

## КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА

© Антоненко П. Б.

УДК [615+577. 21]:616-002. 5:615. 28

Антоненко П. Б.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ

## ВІД РІВНЯ ІЗОНІАЗИДУ В КРОВІ

Одеський національний медичний університет (м. Одеса)

Дана робота виконана в межах НДР «Розробка критеріїв ефективності і безпечності фармакотерапії хворих на туберкульоз і гепатити різної етіології на підставі фармакогенетичних досліджень», № держ. реєстрації 0113U001634; 2013-2015 рр.

**Вступ.** Згідно літературних даних за 2005–2012 роки захворюваність на всі форми туберкульозу (ТБ) в Україні знизилася з 84,1 до 68,1 на 100 тис. населення, водночас у 2012 р. цей показник збільшилася на 1,3% порівняно з 2011 роком (68,1 проти 67,2 на 100 тис. населення). Найвагомішими проблемами сучасної фтизіатрії в Україні є невпинне поширення хіміорезистентного ТБ, який суттєво впливає на погіршення епідемічної ситуації з ТБ і підвищує ризик інфікування дітей резистентними формами збудника [3,5].

Одним з шляхів подолання хіміорезистентного ТБ є використання індивідуалізованих режимів хіміотерапії [2]. При корекції дози або схеми хіміотерапії треба зважати як на результати медикаментозної чутливості збудника ТБ, так і вмісту протитуберкульозних препаратів в крові хворих. Зокрема, в попередніх дослідженнях було показано істотні відмінності у досягненні терапевтичної концентрації ізоніазиду в залежності від генотипу N-ацетилтрансферази 2 [4]. В літературі наводиться багато свідчень поширеності субтерапевтичної концентрації ізоніазиду [9,12], але дані щодо клінічного значення такої концентрації є контраверсійними [7,11].

Тому **метою** даної **роботи** було дослідження впливу концентрації ізоніазиду у хворих на туберкульоз легень на ефективність лікування на стаціонарному етапі.

**Об'єкт і методи дослідження.** Зразки крові були отримані від 84 хворих на туберкульоз легень, що вперше діагностовано, на початку стаціонарного лікування в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012р., з яких 39 (46,4%) становили жінки, решта – 45 (53,6%) – склали чоловіки. Вік хворих становив від 18 до 73 років (середній вік – 35,9 років). Всі хворі на туберкульоз отримували ізоніазид внутрішньо з розрахунку 4-6 мг/кг ваги (300-400 мг загалом) на добу згідно наказу МОЗ України № 384 від 9. 06. 2006 [1]. Забір венозної крові проводили у хворих на туберкульоз через 2, 4, 6 і 24

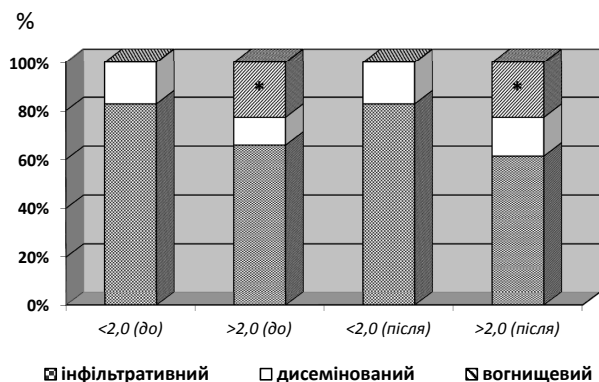
години після прийому ізоніазиду. Вміст ізоніазиду вимірювали згідно методики Волленберга в модифікації Р. І. Шендерової [6]. Метод базується на здатності ізоніазиду утворювати в кислому середовищі з ванадієвокислим амонієм кольорову комплексну сполуку, інтенсивність забарвлення якої вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при 400 нм. Через 6-8 місяців після проведення фармакокінетичних досліджень було проведено аналіз наявних медичних карт хворих на туберкульоз легень, які були залучені до дослідження. Обрахунок фармакокінетичних і статистичних даних проводили із залученням Microsoft Excel, програми «Primer Biostatistica».

**Результати досліджень та їх обговорення.** На першому етапі ми виокремили групу хворих, які мали субефективну концентрацію ізоніазиду через 2 год. (<3 мкг/мл), 4 год. (<1,5 мкг/мл), 6 год. і 24 год. (<0,5 мкг/мл) [8,10]. Але виявилось, що лише близько 20% хворих мали субефективну концентрацію на відрізку часу 2-6 часу, що ускладнило їх статистичне порівняння з хворими, які мали терапевтичну концентрацію.

Тому вирішено було розділити хворих на дві групи згідно концентрації ізоніазиду порівню. Попередньо було встановлено, що найбільш наочною була різниця щодо вмісту ізоніазиду через 4 год. після прийому препарату.

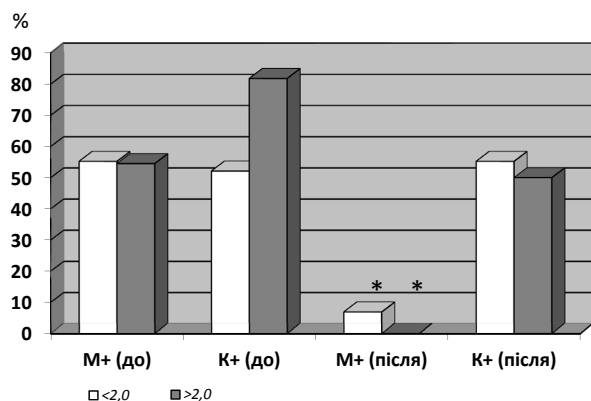
Відповідно до концентрації ізоніазиду через 4 год. після його введення 40 хворих (47,6%) мали концентрацію менш, ніж 2 мкг/мл (0,48-1,99 мкг/мл) (НКІ), решта – 44 хворих (52,4%) мали концентрацію понад 2 мкг/мл (2,02-6,54 мкг/мл) (ВКІ). На жаль, на момент роботи з медичними картами (через півроку після вимірювання концентрації ізоніазиду в крові) 11 з 40 хворих з НКІ все ще перебували на стаціонарному лікуванні, тому ознайомитись з їх медичними картками не вдалось і у подальшому для статистичної обробки було залучено наявні медичні карти 29 хворих.

На початку стаціонарного лікування процеси деструкції спостерігались майже у половини всіх хворих, незалежно від концентрації ізоніазиду в крові (**табл. 1**). У хворих з НКІ дещо частіше спостерігався інфільтративний туберкульоз, ніж у хворих з ВКІ (P>0,05). Водночас в групі ВКІ у 22,7% хворих відзначалась вогнищева форма ТБ, при цьому



**Рис. 1.** Характер ураження легень з урахуванням концентрації ізоніазиду через 4 год. після введення (< або > 2,00 мкг/мл) на початку (до) і наприкінці (після) стаціонарного лікування.

**Примітка:** \* – P<0,05 (відносно хворих з концентрацією ізоніазиду < 2,00 мкг/мл).



**Рис. 2.** Кількість хворих, які виділяли збудника туберкульозу згідно бактеріоскопії (M+) або культурального методу (K+) залежно від концентрації ізоніазиду через 4 год. після введення (< або > 2,00 мкг/мл) на початку (до) або наприкінці (після) стаціонарного лікування

**Примітка:** \* – P<0,05 відносно відповідної групи на початку лікування.

серед хворих з НКІ така форма взагалі була відсутня (P<0,05;  $\chi^2=7,64$  при критичному значенні тут і далі  $\chi^2=3,84$ ) (рис. 1). Близько третини хворих з НКІ на початку лікування мали ураження обох легень, серед групи ВКІ цей показник склав 22,7%.

Серед обох груп, що було утворено, процеси інфільтрації в легеневій тканині спостерігались у половини хворих, процеси розпаду – у 17-18% і нарешті обсіменіння мали місце приблизно у третини всіх хворих – 34,5 НКІ і 29,5% ВКІ.

На початку стаціонарного лікування незалежно від генотипу за даними мікроскопії бактеріовиділення відзначалось приблизно у половини хворих з високою і низькою концентрацією ізоніазиду (54,5% і 55,2% відповідно). Згідно посіву більшість хворих – 62,1% хворих з НКІ і 81,8% хворих з ВКІ виділяли збудника туберкульозу (рис. 2).

Більшість хворих з НКІ або ВКІ належали до I або III категорії – 93,1% і 88,6% відповідно. Таким чином, на початку лікування хворі, що мали різну концентрацію ізоніазиду, не мали істотних відмінностей щодо важкості і особливостей перебігу туберкульозу на початку лікування.

Тривалість стаціонарного лікування у хворих з низькою концентрацією ізоніазиду була на 11,2% менше, ніж у пацієнтів з високою концентрацією ізоніазиду (83,0 дні проти 92,3 днів; P=0,024; CI=17,35...-1,25). Скоріше за все це пов'язано з тим, велика кількість хворих з НКІ (27,5%) на момент аналізу медичних карт все ще перебувала на лікуванні і їх данні не були враховані, водночас всі хворі з ВКІ закінчили стаціонарне лікування (P<0,05;  $\chi^2=13,92$ ).

Наприкінці стаціонарного лікування процеси деструкції зберігались у 41,4% хворих з НКІ і 11,4% хворих з ВКІ. Отже, явища деструкції зустрічались в 3,6 разів частіше у хворих з низькою концентрацією ізоніазиду, ніж у індивідів з високою концентрацією (P<0,05;  $\chi^2=8,82$ ). В останній групі в результаті стаціонарного лікування відбулось скорочення

**Таблиця 1**

**Характеристика туберкульозного процесу в залежності від концентрації ізоніазиду (через 4 год)**

Характеристика туберкульозного процесу		На початку лікування, (%)		Наприкінці стаціонар. лікування, (%)	
		<2,00 мкг/мл, n=29	>2,00 мкг/мл, n=44	<2,00 мкг/мл, n=29	>2,00 мкг/мл, n=44
Поширення	обидві легені	10 (34,5)	10 (22,7)	10 (34,5)	6 (13,6)
	частини легені	19 (65,5)	34 (77,3)	19 (65,5)	38 (86,4)*
Деструкція	є	14 (48,3)	20 (45,5)	12 (41,4)	5 (11,4)*@
	нема	15 (51,7)	24 (54,5)	17 (58,6)	39 (88,6)
Стадія ураження	інфільтрація	14 (48,3)	23 (52,3)	5 (17,2)@	2 (4,5)@
	розпад	5 (17,2)	8 (18,2)	5 (17,2)	-*@
	обсіменіння	10 (34,5)	13 (29,5)	2 (6,9)@	-@
	розсмоктування	-	-	17 (58,6)@	42 (95,5)*@
Категорія хворих	1	24 (82,8)	32 (72,7)	14 (48,3)@	30 (68,2)
	2	2 (6,9)	5 (11,4)	1 (3,4)	5 (11,4)
	3	3 (10,3)	7 (15,9)	2 (6,9)	1 (2,3)@
	4	-	-	12 (41,4)@	8 (18,2)*@

**Примітка:** \* – P<0,05 відносно відповідної групи <2,00 мкг/мл; @ – P<0,05 відносно відповідної групи на початку лікування.

**Конверсія процесу деструкції і бактеріовиділення в залежності від концентрації ізоніазиду**

Група хворих	Припинення процесу деструкції		Припинення бактеріовиділення за даними			
			мікроскопії		посіву	
	кільк. хворих (%)	тривалість (днів) ± SEM	кільк. хворих (%)	тривалість (днів) ± SEM	кільк. хворих (%)	тривалість (днів) ± SEM
<2,00 мкг/мл,	2/14 (14,3)	58,7±2,6	14/16 (87,5)	59,0±1,6	2/18 (11,1)	65,1±2,8
>2,00 мкг/мл,	15/20 (75,0)*	61,2±2,4	24/24 (100)	60,9±4,0	14/36 (38,9)*	64,3±7,3

**Примітка:** \*-P<0,05 відносно відповідної групи <2,00 мкг/мл.

кількості хворих з явищами деструкції майже в 4 рази (P<0,05;  $\chi^2=12,57$ ). Припинення деструкції спостерігалось у 75,0% хворих з ВКІ і у 14,3% хворих з НКІ. Отже, конверсія процесів деструкції у хворих з високою концентрацією ізоніазиду відбувалась в 5,2 разів частіше (P<0,05;  $\chi^2=13,92$ ), при цьому тривалість припинення бактеріовиділення практично не відрізнялась (табл. 2).

Як і на початку, так і при завершенні стаціонарного лікування у більшості хворих з високою і низькою концентрацією ізоніазиду (61,4% і 82,8% відповідно) спостерігалась інфільтративна форма туберкульозного процесу. В той же час серед 22,7% хворих з ВКІ спостерігалась вогнищева форма ТБ, водночас серед хворих з НКІ ця форма взагалі була відсутня (P<0,05;  $\chi^2=7,64$ ) (рис. 1).

Наприкінці стаціонарного лікування у хворих з високою концентрацією ізоніазиду в 1,3 рази рідше спостерігалось ураження обох легень, ніж у хворих з низькою концентрацією (P<0,05;  $\chi^2=4,44$ ).

В результаті проведеного стаціонарного лікування кількість хворих з НКІ і ВКІ з явищами інфільтрації знизилось в 2,8 разів (P<0,05;  $\chi^2=6,34$ ) і 11,6 разів (P<0,05;  $\chi^2=24,64$ ) відповідно; припинились явища обсіменіння в групі з ВКІ (P<0,05;  $\chi^2=15,25$ ); серед хворих з НКІ явища обсіменіння зменшились в 5 разів відносно початкового рівня (P<0,05;  $\chi^2=6,72$ ). У хворих з ВКІ в результаті стаціонарного лікування припинились явища розпаду, причому різниця була вірогідною як відносно початкового показника (P<0,05;  $\chi^2=8,80$ ), так і групи НКІ (P<0,05;  $\chi^2=8,14$ ). В той же час явища розсмоктування і ущільнення в легеневій тканині спостерігалось у 58,6% пацієнтів з НКІ і 95,5% пацієнтів з ВКІ (P<0,05;  $\chi^2=23,39$  і  $\chi^2=80,35$  відповідно). Таким чином, процеси розсмоктування і рубцювання спостерігались в 1,6 разів частіше при високій концентрації ізоніазиду, ніж при низькій концентрації ізоніазиду (P<0,05;  $\chi^2=15,30$ ).

Протягом стаціонарного лікування кількість хворих з НКІ, які належали до I категорії зросла в 1,7 разів, до 4-ої категорії – збільшилась на 41,4% (P<0,05;  $\chi^2=7,63$  і  $\chi^2=15,13$  відповідно). В групі ВКІ зросла кількість хворих 4-ої категорії на 18,2% і зменшилась кількість 3-ої категорії в 6,9 разів (P<0,05;  $\chi^2=10,03$  і  $\chi^2=4,95$  відповідно). Також наприкінці лікування хворих з низькою концентрацією ізоніазиду, які належали до 4-ої категорії (тобто мали

хіміорезистентну форму туберкульозу), було в 2,3 рази більше, ніж серед хворих з високою концентрацією ізоніазиду (P<0,05;  $\chi^2=4,73$ ).

За даними мікроскопії бактеріовиділення на момент виписки зі стаціонару було відсутнім у 100% хворих з ВКІ і 95,1% хворих з НКІ (P<0,05;  $\chi^2=33,00$  і  $\chi^2=17,58$  відповідно відносно вихідного стану) (таб. 1, рис. 2). Припинення бактеріовиділення при цьому відбулось у 87,5% хворих з НКІ і 100% хворих з ВКІ (табл. 2). При цьому тривалість конверсії бактеріовиділення склало близько 60 днів.

Згідно даних культурального методу наприкінці стаціонарного лікування бактеріовиділення спостерігалось приблизно у половини хворих на ТБ незалежно від концентрації ізоніазиду. Припинення бактеріовиділення спостерігалось в 3,5 рази частіше у хворих з високою концентрацією ізоніазиду, ніж в групі з низькою концентрацією ізоніазиду (38,9% проти 11,1%; P<0,05;  $\chi^2=4,44$ ). Тривалість припинення бактеріовиділення вірогідно не відрізнялась між групами і була близько 65 днів.

Отримані дані засвідчили, що на початку лікування у хворих з різним вмістом ізоніазиду не мали розбіжностей щодо характеру і тяжкості туберкульозного процесу (поширеність деструкції, бактеріовиділення тощо), тобто обидві групи на початку лікування були тотожними. Наприкінці стаціонарного лікування частіше процеси розсмоктування і відсутність деструкції спостерігались при наявності варіантного генотипу асоціювались з концентрацією ізоніазиду понад 2,00 мкг/мл. В той же час у хворих з концентрацією менш від 2,00 мкг/мл частіше зберігалось бактеріовиділення, частіше розвивався хіміорезистентний туберкульоз (тобто хворі належали до 4-ої категорії) і більший відсоток хворих залишався на стаціонарному випадку. Отже, отримані дані засвідчили, що визначення концентрації ізоніазиду на початку лікування може допомогти у прогнозі ефективності і наслідків лікування, що може сприяти своєчасній корекції хіміотерапії ТБ.

**Висновки.**

1. На початку лікування хворі на туберкульоз, які у подальшому мали різну концентрацію ізоніазиду, практично не відрізнялись щодо особливостей туберкульозного процесу.

2. Наприкінці стаціонарного лікування у хворих з високою концентрацією ізоніазиду конверсія

процесів деструкції відбувалась в 5,2 разів частіше, а процеси розсмоктування спостерігались в 1,6 разів частіше, ніж у хворих з низькою концентрацією ізоніазиду.

3. На момент завершення лікування припинення бактеріовиділення спостерігалось в 3,5 рази частіше у хворих з високою концентрацією ізоніазиду, а розвиток хіміорезистентного туберкульозу відзначався в 2,3 рази частіше, ніж в групі з низькою концентрацією ізоніазиду.

4. Визначення концентрації ізоніазиду через 4 год. після прийому препарату може рекомендуватись для прогнозування наслідків лікування і можливої корекції терапії захворювання.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується визначити вплив концентрації ізоніазиду на розвиток мутацій у збудника туберкульозу, що обумовлюються резистентність до цього препарату.

### Література

1. Наказ МОЗ України №384 від 09. 06. 2006 р. «Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз» // Київ, 2006. – 87 с. – (Нормативні директивні правові документи).
2. Раціональний вибір індивідуалізованих режимів хіміотерапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів / Н. А. Литвиненко, С. О. Черненко, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4(15). – С. 52-57.
3. Резолюція V з'їзду фізіатрів і пульмонологів України (6–8 листопада 2013 р., м Київ) // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 4. – С. 5-10.
4. Фармакокінетика ізоніазиду у хворих на туберкульоз з різним генотипом ацетилювання / В. Й. Кресюн, В. В. Філюк, П. Б. Антоненко, К. К. Рогач [та ін.] // Український пульмонологічний журнал». – 2013. – № 3. – С. 24-27.
5. Хіміорезистентний туберкульоз: поширеність та профіль стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 19-23.
6. Шендерова Р. И. Определение активного тубазида в сыворотке крови методом Вилленберга / Р. И. Шендерова // Лабораторное дело. – 1975. – № 2. – С. 114-116.
7. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with low- and high-concentration isoniazidmonoresistant tuberculosis / Tsai-Yu Wang, Shu-Min Lin, Shian-Sen Shie [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 1-6.
8. Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana / S. Chideya, C. A. Winston, C. A. Peloquin [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48, № 12. – P. 1685-1694.
9. Pharmacokinetics and serum concentrations of antimycobacterial drugs in adult Turkish patients / A. Babalik, I. H. Ulus, N. Bakirci [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – Vol. 17, № 11. – P. 1442-1447.
10. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised world health organization recommendations / S. Thee, J. A. Seddon, P. R. Donald [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2011. – Vol. 55, № 12. – P. 5560–5567.
11. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes / J. G. Pasipanodya, H. McIlleron, A. Burger, P. A. Wash [et al.] // J. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 208, N9. – P. 1464-73.
12. Therapeutic drug monitoring in the treatment of active tuberculosis / A. Babalik, S. Mannix, D. Francis [et al.] // Can. Respir. J. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 225-229.

УДК [615+577. 21]:616-002. 5:615. 28

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ІЗОНІАЗИДУ В КРОВІ

**Антоненко П. Б.**

**Резюме.** Метою дослідження було визначити вплив концентрації ізоніазиду у хворих на туберкульоз легень (ТБ) на ефективність лікування на стаціонарному етапі.

На початку лікування проведено вимірювання концентрації ізоніазиду у 84 хворих на ТБ, що вперше діагностовано, методом Волленберга-Шендерової з наступним аналізом медичних карт в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012р.

Попередньо було встановлено, що найбільш наочною була різниця вмісту ізоніазиду через 4 год. після прийому препарату. Всі хворі були розділені на дві групи з рівною кількістю хворих щодо концентрації препарату.

При завершенні стаціонарного лікування у хворих з високою концентрацією ізоніазиду припинення процесів деструкції проходило в 5,2 разів частіше, а процеси розсмоктування і рубцювання спостерігались в 1,6 разів частіше, ніж у хворих з низькою концентрацією ізоніазиду. На момент завершення лікування припинення бактеріовиділення за даними посіву відзначалось в 3,5 разів частіше у хворих з високою концентрацією ізоніазиду, а розвиток хіміорезистентного туберкульозу відзначалось в 2,3 рази частіше, ніж в групі з низькою концентрацією ізоніазиду.

Таким чином, визначення концентрації ізоніазиду через 4 год. після прийому препарату можна рекомендувати для прогнозування наслідків лікування і можливої корекції терапії захворювання.

**Ключові слова:** туберкульоз, ізоніазид, наслідки лікування.

УДК [615+577. 21]:616-002. 5:615. 28

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ИЗОНИАЗИДА В КРОВИ**

**Антоненко П. Б.**

**Резюме.** Целью исследования было определить влияние концентрации изониазида у больных туберкулезом легких (ТБ) на эффективность лечения на стационарном этапе.

В начале лечения проведено измерение концентрации изониазида у 84 больных с впервые диагностированным ТБ методом Волленберга-Шендеровой с последующим анализом медицинских карт в Одесском областном противотуберкулезном диспансере в 2012г.

Предварительно было установлено, что наиболее наглядной была разница в содержании изониазида через 4 часа после приема препарата. Все больные были разделены на две группы с равным количеством больных относительно концентрации препарата.

При завершении стационарного лечения у больных с высокой концентрацией изониазида прекращение процессов деструкции происходило в 5,2 раза чаще, а процессы рассасывания и рубцевания наблюдались в 1,6 раз чаще, чем у больных с низкой концентрацией изониазида. На момент завершения лечения прекращение бактериовыделения по данным посева отмечалось в 3,5 раза чаще у больных с высокой концентрацией изониазида, а развитие химиорезистентного туберкулеза отмечалось в 2,3 раза чаще, чем в группе с низкой концентрацией изониазида.

Таким образом, определение концентрации изониазида через 4 часа после приема препарата можно рекомендовать для прогнозирования исхода лечения и возможной коррекции терапии заболевания.

**Ключевые слова:** туберкулез, изониазид, исход лечения.

UDC [615+577. 21]:616-002. 5:615. 28

### **Effectiveness of Pulmonary Tuberculosis Treatment according to Isoniazid Concentration In Blood**

**Antonenko P. B.**

**Abstract.** Today, tuberculosis (TB) or "white plague" remains a major cause of death among infectious diseases in Ukraine. There are a lot of literature data about spreading of sub-effective isoniazid concentration but the meaning of it for tuberculosis course is controversial. That is why the aim of the study was to determine the influence of the concentrations of isoniazid in patients with pulmonary tuberculosis (TB) on the effectiveness of treatment at the outpatient stage.

At the beginning of treatment it was performed a measurement of isoniazid concentrations in 84 patients with newly diagnosed TB by Villenberg-Shenderova method by spectrophotometer with the subsequent analysis of medical cards in Odessa regional antituberculous dispensary in 2012. All TB patients were receiving a standard therapy according to Order of Ministry of Healthcare № 384 from 9.06.2006. We have considered medical diagnosis at the beginning and at the end of in-patients treatment including TB-form, characteristics of TB-lesions, bacterial excretion etc.

Previously, it was established that the most evident was the difference in content of isoniazid 4 hours after taking the drug. All the patients were divided into two groups with an equal number of patients on the concentration of the drug – 40 patients (47,6%) have had concentration less than 2 mcg/ml (0,48-1,99 mcg/ml), others – 44 patients (52,4%) had concentration over 2 mcg/ml (2,02-6,54 mcg/ml).

The duration of in-patient treatment in patients with low concentrations of isoniazid was by 11,2% smaller than in patients with high concentrations of isoniazid (83,0 day against 92,3 days;  $P=0,024$ ;  $CI=-17,35 \dots 1.25$ ). Most likely it is connected with the large number of patients with low isoniazid concentration (27.5%) at the time of evaluation of medical cards were still on treatment and their data were not taken into account, at the same time, all patients with high isoniazid concentration has completed the in-patient treatment ( $P<0,05$ ).

At the beginning of TB treatment the patients with different concentrations of isoniazid, practically did not differ on details of the tuberculosis process.

At the end of in-patient treatment the patients with high concentrations of isoniazid a conversion of destruction was 5,2 times more often, and processes of resorption and petrification were observed in 1,6 times more likely than patients with low concentrations of isoniazid.

At the end of in-patient treatment according to bacterioscopy 100% of patients with high isoniazid concentration and 95,1% with low isoniazid concentration were smear-negative. At the time of completion of treatment conversion of smear positive according to culture noted in 3,5 times more frequent in patients with high concentrations of isoniazid than in the group with low concentrations of isoniazid. The duration of bacteriological conversion was not significantly different between the groups and was about 65 days. At the end of in-patient treatment a number of patient with low isoniazid concentration that belong to 4<sup>th</sup> category (multidrug resistant tuberculosis) was in 2,3 times more than in the group with low concentrations of isoniazid.

Thus, determination of the concentrations 4 hours after taking the drug can be recommended to predict the outcome of treatment and possible correction of the therapy of the disease.

**Key words:** tuberculosis, isoniazid, treatment outcome.

*Рецензент – проф. Бойко М. Г.*

*Статья надійшла 17. 03. 2014 р.*