



М.М. Кужко<sup>1</sup>, Д.О. Бутов<sup>2</sup>, Л.Д. Тодоріко<sup>3</sup>,  
М.І. Гуменюк<sup>1</sup>, Р.Л. Любевич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет

<sup>3</sup> Буковинський державний медичний університет, Чернівці

## Невдача лікування хворих на туберкульоз легень. Важливі причини та можливі шляхи їхнього усунення (огляд літератури)

**Мета роботи** — визначити основні причини невдачі лікування туберкульозу легень та оцінити ефективність парентерального введення протитуберкульозних препаратів (ПТП) з урахуванням їхньої фармакокінетики, біодоступності та проникнення в патологічно змінені тканини.

**Матеріали та методи.** Проведено огляд публікацій із баз даних PubMed, УкрІНТЕІ та Наукової періодики України та світу. Досліджено концентрації рифампіцину (перорально) та рифаміцину SV внутрішньовенно (в/в) у сироватці крові 20 пацієнтів із туберкульозом, визначено бактеріостатичну активність крові, мінімальну інгібувальну концентрацію препаратів. Оцінено ефективність в/в ізоніазиду та етамбутолу в 54 пацієнтів із коінфекцією туберкульозу та вірусу імунодефіциту людини. У дослідженні також взяли участь 73 пацієнти з уперше діагностованим туберкульозом і невдачею лікування після інтенсивної фази терапії та 20 донорів. Усі хворі мали чутливі форми туберкульозу.

**Результати та обговорення.** Уведення рифаміцину SV в/в забезпечувало в 2,5 рази вищу пікову концентрацію в крові та в 10 разів нижчу мінімальну інгібувальну концентрацію порівняно з пероральним рифампіцином. Вміст ПТП у патологічних вогнищах (каверни, лімфовузли, туберкуломи) значно варіював залежно від препарату й шляху введення. У групі пацієнтів, які отримували ПТП в/в, частота клінічного поліпшення, конверсії мокротиння та закриття порожнин деструкції була статистично значущо більшою, а частота розвитку резистентності — меншою ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Парентеральне введення ПТП дає змогу досягти терапевтичних концентрацій у крові й уражених тканинах, підвищує ефективність лікування та знижує ризик розвитку резистентності. Рекомендується індивідуалізований підхід з моніторингом концентрацій препаратів у пацієнтів із порушеним кишковим всмоктуванням або невдачею лікування після інтенсивної фази.

### Ключові слова

Туберкульоз, МЛС-ТБ, ефективність лікування, концентрація препаратів, парентеральне лікування.

Туберкульоз (ТБ) — це захворювання, якому можна запобігти і яке зазвичай піддається лікуванню. Проте у 2023 р. ТБ знову став провідною причиною смертності у світі серед інфекційних хвороб, випередивши коронавірусну хворобу-2019 (COVID-19), яка посідала перше місце протягом трьох попередніх років. Туберкульоз спричинив майже вдвічі більше смертей, ніж вірус імунодефіциту людини (ВІЛ)/синдром набутого імунодефіциту. Щорічно понад 10 млн осіб захворюють на ТБ, з 2021 р. цей показник має тенденцію до зростання.

Сучасна методологія лікування хворих на ТБ легень не завжди дає змогу отримати очікувані результати [7, 8, 13]. Причинами, що призводять до невдачі лікування, прийнято вважати такі: недотримання режимів терапії пацієнтами, неконтрольоване лікування, тяжкі побічні реакції внаслідок хіміотерапії, погана переносність лікування, розвиток резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ), наявність супутньої патології, що заважає повноцінному лікуванню, неможливість забезпечення в крові та уражених тканинах достатньої концентрації препаратів

унаслідок як порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), так і швидкої інактивації тощо [9, 11].

Однією з важливих причин невдачі лікування та розвитку медикаментозної стійкості штамів МБТ є низька концентрація протитуберкульозних препаратів (ПТП) у крові та тканинах хворих [9–11]. Лише в невеликій кількості робіт визначали концентрацію ПТП у крові, ефективність та безпечності їхнього застосування, корекцію доз для досягнення терапевтичних рівнів у крові. При пероральному застосуванні ПТП слід ураховувати чинники, що можуть впливати на зменшення їхньої біодоступності (блювання, діарея, ефект первинного проходження через печінку, функціональний стан ШКТ) [5, 9, 10].

З огляду на наведене вище і наш попередній досвід застосування внутрішньовенної хіміотерапії у хворих на туберкульоз [9] можна стверджувати, що моніторинг концентрації антимікобактеріальних препаратів у крові та зонах ураження відкриває нові можливості для підвищення ефективності лікування. Оптимальне парентеральне введення ПТП забезпечує 100 % біодоступність, сприяє інтенсифікації терапії, дає змогу здійснювати повний контроль лікувального процесу, запобігти розвитку резистентності МБТ, а також знижує ризик побічних ефектів, поліпшуючи переносність хіміотерапії для пацієнтів.

**Мета роботи** — провести аналіз наукової літератури для оцінки ефективності та біодоступності різних режимів введення протитуберкульозних препаратів першого ряду, визначити їхній вплив на концентрацію препаратів у крові та тканинах, зокрема для виявлення оптимальних підходів до парентерального введення, щоб підвищити ефективність лікування, запобігти розвитку резистентності МБТ та знизити ризик побічних ефектів.

Роботу виконано за кошти державного бюджету України.

### Матеріали та методи

Огляд літератури проведено з використанням бази даних PubMed, яка є провідним міжнародним джерелом наукової інформації в галузі медицини та суміжних наук. Для пошуку використано комбінації ключових слів: туберкульоз, внутрішньовенне введення, протитуберкульозні препарати, ізоніазид, етамбутол, біодоступність, резистентність мікобактерій, фармакокінетика, ефективність лікування. Крім того, проаналізовано наукові праці, доступні в українських національних ресурсах, таких як платформа «Наукова періодика України» та бази даних Державної наукової установи «Український інститут науко-

во-технічної експертизи та інформації». Для підвищення якості аналізу в огляд були залучені найцитованіші статті за даною тематикою, які відповідають критеріям доказовості та методологічної достовірності.

Нами проведено дослідження двох препаратів із числа ансаміцинів: рифаміцин SV натрієва сіль, концентрат 30 мг/мл для приготування розчину для інфузій («Ріфонат»®, «Юрія-Фарм», Україна), і рифампіцин, капсули для перорального прийому по 150 мг («Рифампіцин», Lupin Ltd., Індія).

Концентрацію досліджуваних препаратів у сироватці крові визначали за допомогою хроматографічного методу (на вискоефективному рідинному хроматографі виробництва Perkin Elmer, США). Обчислювали дані 80 зразків крові, взятих у 20 пацієнтів.

Окрім того, проведено порівняння бактеріостатичної активності крові (БАК) щодо лабораторного штаму H37Rv за 42 зразками крові, взятими у 14 пацієнтів [9].

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 кілька днів хворі отримували препарат «Рифампіцин» у капсулах у дозі 600 мг одноразово перорально. Вибір термінів обстеження був зумовлений характеристиками фармакодинаміки препаратів, особливостями розмноження МБТ, необхідністю створення високих пікових концентрацій препаратів у крові та відповідних величин БАК для успішного лікування хворих на ТБ [14, 17].

У дослідженнях Л.Д. Тодоріко в пацієнтів із порушенням усмоктувальної функції ШКТ визначали показник кишкового проникнення за концентрацією лактулози та манітолу в сечі (лактулозо-манітоловий тест). Установлено 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) [6].

У дослідженні взяли участь 73 пацієнти з уперше діагностованим ТБ і невдачею лікування після інтенсивної фази терапії та 20 донорів. Усі хворі мали чутливі форми ТБ [10].

Таблиця 1. Мінімальна інгібувальна концентрація «Ріфонату»® та «Рифампіцину» щодо штаму

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

У спільному дослідженні ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» та Харківського національного медичного університету оцінено ефективність внутрішньовенного введення ізоніазиду та етамбутолу в пацієнтів із чутливим до ПТП ТБ легень, туберкульозним менингоенцефалітом та ВІЛ (коінфекцією). У дослідженні взяли участь 54 пацієнти, розподілені на дві групи: перша отримувала ізоніазид і етамбутол внутрішньовенно, друга — ПТП перорально.

У пацієнтів першої групи зареєстрували виразніше клінічне та рентгенологічне поліпшення, швидшу конверсію мокротиння ( $p = 0,003$ ) і нижчий рівень смертності ( $p = 0,023$ ) порівняно з другою групою. Вищі концентрації препаратів у сироватці крові підтвердили перевагу внутрішньовенного введення. Таким чином, внутрішньовенна терапія ізоніазидом і етамбутолом є ефективнішою за пероральну в пацієнтів із ТБ легень, туберкульозним менингоенцефалітом та ВІЛ (коінфекцією) [9].

#### Визначення концентрацій досліджуваних препаратів

За результатами досліджень попередніх років, антимікробний ефект препаратів, що містять рифампіцин, залежить лише від їхньої максимальної концентрації, тоді як термін контакту з МБТ не має суттєвого значення. З огляду на це нами проведено дослідження фармакокінетики препаратів залежно від методу їхнього застосування [5].

Максимальна концентрація рифампіцину SV натрієвої солі після внутрішньовенного введення становила ( $22,9 \pm 2,3$ ) мкг/мл, що значно перевищувало ( $p < 0,05$ ) 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)). Через одну годину дослідження в 100 % випадків визначали середні та високі показники БАК. В ОГ високі показники БАК через одну годину дослідження реєстрували значно частіше: у ( $87,5 \pm 11,7$ ) % пацієнтів порівняно з ( $33,3 \pm 19,2$ ) % у КГ ( $p < 0,05$ ).

Через 3 год після застосування препаратів проводили повторне визначення рівнів БАК. В ОГ високі рівні БАК зареєстровано в ( $62,5 \pm 17,1$ ) % пацієнтів, середні — в ( $37,5 \pm 17,13$ ) %, у КГ високі рівні БАК — у ( $50,0 \pm 20,4$ ) % пацієнтів. Хоча сумарно високі та середні рівні БАК в обох групах зафіксували в 100 % випадків, кількість хворих, у яких зареєстрували високий рівень БАК, була більшою в ОГ (див. табл. 1). Через 6 год в обох групах відзначено подальше зменшення БАК: її низькі рівні виявили в ( $37,5 \pm 17,1$ ) та ( $33,3 \pm 19,2$ ) % хворих в ОГ і КГ відповідно. У групі перорального використання «Рифампіцину» в жодному випадку не зафіксували високих рівнів БАК, а середні рівні виявлено в ( $66,7 \pm 19,2$ ) % хворих. Сумарний показник середніх і високих рівнів БАК у групі внутрішньовенного застосування «Ріфонату»® був дещо нижчим порівняно з групою перорального використання «Рифампіцину» — ( $62,5 \pm 17,1$ ) та ( $66,7 \pm 19,2$ ) % відповідно, але в цій групі в ( $50,0 \pm 17,7$ ) % випадків зафіксували високі рівні БАК на відміну від КГ, де таких випадків не було.

З огляду на отримані дані як препарат вибору для лікування хворих на ТБ легень можна рекомендувати рифаміцин SV натрієву сіль (на тестштамі H37Rv у 10 разів активніший за рифампіцин) для внутрішньовенного введення, що забезпечує високий рівень БАК та в 2,5 разу вищу пікову концентрацію в сироватці крові хворих, аніж у разі перорального застосування рифампіцину.

#### Результати та обговорення

У всіх учасників виявили порушення кишкової проникності, тоді як у групі відносно здорових донорів цих змін не спостерігали. У 2-й групі концентрація ПТП була статистично значущо нижчою за середню терапевтичну в 1-й групі ( $p < 0,05$ ). Різниця між 1-ю та 2-ю групами за кількістю пацієнтів, які приймали ізоніазид, була статистично незначущою ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Результати дослідження концентрацій рифампіцину ( $M \pm m$ ) [2]

Досліджуваний матеріал	Час прийому препарату, год								
	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0
Кров	7,74 ± 0,89	6,23 ± 0,87	6,06 ± 1,78	5,72 ± 0,90	4,89 ± 1,43	4,55 ± 1,74	—	4,4 ± 0	0,767 ± 0,370
Незмінена легенева тканина	2,28 ± 0,38	2,58 ± 1,12	2,60 ± 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	—	—	0,90 ± 0,58	1,56 ± 0,87	2,06 ± 0,53	—	1,16 ± 0,91	0,75 ± 0,00	0,57 ± 0,28
Стінка каверни	—	0,34 ± 0,04	—	1,33 ± 0,54	1,88 ± 0,26	—	0,83 ± 0,46	—	0,22 ± 0,00
Вміст каверни	—	—	0,37 ± 0,00	0,52 ± 0,18	1,75 ± 0,68	—	0,55 ± 0,00	—	—
Туберкуломи	0,25 ± 0,10	0,56 ± 0,17	0,80 ± 0,29	0,51 ± 0,30	—	0,19 ± 0,00	—	—	—

У разі невдалого лікування проводили повторну хіміотерапію ПТП. Ці пацієнти були рандомізовані на ОГ та КГ. У хворих ОГ після інтенсивної фази лікування показники ефективності терапії були статистично значущо вищими, ніж у хворих КГ: частота зникнення клінічних симптомів — 18 (90,00 ± 6,88) % і 16 (55,17 ± 9,40) % ( $p < 0,05$ ), припинення бактеріовиділення — 16 (80 ± 9,18) % та 13 (44,83 ± 9,40) % ( $p < 0,05$ ), розсмоктування інфільтративних змін і закриття порожнин деструкції в легенях — 11 (55 ± 11,41) % і 8 (27,59 ± 8,45) % ( $p < 0,05$ ). Після завершення інтенсивної фази за невдачею лікування у хворих із виразними виявами синдрому мальабсорбції та низькою концентрацією ПТП у сироватці крові виявлено різні форми резистентності ТБ до ПТП першого ряду: у 1-й групі — у 2 (10,00 ± 6,88) % пацієнтів, у 2-й групі — у 11 (37,93 ± 9,17) % хворих ( $p < 0,05$ ).

Ефективність лікування ТБ легень значною мірою залежить від ступеня проникнення ПТП у вогнище ураження [2–4, 9, 15], тому важливо вивчити концентрацію ПТП і тривалість їхнього збереження в уражених органах і тканинах. Завдяки розвитку фтизіохірургії з'явилася можливість дослідити концентрацію ПТП не лише 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 резецизованих легень і бронхопульмональних лімфатичних вузлів [2, 3, 10]. 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 год 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 бронхопульмональних лімфатичних вузлах 32 хворих, у різних патологічних вогнищах резецизованих 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 резецизованих легень 87 хворих. Результати дослідження концентрацій препарату наведено в табл. 2.

У крові пік концентрації рифампіцину зареєстровано через 2 год після введення. Надалі концентрація препарату в крові поступово зменшувалася. Концентрація рифампіцину в незмінній легеневій тканині була нижчою, ніж у крові, а її пікова концентрація зафіксована дещо пізніше (через 4 год). Потім концентрація препарату поступово зменшувалася. У гіперплазованих бронхопульмональних лімфатичних вузлах концентрація рифампіцину була ще нижчою, ніж у незмінній легеневій тканині (максимальна концентрація зареєстрована через 4 год). Установлено, що в патологічних утвореннях концентрація рифампіцину була набагато нижчою, ніж у крові, незмінній легеневій тканині та бронхопульмональних лімфатичних вузлах, але вона перевищувала мінімальну туберкулостатичну концентрацію препарату, яка, за даними різних авторів, становить 0,01–1,00 мкг/мл, за нашими даними, — 0,01–0,015 мкг/мл. У стінці каверни пік концентрації відзначено через 4 год. Установлено, що через 6 год після введення препарату його бактеріостатична кількість була достатньою. У вмісті каверни препарат виявлявся в меншій концентрації, пік зареєстровано через 4 год.

Таблиця 3. Концентрація рифампіцину в патологічних вогнищах легень [2]

Об'єкт дослідження	Кількість пацієнтів (n)	Кількість досліджень	Концентрація рифампіцину (M ± m)
Туберкульозні вогнища	243	121	17,6 ± 2,4
Туберкуломи	194	101	9,3 ± 0,43
Стінка каверни	117	117	15,3 ± 0,88
Казеозні внутрішньогрудні лімфатичні вузли	405	405	21,3 ± 10,4
Вміст каверни	106	106	8,5 ± 0,7
Циротична тканина легені	120	120	15,7 ± 4,8

Рифампіцин виявлявся в казеозно-некротичному вмісті туберкулом і внутрішньогрудних лімфатичних вузлах. У туберкуломах максимальна концентрація препарату зареєстрована через 3 год, потім вона знижувалася, але залишалася в межах мінімальної туберкулоstaticної активності. За даними різних авторів, після введення рифампіцину в дозі 600–900 мг максимальну концентрацію в крові виявляли через 1,5–3,0 год (8,8–16,2 мкг/мл). В інших дослідженнях максимальна концентрація (через 2 год) була меншою — в середньому (7,74 ± 0,89) мкг/мл. Це можна пояснити повільнішою дифузиею препарату в пацієнтів, які перенесли оперативне втручання [1–3, 10]. Отже, рифампіцин досить швидко проникає в кров і виявляється в ній упродовж усього дослідження (через 2–6 год після введення). У нормальній легеневій тканині препарат виявляється, але в менших концентраціях, аніж у крові. Ще меншим був його вміст у гіперплазованих бронхопальмональних лімфатичних вузлах. У хворих на фіброзно-кавернозний ТБ легень у стінках і вмісті каверн рифампіцин визначався в нижчій концентрації, ніж у гіперплазованих бронхопальмональних лімфатичних вузлах, але туберкулоstaticна активність його була вищою 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 лише на фіброзно-кавернозний ТБ легень, а й зі значними залишковими туберкульозними змінами в легенях для стерилізації інкапсульованих вогнищ казеозу. Однак проникнення цих ПТП у патологічні вогнища у хворих на ТБ 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 ТБ (129 і 140 пацієнтів відповідно) віком від 12 до 60 років. Частка осіб жіночої статі становила 19,3 та 17,1 % відповідно. Використана тест-доза препаратів — 10 мг/кг маси тіла одноразово перорально за

2,0–5,5 год до резекції легень. За добу до дослідження хворі не отримували ПТП. Концентрацію препаратів визначали за допомогою мікробіологічного методу з використанням як тест-мікроорганізму золотистого стафілококу для рифампіцину та лабораторного штаму МБТ АКАДЕМІЯ для ізоніазиду. Мінімальна інгібувальна концентрація для рифампіцину (після 4-разових контрольних досліджень рядів розведення) та ізоніазиду (після 8-разових контрольних досліджень рядів розведення) становила 0,01 мкг/мл. Отримані дані оброблені з використанням критерію Стьюдента. Показники концентрації рифампіцину й ізоніазиду в патологічних вогнищах резектованих легень хворих на ТБ у період від 2,0 до 5,5 год після введення препаратів наведено в табл. 3 та 4.

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

Здатність рифампіцину й ізоніазиду проникати в різні патологічні вогнища легень хворих на ТБ неоднакова. Рифампіцин та ізоніазид характеризуються різною здатністю проникнення в однакові патологічні фокуси. Вищий ступінь проникнення рифампіцину відзначається в казеозних лімфатичних вузлах, ізоніазиду — у циротичних тканинах легень. Установлено нижчий ступінь проникнення рифампіцину в туберкуломи і вміст каверн, а ізоніазиду — в туберкуломи, вміст каверн і казеозні лімфатичні вузли. З огляду на високу концентрацію рифампіцину й ізоніазиду в патологічних вогнищах резектованих легень хворих на туберкульоз (яка перевищує мінімальну туберкулоstaticну концентрацію в 50–100 разів і більше), можна розраховувати на високу концентрацію препаратів. Оскільки ступінь проникнення препаратів у різні вогнища

Таблиця 4. Показники концентрації ізоніазиду в патологічних вогнищах легень [3, 4]

Об'єкт дослідження	Чоловіки	Жінки	Кількість досліджень	Концентрація ізоніазиду (M ± m)
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 5. Здатність рифампіцину та ізоніазиду проникати в патологічні вогнища легень [3, 4]

Об'єкт дослідження	Рифампіцин, год	Ізоніазид, год
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

ураження неоднаковий, доцільно при їхньому призначенні враховувати характер туберкульозного процесу: установлено вищий ступінь проникнення рифампіцину в казеозні некротичні лімфатичні вузли, дещо менше — у туберкульозні вогнища, стінки каверн і циротичну тканину легень, ізоніазиду — у циротичну тканину легень, туберкульозні вогнища і стінку каверн.

Н.А. Кисліциною та співавт. досліджено також концентрації рифампіцину та ізоніазиду в резектованому матеріалі при оперативному втручанні на легенях, адже однією з важливих умов ефективного лікування хворих на ТБ є висока концентрація ПТП у патологічно змінених тканинах. Дослідження концентрації рифампіцину та ізоніазиду проведено в поодиноких роботах, а матеріалом вивчення була лише сироватка крові [2–4].

Автори досліджували концентрацію рифампіцину та ізоніазиду в крові й патологічних фокусах резектованих легень хворих на ТБ при ізолюваному та комбінованому прийомі. Пацієнти отримували препарати перорально в дозі 10 мг/кг маси тіла за 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 5,0 і 5,5 год до резекції легень. Концентрацію визначали за допомогою мікробіологічного методу дифузії. Для вивчення рівня рифампіцину використовували як тест-мікроорганізм золотистий стафілокок, для вивчення концентрації ізоніазиду — лабораторний штамп МБТ АКАДЕМІЯ. Вміст 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 ізолювано та в комбінації з ізоніазидом установлено: найвища

концентрація препарату як при ізолюваному, так і при комбінованому введенні визначалася в крові (пік концентрації становив (6,95 ± 1,26) та (1,19 ± 0,19) мкг/мл відповідно), нижча — в макроскопічно незмінній легеневій тканині ((2,22 ± 0,34) і (0,99 ± 0,16) мкг/мл), гіперплазованих лімфатичних вузлах ((1,14 ± 0,33) та (0,72 ± 0,13) мкг/мл), ще нижча — у патологічно змінній тканині стінки каверн ((1,03 ± 0,82) та (0,39 ± 0,08) мкг/мл), туберкульозних вогнищах ((2,43 ± 1,34) та (0,30 ± 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; p < 0,05). Статистично значущі зміни концентрації рифампіцину, уведеного ізолювано та в комбінації з ізоніазидом, спостерігалися впродовж 2,0–4,5 год (p < 0,01; p < 0,05). Виявлено зміну концентрації рифампіцину в однакові часові проміжки при ізолюваному та комбінованому застосуванні в усіх досліджуваних матеріалах, окрім казеозних внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Рифампіцин, уведений ізолювано, визначався в більшій концентрації (у 2,5–3,5 рази), ніж після комбінованого застосування з ізоніазидом. Лише через 3 год після введення суміші препаратів виявлялася статистично значущо (p < 0,01; p < 0,05) більша концентрація рифампіцину (у 2,5 рази) і лише в патологічно змінених тканинах. Ступінь зміни концентрації препарату був майже стабільним (у 1,5–2 рази) незалежно від часу введення та матеріалу дослідження.

При дослідженні вмісту ізоніазиду в крові та резектованих легенях найвищий показник виявлено в крові при введенні ізолювано та в комбінації з рифампіцином (пік концентрації —

( $4,1 \pm 0,64$ ) та ( $3,20 \pm 0,59$ ) мкг/мл відповідно), нижчий — у макроскопічно незмінній легеневої тканині ( $(0,58 \pm 0,10)$  і  $(0,96 \pm 0,13)$  мкг/мл), гіперплазованих лімфатичних вузлах ( $(0,53 \pm 0,13)$  та  $(0,42 \pm 0,05)$  мкг/мл), ще нижчий — у патологічно змінній тканині: стінці каверни ( $(0,59 \pm 0,12)$  і  $(0,21 \pm 0,04)$  мкг/мл), туберкульозних вогнищах ( $(0,60 \pm 0,09)$  та  $(0,45 \pm 0,07)$  мкг/мл), туберкуломах ( $(0,49 \pm 0,12)$  і  $(0,29 \pm 0,07)$  мкг/мл), казеозних внутрішньогрудних лімфатичних вузлах ( $(0,21 \pm 0,11)$  та  $(0,02 \pm 0,02)$  мкг/мл) ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Статистично значущі зміни концентрації ізоніазиду, введеного ізольовано та в комбінації з рифампіцином, виявлялися впродовж 2,5–5,5 год. Спосіб введення ізоніазиду (ізольовано чи комбіновано) впливав на концентрацію препарату в крові та гіперплазованих прикореневих лімфатичних вузлах і майже не відбивався на його концентрації в патологічно змінній та макроскопічно незмінній легеневої тканині. Вміст ізоніазиду знижувався при комбінованому введенні з рифампіцином. Ступінь зміни концентрації препарату був майже стабільним (у 1,5–2,0 разу) незалежно від часу введення та матеріалу дослідження.

Відомо, що зниження концентрації препаратів призводить до зменшення ефективності лікування хворих на ТБ, оскільки основною причиною є дифузна здатність ПТП. Установлено значне зниження концентрації рифампіцину при комбінованому застосуванні з ізоніазидом, тоді як МІК препарату була однаковою при ізольованому та комбінованому введенні. Тому в клінічній практиці доцільно застосовувати ізоніазид і рифампіцин ізольовано з інтервалом між введеннями не менш ніж 6 год.

## Висновки

Основними чинниками, що спричиняють невдачі лікування хворих на ТБ легень при застосуванні ПТП першого ряду, є:

### Конфлікту інтересів немає.

**Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження — М.М. Кужко; збір та опрацювання матеріалу — Д.О. Бутов, Р.Л. Любевич; аналіз отриманих даних — Л.Д. Тодоріко, М.І. Гуменюк; редагування тексту — Д.О. Бутов.

## Список літератури

1. Иванюта ОМ, Отрошенко ПГ и др. Концентрация туберкуло-статических препаратов в крови и ткани легкого при различных путях их введения. Проблемы туберкулеза. 1980;8:60-63.
2. Кислицина НА, Котова НИ. Концентрация рифампицина в патологических образованиях резецированных легких. Проблемы туберкулеза. 1975;6:79-81.
3. Кислицина НА. Сравнительная оценка проникновения рифампицина и изониазида в патологические очаги легких больных туберкулезом. Проблемы туберкулеза. 1985;6:55-57.
4. Кислицина НА, Котова НИ. Концентрация рифампицина и изониазида в крови и резецированных легких больных туберкулезом при комбинированном приеме препаратов. Проблемы туберкулеза. 1980;8:63-65.
5. Кужко ММ, Гульчук НМ та ін. Доклінічні аспекти рифампіцинів у фтизіатрії. Український хіміотерапевтичний журнал. 2012;3:104-107.
6. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ та ін. Патогенетичні особливості перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень у поєднанні із захворюваннями органів травлення, оптимізація програми лікування: монографія. Чернівці: Буковинський державний медичний університет; 2015. 280 с.
7. Batbold U, et al. Double-blind, placebo-controlled, 1:1 randomized Phase III clinical trial of Immunoxel honey lozenges as an adjunct immunotherapy in 269 patients with pulmonary

- tuberculosis. *Immunotherapy*. 2017 Jan;9(1):13-24. doi: 10.2217/imt-2016-0079. Epub 2016 Nov 21.
8. Bourinbaiar AS et al. Phase III, placebo-controlled, randomized, double-blind trial of tableted, therapeutic TB vaccine (V7) containing heat-killed M. vaccae administered daily for one month. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2019 Dec 12;18:100141. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100141.
  9. Butov D, Feshchenko Y, et al. Effectiveness of Intravenous Isoniazid and Ethambutol Administration in Patients with Tuberculosis Meningoencephalitis and HIV Infection. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020 Jan;83(1):96-103. doi: 10.4046/trd.2019.0021.
  10. Butov D, Feshchenko Y, et al. Efficacy and safety of intravenous chemotherapy during intensive treatment phase in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Adv Respir Med*. 2018 Aug 15. doi: 10.5603/ARM.a2018.0024.
  11. Kuzhko MM, et al. Clinical Case of Using Intravenous Forms of Anti-Tuberculosis Drugs to Improve the Treatment Efficiency of Tuberculosis in Patients with Malabsorption Syndrome. *J Pulm Respir Med*. 2015;5:269. <https://repo.knmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/85fcd52-04f3-4490-b59d-fb8af04747ef/content>.
  12. Mitnick CD, McGee B, Peloquin CA. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Feb;10(3):381-401. doi: 10.1517/14656560802694564.
  13. Pedersen OS, et al. Treatment outcomes and risk factors for an unsuccessful outcome among patients with highly drug-resistant tuberculosis in Ukraine. *Clin Microbiol Infect*. 2024 Mar;30(3):360-367. doi: 10.1016/j.cmi.2023.12.001.
  14. Savic RM, Ruslami R, Hibma JE, et al. Pediatric tuberculous meningitis: Model-based approach to determining optimal doses of the anti-tuberculosis drugs rifampin and levofloxacin for children. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Dec;98(6):622-9. doi: 10.1002/cpt.202. Epub 2015 Oct 22.
  15. Sensi P. History of the development of rifampin. *Rev Infect Dis*. 1983 Jul-Aug;5 Suppl 3:S402-6. doi: 10.1093/clinids/5.supplement\_3.s402.
  16. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>.
  17. Zhao G, Chen M, Sun L, Xi N. Analysis of influencing factors on the plasma concentration of first-line anti-tuberculosis drugs—a single-center retrospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2022 Apr;10(8):461. doi: 10.21037/atm-22-1341.

M.M. Kuzhko<sup>1</sup>, D.O. Butov<sup>2</sup>, L.D. Todoriko<sup>3</sup>, M.I. Humeniuk<sup>1</sup>, R.L. Liubevych<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «National Scientific Center of Pulmonology, Phthisiology named after F.G. Yanovskiy NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Bukovinian National Medical University, Chernivtsi, Ukraine

## Failure of Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis. Important Causes and Possible Ways to Eliminate Them (Review)

**Objective** — to determine the main causes of treatment failure in patients with pulmonary tuberculosis and to assess the effectiveness of parenteral administration of antituberculosis drugs (ATDs), considering their pharmacokinetics, bioavailability, and penetration into pathologically altered tissues.

**Materials and methods.** A comprehensive literature review was conducted using PubMed, UkrINTEI, and Ukrainian National Scientific Periodicals, and other global databases. Experimental studies assessed serum concentrations, bacteriostatic activity, and minimum inhibitory concentrations (MICs) of oral rifampicin and intravenous rifamycin SV in 20 TB patients. The effectiveness of intravenous isoniazid and ethambutol was evaluated in 54 patients with TB/HIV co-infection meningoencephalitis. The study also included 73 patients with newly diagnosed pulmonary TB who experienced treatment failure after the intensive phase of therapy, as well as 20 healthy donors. All patients had drug-susceptible forms of tuberculosis.

**Results and discussion.** Intravenous rifamycin SV achieved 2.5-fold higher peak serum concentrations and a tenfold lower MIC compared to oral rifampicin. Drug concentrations in pathological lesions (cavities, lymph nodes, tuberculomas) varied significantly depending on the drug and route of administration. In the group of patients who received intravenous ATDs, the rates of clinical improvement, sputum conversion, and cavity closure were significantly higher, while the rate of drug resistance was lower ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Parenteral administration of ATDs enables the achievement of therapeutic concentrations in blood and affected tissues, enhances treatment effectiveness, and reduces the risk of drug resistance. A personalised treatment approach with drug concentration monitoring is recommended for patients with gastrointestinal malabsorption or treatment failure after the intensive phase.

**Keywords:** tuberculosis, MDR-TB, effectiveness of treatment, drug concentration, parenteral treatment.

### Контактна інформація / Corresponding author

Кужко Михайло Михайлович, д. мед. н., проф., зав. відділення діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз легень  
<https://orcid.org/0000-0001-6730-9238>  
 E-mail: kuzhko@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 17.01.2025.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 20.02.2025.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Кужко ММ, Бутов ДО, Тодоріко ЛД, Гумениук МІ, Любевич РЛ. Невдача лікування хворих на туберкульоз легень. Важливі причини та можливі шляхи їхнього усунення (огляд літератури). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2025;2:113-120. doi: 10.30978/TB2025-2-113.
- Kuzhko MM, Butov DO, Todoriko LD, Humeniuk MI, Liubevych RL. [Failure of Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis. Important Causes and Possible Ways to Eliminate Them (Review)]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2025;2:113-120. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-113>. Ukrainian.