

1. МІК препаратів коливається (без зазначення середовища) в межах від 1–2 [7] до 20–40 мкг/мл [29]; із зазначенням середовища: на рідкому — 0,6–2,0 мкг/мл, на яєчному — більш ніж у вісім разів, при цьому концентрації етіонаміду, що у 2–6 разів перевищують МІК, являються бактеріцидними [33].

2. Бактеріостатичний індекс дорівнює 5 [7].

3. Максимальна концентрація у плазмі досягається на протязі від 2 до 10 годин [7, 29, 32, 33].

4. При введенні протіонаміду в разовій добовій дозі 0,25 г його концентрація у крові через 3 години дорівнює $(3,37 \pm 0,19)$ мкг/мл, через 6 годин — $(1,4 \pm 0,09)$ мкг/мл, через 9 годин — $0,76 \pm 0,09$ мкг/мл [1,3]; в дозі 0,5 г — через 3, 6, 12, та 24 години в середньому, визначається відповідно в межах 5,0–5,8, 3,75–4,5, 1,22–4,2, 0,66–3,9 мкг/мл [1, 3, 12, 27].

При введенні етіонаміду в разовій добовій дозі 0,25 г концентрація його у крові через 3, 6, 9 години дорівнює

(1,49 ± 0,27); (2,94 ± 0,44); (1,26 ± 0,29) мкг/мл [1,3], а при введенні у дозі 0,5 г — через 3, 6, 12 та 24 години визначається, відповідно, в межах (3,5 ± 0,14). (4,6 ± 0,27), (4,3 ± 0,21), (2,9 ± 0,22) мкг/мл [27].

Якщо вважати, що МІК коливається в діапазоні 0,6–2,0 мкг/мл, то при введенні препарату у дозі 0,25 мкг/мл через 6, навіть 9 годин його концентрація у крові дорівнює МІК, і тому в цей час зберігається лише бактеріостатична концентрація, а після прийому 0,5 г одноразово за добу етіонаміду або протіонаміду їх бактеріостатична дія зберігається на протязі 12 годин [3]. Також видно, що через 6–9 годин концентрації препаратів у крові при введенні їх в разовій дозі 0,5 г вищі за МІК майже у 2 рази, тому можливе збереження на цей час їх бактеріцидних концентрацій.

З вищесказаного видно, що на протязі 6–9 годин при введенні препаратів в разовій дозі 0,5 г за добу у крові зберігаються ефективні терапевтичні концентрації, а до 12 годин дія цих туберкулоstaticів залишається бактеріостатичною. Тому можна зробити висновок, що інший наступний препарат для запобігання монотерапії доцільно вводити не пізніше як через 6–9 годин після прийому етіонаміду чи протіонаміду. Збільшувати цей термін недоречно навіть тому, що у препаратів досить низький бактеріостатичний індекс.

Флуренізид

1. МІК на рідкому середовищі складає 0,012–0,05 мкг/мл; на твердому — 0,25 мкг/мл. Флуренізид в МІК в дослідях *in vitro* затримував ріст мікобактерій, чутливих до ізоніазиду, а також чутливих і стійких до рифампіцину, етамбутолу, стрептоміцину, канаміцину. Крім того, флуренізид в концентраціях 2,0 і 10,0 мкг/мл в аналогічних дослідях *in vitro* затримував ріст мікобактерій, що виявляють відповідно низький і середній ступені ізоніазидо- і флуренізидорезистентності [18, 21].

Показник концентрації флуренізида в крові хворих прямо пропорційний масі тіла, дозі препарату, терміну забору крові [21].

Після прийому тест-дозы 0,3 г (половина добової дози) препарат виявляється у крові через одну годину, досягаючи максимуму концентрації між 2-ю і 4-ю го-

динами в межах 0,2–0,8 мкг/мл, проте вже через 6 годин рівень концентрації препарату різко знижується — до 0,1 мкг/мл або ще нижче. Через 7, 8 і 9 годин флуренізид в мікобактеріостатичних активних концентраціях вже не виявляється.

Після разового прийому всієї добової дози 0,6 г флуренізида в капсулах дорослими хворими через одну годину препарат визначається на рівні (0,48 ± 0,09) мкг/мл, що дорівнює середнім величинам мікобактеріостатичної активності крові. Пік концентрації (3,64 ± 0,32) мкг/мл відмічається через три години після введення препарату, яка відповідає високим величинам мікобактеріостатичної активності крові. Протягом 4–ої і 5–ої годин концентрація флуренізида в крові знижується і під кінець 5–ої години визначається на рівні (0,62 ± 0,08) мкг/мл, затримуючись на середніх величинах протягом двох наступних годин, а на 8-й, 9-й і 10-й годинах знаходиться на низькому рівні. Протягом наступних 12 годин флуренізид в мікобактеріостатичних концентраціях не визначається [18, 21].

З вищесказаного видно, що даний препарат при введенні його у разовій добовій дозі 0,6 г зберігає свої ефективні терапевтичні концентрації у крові на протязі якнайменше 7 годин, а можливо, і до 10 годин. Тому наступний препарат для запобігання монотерапії доцільно приймати хворому не пізніше як через 7 годин після прийому флуренізида.

Всі вищеописані дані про властивості препаратів відображені у таблиці 1.

У нашій клініці пероральний прийом препаратів пов'язаний з часом вживання їжі. Сніданок о 9.00, обід о 14.00, 1 вечір о 17.00, 2 вечір о 21.00. Ін'єкційні туберкулоstaticи (стрептоміцин, канаміцин, ізоніазид) вводяться у першій половині дня у проміжку між 9–10 годинами. Треба відмітити, що рифампіцин приймається в клініці за 0,5–1 години до сніданку. Тобто час прийому препаратів орієнтовно складає: 8.00, 9.00, 14.00, 17.00, 21.00. Тому інтервали між прийомами різних протитуберкульозних препаратів такі: 1–5–3–4 годин, і нічний інтервал триває 11 годин. А якщо для лікування хворих декілька препаратів призначаються ін'єкційно,

Таблиця 1

Фармакологічна характеристика протитуберкульозних препаратів

Препарати	Тест-доза препарату (г)	МІК (мкг/мл) на живильних середовищах різної щільності і кислотності	Бактеріостатичний індекс	Час досягнення і максимальна концентрація у плазмі	Період полувиведення з плазми (години)	Термін збереження ефективних терапевтичних концентрацій у крові (години)
Ізоніазид	0,3-0,9 середня - 0,6 г	0,01-0,1	10-100	1-2 години 0,3-6,5 мкг/мл	До 6	Не < 12 (до 24)
Рифампіцин	0,6	Рідке - 0,03-2 Щільне - 0,5-5	20-120	2-4 години 3,8-5,03 мкг/мл	2-5	не < 12 (до 24)
Стрептоміцин	1,0	Рідке - 1-2 Щільне - 5	30-40	2 години 10-60 мкг/мл	1-3 (до 6 годин)	12
Канаміцин	1,0	Рідке - 0,5-2 Щільне - 10-40	10	1-3 години 30-60 мкг/мл	1-2	5-8
Етамбутол	0,8-1,2	1-5	2-5	2-4 години 2-10 мкг/мл		4-6
Піразинамід	1,0	Лужне - 200-1000 Кисле - 16-250	-	1-3 (до 6 годин) 30-50 мкг/мл	10	Якнайменше 5-6
Етіонамід (протіонамід)	0,5	Від 1-2 до 20-40 (в залежності від середовища)	5	2-10 години 5,8-1,22 мкг/мл		6-9
Флуренізид	0,6	Рідке - 0,012-0,05 Тверде - 0,25	-	3 години 3,64±0,32 мкг/мл		7

то основна маса препаратів застосовується зранку. Найбільш тривалий — нічний інтервал. Для спрощення задачі розділимо умовно всі описані вище препарати на 3 групи: з малим (до 6–8 годин), середнім (до 12 годин) та тривалим (12 годин і більше) терміном збереження ефективних терапевтичних концентрацій у крові. Флуоренізид в цей аналіз не включено, тому що в нашій клініці він не застосовувався.

До першої групи (короткочасної дії) належать: етамбутол (4–6 годин), канаміцин (6–8 годин); до другої (середньої тривалості) — етіонамід, протіонамід (6–9 годин), стрептоміцин (12 годин), та будемо вважати, що і піразинамід (враховуючи його високі концентрації через 5–6 годин), до третьої (довготривалої дії) — ізоніазид (12–24 години), рифампіцин (12–24 години).

На основі отриманих даних приводимо декілька моделей застосування антимікобактеріальних препаратів на протязі доби в залежності від призначеного режиму хіміотерапії.

1. Режим за рекомендаціями ВООЗ для лікування хворих I категорії на інтенсивному етапі: HRSZ(E). Модель застосування хіміопрепаратів на протязі доби буде виглядати таким чином: 8.00 — рифампіцин 0,6 г; 9.00 — стрептоміцин 1,0 г; 14.00 — піразинамід 2,0 г (етамбутол 1,2 г); 21.00 — ізоніазид 0,45 г.

Рифампіцин доцільно приймати зранку (о 8.00), тому що він краще у цей час переноситься хворими. Ефективна терапевтична концентрація його буде тривати в середньому до 8.00 години наступної доби. Таким чином, на неї будуть нашаровуватись концентрації інших препаратів, які застосовують пізніше. А це необхідно, якщо у хворого до одного чи кількох препаратів резистентні МБТ. За останнім прийомом їжі (о 21.00) доцільно використовувати ізоніазид (якщо він приймається *per os*), тому що нічний інтервал самий довший. Його ефективна концентрація буде підтримуватись до 21.00 години наступної доби. В середині дня бажано так поділити прийом туберкулостатиків, щоб препарати 1 та 2 групи чередувались між собою. У такій моделі навіть при можливій стійкості МБТ до одного чи кількох препаратів терміни збереження ефективних терапевтичних концентрацій будуть нашаровуватись один на одного. О 9.00 рекомендовано застосовувати стрептоміцин внутрішньом'язево. Ефективні концентрації його будуть тривати до 21.00 години. Після них доцільно приймати о 14.00 — етамбутол або піразинамід (їх ефективні концентрації будуть тривати до 20.00 години).

2. Режим, рекомендований хворим при поширеному тяжкому вперше діагностованому туберкульозі або рецидиві туберкульозу легень з деструкціями та бактеріовиділенням із призначенням 5 препаратів основної групи кожний день (вперше виявлені хворі, рецидиви): RSEZH. У цьому випадку можливо сконструювати два варіанти моделей застосування хіміопрепаратів на протязі доби. Перший (якщо ізоніазид застосовується внутрішньовенно): 8.00 — рифампіцин 0,6 г; 9.00 — стрептоміцин 1,0 г та ізоніазид 10 % — 5,0 мл; 14.00 — етамбутол 1,2 г; 17.00 — піразинамід 2,0 г. Другий (якщо ізоніазид застосовується *per os*): 8.00 — рифампіцин 0,6 г; 9.00 — стрептоміцин 1,0 г; 14.00 — піразинамід 2,0 г; 17.00 — етамбутол 1,2 г; 21.00 — ізоніазид 0,45 г.

У порівнянні з моделлю першого режиму, схема застосування препаратів в основному зберігається. Варіанти залежать від способу введення ізоніазиду, і, як

наслідок цього, різного часу призначення його на протязі доби. Якщо ізоніазид у схемі використовується зранку внутрішньовенно, тоді піразинамід рекомендовано призначити о 17.00 (ефективні терапевтичні концентрації будуть тривати до 23.00), а етамбутол о 14.00. А коли ізоніазид застосовується *per os* ввечері о 21.00, то піразинамід доцільно призначити після обіду, а етамбутол о 17.00. Такі комбінації доцільніші з метою створення більшого інтервалу часу між прийомом гепатотоксичних препаратів.

3. У хворих на вперше діагностований туберкульоз з деструкціями, які виділяють моно- або полірезистентні МБТ (за винятком мультирезистентних), або при поганій переносимості лікування за стандартними режимами, призначається індивідуалізований режим лікування: HRS(K)Z(E)Et(Pt). Модель застосування хіміопрепаратів на протязі доби буде виглядати таким чином: 8.00 — рифампіцин 0,6 г; 9.00 — стрептоміцин 1,0 г (канаміцин 1,0 г) та ізоніазид 10 % — 5,0 мл; 14.00 — піразинамід 2,0 г (етамбутол 1,2 г); 21.00 — етіонамід 0,5 г (протіонамід 0,5 г).

Час призначення препаратів на протязі доби такий: рифампіцин призначається натщесерце зранку. О 9.00 поводитьсь внутрішньовенне введення ізоніазиду та внутрішньом'язево — стрептоміцину чи канаміцину. Строк збереження ефективних терапевтичних концентрацій канаміцину буде тривати до 17.00 години, ізоніазиду — до 9.00 години наступної доби. Після обіду застосовується піразинамід або етамбутол або ці два препарати разом в інтермітуючому режимі. При наявності у схемі етіонаміду його краще застосовувати ввечері о 21.00. Термін збереження його терапевтичної концентрації буде сягати до 6.00 години наступної доби. Така модель дає можливість запобігти одноразовому перенавантаженню печінки хворого гепатотоксичними препаратами.

Наведені схеми лікування доцільні для тих хворих, у яких збережена чутливість до рифампіцину та ізоніазиду, тому що їх ефективні терапевтичні концентрації тривають у крові на протязі доби. І якщо у пацієнта виявлена стійкість до деяких інших препаратів, то на протязі доби у крові якнайменше 2 препарати будуть в ефективних терапевтичних концентраціях, а тому монотерапія в наведених прикладах виключається.

4. При наявності у хворого вперше діагностованого туберкульозу з деструкціями та первиною стійкістю до рифампіцину або ізоніазиду або мультирезистентності призначається індивідуалізований режим лікування: K(S)Et(Pt)ZE. Модель застосування хіміопрепаратів на протязі доби буде виглядати таким чином: 9.00 — канаміцин 1,0 г (стрептоміцин 1,0 г) та етіонамід 0,5 г (протіонамід 0,5 г); 14.00 або 17.00 — піразинамід 2,0 г та етамбутол 1,6 г. У схему не включені антибактеріальні препарати широкого спектру дії, які мають протитуберкульозну активність (фторхінолони, макроліди і т.п.), тому що аналіз застосування цих препаратів не проводився.

Такий розподіл препаратів на протязі доби необхідний за наступними причинами. Якщо є стійкість до ізоніазиду, з 8.00 до 9.00 у крові буде лише рифампіцин. При наявності ж мультирезистентності, з 9.00 (прийом стрептоміцину чи канаміцину) до 14.00 у ефективних концентраціях буде виявлятися тільки один з призначених препаратів. Тому на протязі цього інтервалу часу, дійсно, можна говорити про монотерапію. За цією причиною для вирішення проблеми і реко-

мендовано застосовувати по два препарати разом за один прийом (крім ізоніазиду та рифампіцину), але не більше, в цілях запобігання сумації побічних явищ. Крім того, гепатотоксичні препарати (піразинамід, протіонамід (етіонамід) бажано призначати окремо. Строки застосування препаратів повинні бути максимально зближені з метою більш вірогідного нашарування термінів збереження ефективних терапевтичних концентрацій препаратів у крові. Наприклад, зранку канаміцин (стрептоміцин) та етіонамід, а за обідом чи вечері — піразинамід та етамбутол.

Окремі з наведених моделей застосування антимікобактеріальних препаратів представлені у таблиці 2.

У літературі є поодинокі дані про розподіл застосування ліків на протязі доби [32], де автор приводить наступну схему призначення протитуберкульозних препаратів для дорослого хворого на туберкульоз легень середньої маси тіла: до сніданку, натщесерце, о 8.00 хворий вживає добову дозу рифампіцину, потім о 10.00 йому вводять тубазид внутрішньовенно. При наявності стерильного розчину ПАСК його вводять внутрішньовенно в цей же час. О 12.00 хворому вводять один з препаратів аміноглікозидів: або стрептоміцин, або канаміцин, або флориміцин, або капреоміцин. О 16.00 натщесерце хворий отримує етамбутол. Перед нічним сном, о 21.30 — один з препаратів, котрі частіше інших викликають "шлунковий дискомфорт", нудоту: піразинамід через день або 3 рази на тиждень, котрий чергується з етіонамідом чи протіонамідом також 3—4 рази на тиждень. Якщо в режимі лікування є і фторхінолони, хворий їх отримує о 8.00 та 20.00. Такий розподіл медикаментів на протязі дня обґрунтовується, по-перше: для зменшення одноразового медикаментозного навантаження, по-можливості розташовуючи його на протязі часу; по-друге: таким чином заповнюючи добу, хворому залишається менше часу на байдкування, наглядно демонструє йому смисл та необхідність знаходження у стаціонарі. Але розділення прийомів ліків на протязі доби на основі фармакокінетики

препаратів (збереження у крові ефективних терапевтичних концентрацій) в доступній літературі не знайдено.

Для ілюстрації огляду даних літератури обстежено 82 хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням. З цієї кількості хворих у 13 (15,9 %) виявлена первинна резистентність до протитуберкульозних препаратів, з них у 4 (4,9 %) мала місце первинна полірезистентність, у 2 (2,3 %) — мультирезистентність, у 7 (8,5 %) — стійкість лише до одного препарату. В інших обстежених МБТ були чутливі до всіх протитуберкульозних препаратів. Хворі лікувались адекватним поєднанням препаратів з фіксованими проміжками при застосуванні кожного з них. У процесі лікування із загального числа хворих лікарська стійкість narosla (по відношенню до попередньої) у 1 хворого (1,2 %), а з'явилась у 6 хворих (7,3 %), що в сумі складає 8,5 %. Але на ефективність лікування це не вплинуло, тому що із всіх обстежених бактеріовиділення припинилось у 81 хворого (98,8 %), каверни загоїлись у 81 хворого (98,8 %), а інтоксикація зникла на протязі від 1-ого до 3—4-ого місяців лікування у 100 % хворих. Проведемо порівняльний аналіз отриманих результатів з даними літератури. Стійкість до протитуберкульозних препаратів у нелікованих хворих визначалась у 54 % випадків [31], у лікованих — у 64 % [31], тобто в процесі лікування стійкість до туберкулостатиків зросла на 10 %, а за результатами проведеного нами дослідження — на 8,5 %, що не має суттєвої різниці, навіть декілька менше. Тому призначення препаратів через оптимально підібрані фіксовані інтервали часу на протязі доби при застосуванні одноразово усієї добової дози виключає можливість монотерапії, а тому не є причиною розвитку вторинної резистентності МБТ до антимікобактеріальних препаратів. На це існують інші причини, що може бути метою окремого дослідження.

Висновки

1. На основі оцінки фармакологічних властивостей протитуберкульозних препаратів теоретично обґрунто-

Таблиця 2

Моделі застосування антимікобактеріальних препаратів на протязі доби

Режим	Препара- ти	Час застосу- вання	Години																											
			8.00	9.00	10.00	11.00	12.00	13.00	14.00	15.00	16.00	17.00	18.00	19.00	20.00	21.00	22.00	23.00	24.00	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00				
RSE(Z)H	R	8.00	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R			
	S	9.00		S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S														
	E	14.00							E	E	E	E	E	E																
	Z	14.00							Z	Z	Z	Z	Z	Z																
	H	21.00	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
RSHZ(Et)	R	8.00	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R			
	H	9.00	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
	S	9.00		S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S														
	Z	14.00							Z	Z	Z	Z	Z	Z																
	Et	17.00															Et	Et	Et	Et	Et	Et	Et	Et	Et					
EtK(S)ZE	Et	9.00		Et	Et	Et	Et	Et	Et	Et	Et	Et																		
	S	9.00		S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S														
	K	9.00		K	K	K	K	K	K	K	K																			
	Z	14.00								Z	Z	Z	Z	Z	Z															
	E	14.00								E	E	E	E	E	E															

Примітки: — у стовбці "Режим" у дужках наведені препарати, які можуть використовуватись замість попереднього препарату; — жирним шрифтом позначені препарати із розрахунку мінімального часу збереження у крові ефективної терапевтичної концентрації; — звичайним шрифтом позначені препарати, які продовжують період ефективної терапевтичної концентрації із розрахунку максимального часу їх дії.

вані моделі їх застосування на протязі доби, які зводять до мінімуму розвиток вторинної лікарської резистентності МБТ до них.

2. Оптимальна схема розподілу застосування 4 протитуберкульозних препаратів за добу при стандартному режимі лікування хворих на вперше виявлений деструктивний туберкульоз з бактеріовиділенням така: 8.00 — рифампіцин 0,6 г; 9.00 — стрептоміцин 1,0 г; 14.00 — піразинамід 2,0 г (або етамбутол 1,6 г); 21.00 — ізоніазид 0,45 г.

3. Оптимальна схема розподілу 5 протитуберкульозних препаратів на протязі доби, які застосовуються для лікування вперше виявлених хворих та рецидивів туберкульозу легень з деструкціями та бактеріовиділенням, така: 8.00 — рифампіцин 0,6 г; 9.00 — стрептоміцин 1,0 г; 14.00 — піразинамід 2,0 г; 17.00 — етамбутол 1,2 г; 21.00 — ізоніазид 0,45 г; або 8.00 — рифампіцин 0,6 г; 9.00 — стрептоміцин 1,0 г та ізоніазид 10 % — 5,0 мл; 14.00 — етамбутол 1,2 г; 17.00 — піразинамід 2,0 г.

4. Оптимальна схема розподілу 5 протитуберкульозних препаратів на протязі доби при застосуванні індивідуалізованого режиму у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з деструкціями та бактеріовиділенням, які виділяють моно- або полірезистентні МБТ, або при поганій переносимості лікування за стандартними режимами, така: 8.00 — рифампіцин 0,6 г; 9.00 — стрептоміцин 1,0 г (канаміцин 1,0 г) та ізоніазид 10 % — 5,0 мл; 14.00 — піразинамід 2,0 г (етамбутол 1,2 г); 21.00 — протіонамід 0,5 г.

5. Оптимальна схема розподілу 4 протитуберкульозних препаратів на протязі доби, яка застосовується для лікування хворих з первинною стійкістю до ізоніазиду або рифампіцину або мультирезистентністю, така: 9.00 — канаміцин 1,0 г (стрептоміцин 1,0 г) та етіонамід 0,5 г; 14.00 або 17.00 — піразинамід 2,0 г та етамбутол 1,2.

ЛІТЕРАТУРА

- Бялик И.Б. Концентрация этионамида в крови больных легочным туберкулезом // Пробл. туберкулеза. — 1965. — № 9. С. 71–76.
- Бялик И.Б., Клименко М.Т. Действие рифампицина и этамбутола на МБТ in vitro // Пробл. туберкулеза. — 1973. — № 2. — С. 56–61.
- Бялик И.Б. Концентрация этионамида и протионамида в крови больных туберкулезом легких // Врачебное дело. — 1973. — № 11. — С. 97–99.
- Бялик И.Б. Противотуберкулезные препараты // Б.М. Брусиловский, И.Б. Бялик, Г.Г. Горovenko и др. // Лечение больных туберкулезом и неспецифическими заболеваниями органов дыхания. — Киев, 1973. — С. 30–63.
- Бялик И.Б. Концентрация рифампицина и её динамика в крови у больных туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. — 1974. — № 7. — С. 77–81.
- Бялик И.Б. Применение этамбутола в повышенных и обычных дозах при лечении больных с хроническими деструктивными формами туберкулеза легких // Пробл. туберкулеза. — 1988. — № 6. — С. 30–33.
- Визель А.А., Гурылева М.Э. / Туберкулез. Научный редактор М.И.Перельман/ — Москва: Геотар медицина, 1999. — 207 С.
- Гинзбург Т.С., Бялик И.Б. концентрация этамбутола в крови больных туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. — 1971. — № 7. — С. 32–35.
- Драбкина Р.О. Действие противотуберкулезных препаратов на микобактерии туберкулеза и экспериментальная терапия туберкулеза // Микробиология туберкулеза. — Москва, 1963. — С. 123–128.
- Драбкина Р.О. Основные особенности противотуберкулезных препаратов по данным экспериментальных исследований // Клебанов М.А. Антибактериальная терапия больных туберкулезом. — Киев, 1967. — С. 24–52.
- К вопросу о фармакокинетике изониазида при комплексной химиотерапии туберкулеза / Г.Б. Соколова, Р.Н. Виленская, А.Я.Ивлева и др. // Пробл. туберкулеза. — 1981. — С. 24–27.
- Калабуха А.В. Концентрация протионамида в крови больных туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. — 1971. — № 12. — С. 26–29.
- Кислицына Н.А., Котова Н.И. Концентрация этамбутола и пиразинамида в крови и резецированных легких больных туберкулезом // Пробл. туберкулеза. — 1976. — № 2. — С. 68–72.
- Кислицына Н.А., Котова Н.И. Концентрация рифампицина и изониазида в крови и резецированных легких больных туберкулезом при комбинированном применении препаратов // Пробл. туберкулеза. — 1980. — № 8. — С. 63–65.
- Клебанов М.А., Драбкина Р.О. Стрептомицин // Химиотерапия больных туберкулезом. — Киев, 1967. — С. 24–52.
- Кораблев В.Н. Концентрация стрептомицина и изониазида в крови больных туберкулезом легких в возрасте старше пятидесяти лет при введении препаратов в ультразвуковых аэрозолях // Антибиотики. — 1982. — № 12. — С. 53–56.
- Лікування туберкульозу / За ред. Ю.І.Фещенка. // Київ: Логос, 1996. — 117 С.
- Михальчук В.І. Клініко-мікробіологічне обґрунтування застосування флуореніду в хіміотерапії хворих вперше виявленим деструктивним туберкульозом легень: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Київ, 1997. — 19 с.
- Навашин С.Н., Фомина И.П. Аминогликозиды. Стрептомицины // Рациональная антибиотикотерапия. — Москва, 1982. — С. 222–224.
- Определение концентрации изониазида в крови полярнографическим методом / А.И. Ершов, А.А. Сумкин, А.П. Снякин, Т.М. Гусева // Пробл. туберкулеза. — 1975. — № 1. — С. 65–68.
- Панасюк В.О. Эффективность химиотерапии хронических форм туберкулеза легень із застосуванням флуореніду: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Київ, 1998. — 15 с.
- Пристаіко Я.І., Ясир С.Г. Динаміка концентрації канаміцину та ізоніазиду при різних способах введення у хворих на деструктивний туберкульоз легень // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2000. — № 1. — С. 15–19.
- Рабухин А.Е., Драбкина Р.О. Противотуберкулезные препараты // А.Е. Рабухин / Химиотерапия больных туберкулезом. — Москва, 1970. — С. 18–113.
- Татарина Н.В., Козулицына Т.И., Коротаев Г.А. Исследование концентрации этамбутола в крови больных туберкулезом // Пробл. туберкулеза. — 1974. — № 10. — С. 39–43.
- Татарина Н.В., Чуканов В.И. Концентрация этамбутола в сыворотке крови больных на туберкулез при разных схемах лечения // Пробл. туберкулеза. — 1978. — № 2. — С. 62–65.
- Тихонов В.А., Каневская С.С. Концентрация этионамида и протионамида в крови больных туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. — 1971. — № 8. — С. 58–60.
- Тихонов В.А., Григалинас А.Л., Гусева С.А. Исследование концентрации этионамида и протионамида в крови у больных туберкулезом легких полярнографическим методом // Пробл. туберкулеза. — 1976. — № 5. — С. 75–78.
- Тринус Ф.П. / Фармакотерапевтический справочник / 6 издание, стереотипное. — Киев: Здоров'я, 1989. — 639 с.
- Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Под ред. проф. И.Р.Чекмана, проф. А.П.Пелешука, проф. О.А.Пятака. — Киев: Здоров'я, 1986. — 733 с.
- Турченко Л.В. Лечение впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких повышенными дозами туберкулостатических препаратов: Автореф. дис. канд. кед. наук. — Симферополь, 1971. — 15 с.
- Новая волна туберкулеза в Российской Федерации / П.Е. Фармер, А.С. Кононец, С.Е. Борисов и др. // Полирезистентный туберкулез: угроза человечеству. — Бостон, 1999. — С. 24–28.
- Фрейдорович А.И. Противотуберкулезные препараты // Интенсивное комбинированное лечение туберкулеза. — Москва, 1999. — С. 15–37.
- Химиотерапия туберкулеза легких / Под редакцией А.Г. Хоменко. — Москва: Медицина, 1980. — 278 с.

МОДЕЛІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПРОТЯЗІ ДОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Н.А. Литвиненко

Резюме

Наведені дані літератури за 1965–2000 роки щодо тривалості збереження у крові ефективних терапевтичних концентрацій протитуберкульозних препаратів. На цій основі створені моделі їх застосування. Моделі відображають використання середніх добових терапевтичних доз антимікобактеріальних препаратів в один прийом через визначені інтервали часу. При цьому ефективні терапевтичні концентрації різних препаратів нашаровуються. При лікарській чутливості МБТ до ізоніазиду та рифампіцину кожен препарат можна призначати окремо з певним інтервалом між ними. У хворих з мультирезистентністю доцільно застосовувати по 2 антимікобактеріальних препарати за один прийом. Наведені моделі застосування протитуберкульозних препаратів на протязі доби дають можливість уникнути монотерапії. При їх використанні виникнення лікарської резистентності не перевищує 8,5 %, що суттєво не відрізняється від даних літератури (10 %).

THE MODELS OF ADMINISTRATION OF ANTIMYCOBACTERIAL MEDICATIONS IN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

N.A. Litvinenko

Summary

On the background of literature data, accumulated for 1965–2000 years period, concerning a persistence of an effective therapeutical concentrations of antituberculous medications, the models of an administration of these medicines have been created. Those models reflect an application of mean daily doses of antibacterial medicines once daily after certain time intervals. This approach cause an additive effect of different medications. In cases when Mycobacterium tuberculosis were sensitive to isoniazid and rifampicin, each medication could be administered apart from another after certain time intervals. In patients with drug resistant pathogens in is recommended to use 2 medications each day once daily. The above mentioned models tuberculosis treatment allow to avoid monotherapy and keep drug resistance of mycobacteria at 8,5 % level, whereas the literature indicated 10 % prevalence.

УДК 616;24 — 002;54 — 002.17 — 056.83 — 036.12;616.151.5

В.І. Потайчук, О.Б. Пікас

СТАН ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ІНФІЛЬТРАТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНИМ ХРОНІЧНИМ АЛКОГОЛІЗМОМ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Серед осіб, які вперше захворіли на туберкульоз, 20–50 % становлять хворі на алкоголізм, тому особлива увага приділяється проблемі поєднання цих двох тяжких патологічних станів [1, 4, 5, 7]. Тривала туберкульозна та алкогольна інтоксикація впливають на функціональний стан багатьох органів і систем організму, у тому числі й на згорткування крові [2, 3, 6, 8]. У літературі не багато робіт присвячено стану гемокоагуляції і фібринолізу у хворих на туберкульоз і алкоголізм. Тому ми поставили за мету вивчити стан гемокоагуляції та фібринолізу у хворих на інфільтративний туберкульоз легень із супутнім хронічним алкоголізмом.

Нами було обстежено 104 особи віком від 20 до 59 років. Серед обстежених виділено три групи: I група — здорові особи у кількості 25 (16,2 %) чоловік, II група (контрольна) — хворі на інфільтративний туберкульоз, які не зловживали алкоголем, у кількості 30 (32,5 %) чоловік і III група — хворі на інфільтративний туберкульоз, які зловживали алкоголем, у кількості 49 (51,3 %) осіб.

Для дослідження стану згортувальної та антизгортувальної систем крові використовували біохімічну коагулограму з наступними показниками: активований час рекальцифікації (АЧР) плазми крові (I. Bergerhof, L. Roka, в модифікації Г.Н. Детинкиной та ін.); визначення кількості тромбоцитів (Brescher et. al.); гемолізат-агрегаційний тест (Л.Г. Баркаган і співавт.); протромбіновий індекс (ПІ) (А. Quick); тромбіновий час (ТЧ) (W. Briggs, Makfarlane); тромбіновий час з протамін-сульфатом (Marbet et Wintertein); фібриноген (Р.А. Рутберг); визначення активності фібринази (фактор XIII) (В.Б. Балуда і співавт.); фібринолітична активність (ФА) плазми крові (Kowarzik, Buluk); етаноловий тест (Codal et. al., в модифікації В.Г. Лычева); протамінсульфатний тест (Lipinski B., Vorovsky K.); фібриноген В (В.Г. Пантеюк); кріофібриноген (Gluech et

Hermann, в модифікації З.С. Баркаган).

Матеріалом для дослідження була венозна кров із літкової вени, яку забирали вранці, натщесерце, застосовуючи завжди одну й ту ж методику дослідження.

Дані про стан гемокоагуляції і фібринолізу в досліджуваних групах приведені в таблиці.

Аналіз результатів дослідження показав, що у I групі (здорові особи) активований час рекальцифікації (АЧР) дорівнював $(57,21 \pm 1,41)$ с, протромбіновий час — $(96,81 \pm 1,42)$ %, фібриноген — $(2,93 \pm 0,23)$ г/л, тромбіновий час і тромбіновий час з протамінсульфатом відповідно $(27,67 \pm 0,66)$ с і $(21,61 \pm 0,29)$ с. Фібринолітична активність була $(20,7 \pm 7,84)$ с, фібриназа — $(70,06 \pm 0,25)$ с, кількість тромбоцитів дорівнювала $(225,5 \pm 10,25)$ тис. Показники гемолізат-агрегаційного тесту, час агрегації та індекс активації тромбоцитів дорівнювали відповідно $(13,8 \pm 0,5)$ с, $(46,8 \pm 1,4)$ с і $(0,99 \pm 0,03)$ с.

Вивчення згортувальної та антизгортувальної систем крові за допомогою коагулограми у здорових осіб дало можливість встановити фізіологічні норми показників гемокоагуляції і межі їх коливань, які покладені в основу порівнянь з патологічними відхиленнями цих показників у хворих на інфільтративний туберкульоз легень, які зловживають (II група) і не зловживають (III група) алкоголем.

У хворих III групи спостерігалось скорочення активованого часу рекальцифікації (АЧР) — $(50,55 \pm 3,42)$ с, порівняно із I групою $(57,21 \pm 1,41)$ с та II групою $(55,68 \pm 2,08)$ с, $(P < 0,05)$. Протромбіновий індекс був нижчим $(83,9 \pm 3,09)$ %, ніж у здорових осіб $(96,81 \pm 2,36)$ %, $(P < 0,05)$ та у хворих II групи $(87,01 \pm 2,97)$ %, що можна пояснити дефіцитом факторів протромбінового комплексу, які утворюються в печінці. Було встановлено, що у хворих III групи тромбіновий час збільшувався до $(30,77 \pm 1,62)$ с, $(P < 0,05)$ при нормі $(27,67 \pm 0,66)$ с у здорових осіб і $(29,4 \pm 2,24)$ с у