

В. Й. Кресюн, В. В. Філюк, П. Б. Антоненко, К. К. Рогач, Ю. М. Даниленко, Г. В. Мозолевич ФАРМАКОКІНЕТИКА ІЗОНІАЗИДУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ З РІЗНИМ ГЕНОТИПОМ АЦЕТИЛЮВАННЯ

Одеський національний медичний університет
Одеський обласний протитуберкульозний диспансер

ФАРМАКОКІНЕТИКА ІЗОНІАЗИДА У БОЛЬНИХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С РАЗНИМ ГЕНОТИПОМ АЦЕТИЛЮВАННЯ

В. Й. Кресюн, В. В. Філюк, П. Б. Антоненко, К. К. Рогач,
Ю. М. Даниленко, Г. В. Мозолевич

Резюме

Одной из причин недостаточной эффективности химиотерапии туберкулеза может быть субтерапевтическая концентрация противотуберкулезных препаратов в организме больного. Поэтому целью данной работы было исследование концентрации изониазида у больных туберкулезом с учетом генотипа ацетилювания.

С помощью полимеразно-цепной реакции был исследован NAT2 (N-ацетилтрансфераза 2) полиморфизм C>T 481 NAT2*5A, G>A 590 NAT2*6A, G>A 857 NAT2*7A/B. Концентрацию изониазида измеряли в венозной крови через 2, 4, 6 и 24 ч после приема стандартной дозы согласно методики Волленберга в модификации Р. И. Шендеровой с использованием спектрофотометрии. Рассчитывали T_{1/2} (период полувыведения), AUC (площадь под кривой), MRT (среднее время удержания) изониазида. Образцы крови были получены от больных с впервые диагностированным туберкулезом легких в Одесском областном противотуберкулезном диспансере в 2012 г.

Среди 84 больных туберкулезом легких согласно NAT2 генотипа 39,3 % индивидов были быстрыми или умеренными ацетиляторами, остальные (60,7 %) относились к медленным ацетиляторам. У быстрых/умеренных ацетиляторов концентрация изониазида через 4 и 6 ч после приема препарата была на 20,6 % и 38,0 % соответственно ниже, чем у медленных ацетиляторов. Около 20 % больных туберкулезом, независимо от типа ацетилювания, через 2 и 4 ч имели концентрацию изониазида ниже рекомендованной эффективной концентрации (< 3 и < 1,5 мкг/мл соответственно). Среди быстрых/умеренных ацетиляторов в два раза чаще встречались больные, которые имели субтерапевтическую концентрацию изониазида через 6 часов, чем среди медленных ацетиляторов (42,4 % против 19,6 %). Период полувыведения изониазида у быстрых/умеренных ацетиляторов во всех временных отрезках был меньше, чем у медленных ацетиляторов. Приведенные данные подтвердили важные отличия в фармакокинетике изониазида среди больных туберкулезом с разным генотипом ацетилювания.

Ключевые слова: туберкулез, генотип ацетилювания, изониазид.

Укр. пульмонолог. журнал. 2013, № 3, С. 24–27.

Кресюн Валентин Йосипович
Одеський національний медичний університет
Завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології
Чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., професор
2, Валіховський пров., м. Одеса, 65082
Тел.: 38 048 723-54-58
Тел./факс: 38 048 728-54-11, kresun@odmu.edu.ua

PHARMACOKINETICS OF ISONIAZID IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH DIFFERENT ACETYLATION GENOTYPE

V. I. Kresyun, V. V. Filuk, P. B. Antonenko, K. K. Rogach,
Yu. M. Danilenko, G. V. Mozolevich

Abstract

Lower concentration of anti-tuberculosis drugs in patient's organism could be one of the causes of insufficient effectiveness of chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Accordingly, the aim of current study was to determine isoniazid concentration in tuberculosis (TB) patients considering their acetylation genotype.

NAT2 (N-acetyltransferase 2) polymorphisms C>T 481 NAT2*5A, G>A 590 NAT2*6A, G>A 857 NAT2*7A/B was analyzed using polymerase chain reaction (PCR) technique. Isoniazid concentration was measured in venous blood 2, 4, 6 and 24 hrs after oral administration of standard dose according to Vollenberg method in modification of R. I. Shenderova using spectrophotometer. T_{1/2} (half-life), AUC (area under curve), MRT (mean residence time) of isoniazid were calculated. The blood samples were obtained from newly diagnosed TB patients, admitted to Odessa regional tuberculosis dispensary in 2012.

Among 84 patients according to NAT2 genotype 39,3 % of individuals belonged to fast or intermediate acetylators, others — 60,7 % — to slow acetylators. In fast/intermediate acetylators the isoniazid concentration 4 and 6 h after isoniazid administration was correspondently 20,6 % and 38,0 % less, than in slow acetylators. In about 20 % TB patients, irrespectively of acetylation genotype, 2 and 4 h after drug administration isoniazid concentration was below minimal inhibitory concentration for mycobacteria (< 3 and < 1,5 mcg/ml respectively). In fast/intermediate acetylators low blood 6 h post-dose concentration of isoniazid was observed two times more frequently than in slow acetylators (42,4 % versus 19,6 %). The half-life of isoniazid in fast/intermediate acetylators in all control points was lower, than in slow acetylators. This data have demonstrated an important difference in pharmacokinetics of isoniazid in TB-patients with different acetylation genotype.

Key words: tuberculosis, acetylation genotype, isoniazid.

Ukr. Pulmonol. J. 2013; 3: 24–27.

Valentyn I. Kresyun
Odessa national medical university
Chief of general and clinical pharmacology department
Corr. Member of NAMS of Ukraine, doctor of medicine, professor
2, Valihovskiy prov., Odessa, 65082
Тел.: 38 048 723-54-58
Тел./fax: 38 048 728-54-11, kresun@odmu.edu.ua

На сьогодні туберкульоз (ТБ) залишається основної причиною смерті серед інфекційних хвороб в Україні. За період 2006–2011 рр. захворюваність на всі форми активного ТБ в Україні достовірно зменшилась на 19,2 % з 83,2 до 67,2 на 100 тис. населення. Проте ще високі показники захворюваності на всі форми активного туберкульозу (більше 80 на 100 тис. населення) зареєстровано у південно-східних регіонах України [1, 2]. Водночас кількість хворих з резистентним ТБ зростає — частота первинної хіміорезистентності становить від 7 до 25 % хворих у різних регіонах, а вторинна резистентність сягає 75 %, що обумовлює відсутність поліпшення ефективності лікування [3]. Однією з причин недостатньої ефективності хіміотерапії може бути субтерапевтична концентрація протитуберкульозних препаратів в організмі хворого. Дійсно, оптимізація дозування препаратів з використанням відстеження концентрації може бути кращим підходом для лікування, ніж використання стандартних доз [4]. Водночас в Україні майже відсутні дані щодо концентрації ізоніазиду у хворих під час проведення хіміотерапії. Тому метою даної роботи було дослідження концентрації ізоніазиду у хворих на туберкульоз з урахуванням генотипу ацетилювання.

Матеріали і методи

Зразки крові були отримані від 84 хворих на туберкульоз легень, що вперше діагностовано, в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012 р., з яких 39 (46,4 %) становили жінки, решта — 45 (53,6 %) — складали чоловіки. Вік хворих становив від 18 до 73 років (середній вік — 35,9 років). ДНК матеріал був екстрагований з крові хворих з використанням набору ДНК-сорбБ (АмпліСенс, Російська Федерація). Було досліджено NAT2 поліморфізм C>T 481 NAT2*5A, G>A 590 NAT2*6A, G>A 857 NAT2*7A/B [5]. 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 [6]. 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 [7]. 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. Обчислювали такі фармакокінетичні показники як $T_{1/2}$ (half-life — період напіввиведення), AUC (area under curve — площа під кривою), MRT (mean residence time — середній час утримання)*. $T_{1/2}$ = дорівнювало $0,693/k_{el}$, де k_{el} (константу елімінації) обчислювали як тангенс кута нахилу напівлогарифмічної кривої, що відображає фазу кінетики ізоніазиду, до вісі абсцис [8]. Для обчислення AUC використовували метод трапецій в межах однокамерної моделі; MRT вираховували як частку AUMC/AUC. Обрахунок фармакокінетичних і статистичних даних проводили із залученням Microsoft Excel, програми «Primer Biostatistica».

Результати

Відповідно до генотипу NAT2*5A 28,6 % хворих на туберкульоз були носіями гомозиготного дикого типу гену, 55,9 % були носіями гетерозиготних генів і 15,5 % були носіями гомозиготного мутанного гену (табл.1). Дослідження генотипу NAT2*6A виявило, що 40,5 % індивідів мали гомозиготний дикий тип гену, 48,8% індивідів мали гетерозиготний ген і 10,7 % мали гомозиготний мутантний ген. Всі 84 досліджених зразків мали гомозиготний дикий тип гена NAT2*7A/B.

Особи-гомозиготи з диким типом щодо всіх досліджених генів NAT2 визначались як швидкі ацетилятори (RA), особи, які були гетерозиготами хоча б за одним з генів, визначались як помірні ацетилятори (IA) і особи, які були гомозиготами хоча б за одним мутантним геном або гетерозиготами за двома генами, визначались як повільні ацетилятори (SA). Таким чином, серед 84 хворих на туберкульоз 4 (4,8 %) індивідів були RA, 29 (34,5 %) становили особи IA і 51 (60,7 %) осіб було носіями SA генотипу. Зважаючи на відносно невеликий відсоток пацієнтів з генотипом швидких ацетиляторів ми у подальшому об'єднали їх в одну групу з помірними ацетиляторами (RA/IA) було віднесено 33 (39,3 %), решта — 51 (60,7 %) — до повільних ацетиляторів (SA).

Через 2 год після введення вміст ізоніазиду в крові складав 4,18 мкг/мл у швидких/помірних ацетиляторів і 4,15 мкг/мл у повільних ацетиляторів (рис. 1). Відсутність різниці у концентрації ізоніазиду між вказаними групами свідчить про майже однакову біодоступність і первинний розподіл препарату в організмі хворих різних груп. Через 4 год. концентрація ізоніазиду у повільних ацетиляторів складала 2,67 мкг/мл, що на 20,6 % більше, ніж у швидких/помірних ацетиляторів ($P = 0,047$; $CI = -1,09..-0,01$). При вимірювання вмісту ізоніазиду через 6 год. було встановлено, що концентрація у повільних ацетиляторів була на 38,0 % вищою, ніж у швидких/помірних ацетиляторів (1,37 проти 0,85; $P = 0,044$; $CI = -1,03..-0,01$). Застосований метод спектрофотометрії не зміг виміряти вміст ізоніазиду у 71,5 %. Поріг для вимірювання концентрації ізоніазиду складав 0,045 мкг/мл. Причому серед повільних ацетиляторів таких хворих було 21 (58,8 %), а серед швидких/помірних ацетиляторів — 30 (90,9 %).

Таблиця 1

Генотип і частота алелів гена NAT2 серед хворих на туберкульоз

Поліморфізм	Генотип	Кількість хворих на туберкульоз легень, n=84 (%)
NAT2*5A	wt/wt	24 (28,6)
	wt/mut	47 (55,9)
	mut/mut	13 (15,5)
NAT2*6A	wt/wt	34 (40,5)
	wt/mut	41 (48,8)
	mut/mut	9 (10,7)
NAT2*7A	wt/wt	84 (100)

Скорочення: wt (wild-type) — дика (немутована) алель; mut (mutated) — мутована алель.

* Висловлюємо щирю подяку за допомогу у проведенні фармакокінетичних розрахунків Головенку М. Я., проф., акад. НАМН України і Борисюк І. В., к.б.н., Одеський фізико-хімічний інститут ім. А.В. Богатського НАН України, Zhuk O., dr hab., prof., Opole University, Poland

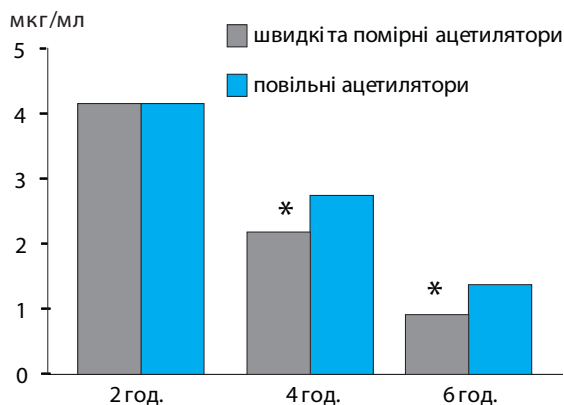


Рис. 1. Концентрація ізоніазиду в крові хворих на туберкульоз через різні проміжки часу після прийому препарату.

Примітка: * — $P < 0,05$ (відносно групи повільних ацетиляторів)

Тобто, підпороговий для вимірювання рівень ізоніазиду через добу в 1,5 рази частіше відзначався у швидких/помірних ацетиляторів, ніж серед повільних ацетиляторів ($\chi^2 = 4,054$, $P = 0,003$). Лише у 7 повільних ацетиляторів (8,3 %) і 1 швидкого/помірного ацетилятора (3 %) вміст ізоніазиду наприкінці залишався в межах терапевтичної концентрації 0,5–2 мкг/мл. Згідно літературних даних важливим під час застосування ізоніазиду є досягнення ефективних концентрацій ізоніазиду через 2 і 4 год., що буде проаналізовано нижче

Згідно даних літератури, терапевтична концентрація ізоніазиду в крові складає 0,5–2,0 мкг/мл [4]. На рис.2 представлено коливання вмісту ізоніазиду в крові хво-

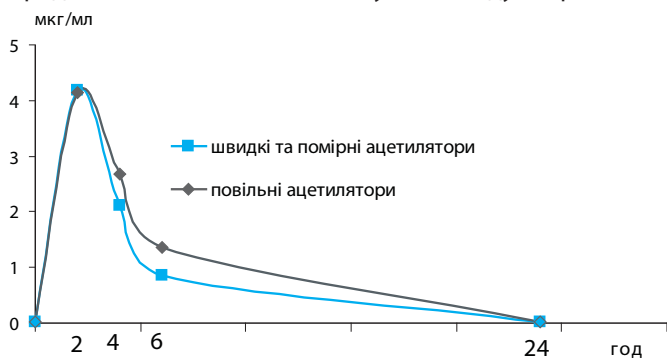


Рис. 2. Концентрація ізоніазиду в крові хворих на туберкульоз через різні проміжки часу після прийому препарату (червоним кольором позначено рівень терапевтичної концентрації ізоніазиду (0,5–2 мкг/мл).

рих на туберкульоз на протязі 24 год. Відповідно до отриманого графіку, у швидких/помірних ацетиляторів концентрація ізоніазиду перебувала в рекомендованому коридорі в інтервалі 4–13 год. після введення препарату, у повільних ацетиляторів — в інтервалі 5–18 год.

У літературних джерелах вказується, що для досягнення достатнього терапевтичного ефекту через 2 год після введення ізоніазиду концентрація цього препарату в крові має складати 3–5 мкг/мл, а через 3–4 год бути не меншою від 1,5 мкг/мл [9, 10]. Згідно отриманих результатів, через 2 год після введення 20,0 % швидких/помірних ацетиляторів і 17,2 % повільних ацетиляторів не досягли мінімальної ефективної концентрації 3 мкг/мл (рис. 3). Через 4 год. після застосування ізоніазиду

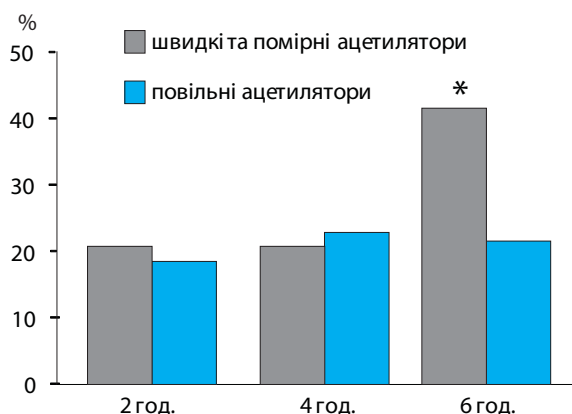


Рис. 3. Кількість хворих, що не досягла рекомендованої концентрації ізоніазиду в крові хворих на туберкульоз через різні проміжки часу після прийому препарату.

Примітка: * — $P < 0,05$ (відносно групи повільних ацетиляторів)

20,0 % швидких/помірних ацетиляторів і 20,7 % повільних ацетиляторів не досягли мінімальної ефективної концентрації 1,5 мкг/мл. Нарешті, через 6 год після введення ізоніазиду його вміст впав нижче рекомендованої терапевтичної концентрації 0,5 мкг/мл у 42,4 % швидких/помірних ацетиляторів і 19,6 % повільних ацетиляторів ($\chi^2 = 4,054$, $P = 0,044$). Тобто, серед швидких/помірних ацетиляторів більш, ніж в двічі була більша кількість хворих, що мали нижчу від терапевтичної концентрацію ізоніазиду через 6 годин, ніж серед повільних ацетиляторів.

Використовуючи дані концентрації ізоніазиду в крові були обраховані такі фармакокінетичні показники, як період напіввиведення, AUC («площа під кривою»), MRT (середній час утримання).

На початковому етапі (2–4 год) період напіввиведення ($T_{1/2}$) ізоніазиду у швидких/помірних ацетиляторів був у двічі коротшим, ніж у повільних ацетиляторів (1,30 год проти 2,76 год, $P = 0,031$) (табл. 2). У наступному часовому відрізку (4–6 год) $T_{1/2}$ швидких/помірних ацетиляторів був на третину коротшим, ніж у повільних ацетиляторів (2,09 год проти 3,21 год, $P = 0,039$). На етапі кінцевої елімінації ізоніазиду $T_{1/2}$ швидких/помірних ацетиляторів був меншим на 21,5 %, ніж у повільних ацетиляторів (3,72 год проти 4,74 год, $P = 0,044$). Отримані дані співпадають

Таблиця 2

Період напіввиведення ($T_{1/2}$) ізоніазиду у хворих на туберкульоз (год)

Генотип ацетилювання	N	Відрізок часу після введення ізоніазиду		
		2–4 год	4–6 год	6–24 год
Швидкий і помірний	33	1,30 ± 0,46	2,09 ± 0,42	3,72 ± 0,35
Повільний	51	2,76 ± 0,48 $P = 0,031$ CI = -2,86..-0,06	3,21 ± 0,36 $P = 0,039$ CI = -2,24..-0,00	4,74 ± 0,33 $P = 0,044$ CI = -2,01..-0,03
Разом	84	2,34 ± 0,48	2,72 ± 0,43	4,42 ± 0,34

Примітка: CI (довірчий інтервал), P — відносно групи швидкого/помірного генотипу ацетилювання

Таблиця 3

Фармакокінетичні показники (AUC, MRT) ізоніазиду у хворих на туберкульоз

Генотип ацетилювання	N	AUC, мкг×год/мл	MRT, год
Швидкий і помірний	33	21,57 ± 5,19	4,16 ± 0,28
Повільний	51	28,57 ± 5,09 P = 0,309	4,71 ± 0,24 P = 0,145
Разом	84	24,43 ± 5,12	4,51 ± 0,28

Примітка: P — відносно групи швидкого/помірного генотипу ацетилювання

з літературними даними, згідно з якими $T_{1/2}$ у осіб зі швидким ацетилюванням становить 0,5–1,6 год, у осіб з помірним ацетилюванням — 2,5 год [11]. Показник AUC і MRT вірогідно не відрізнявся між двома групами (табл. 3). Водночас спостерігалась тенденція до зменшення обох показників — на 24,5 % і 11,7 % відповідно — у швидких/помірних ацетиляторів, у порівнянні з повільними ацетиляторами, що пов'язано з більш швидкою елімінацією ізоніазиду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки [Текст] / Ю. І. Феценко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. — 2011. — № 4. — С. 5–10.
2. Основні засади організації медичної допомоги хворим на туберкульоз [Текст]: посібник з організаційно-методичної роботи / Ю. І. Феценко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, І. О. Новожилова, В. О. Юхимець, М. І. Линник / За ред. Ю. І. Феценка, В. М. Мельника. — К., 2012. — 156 с.
3. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання [Текст] / В. М. Мельник [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. — 2012. — № 1. — С. 5–7.
4. Plasma drug activity assay for treatment optimization in tuberculosis patients [Text] / S. K. Heysell [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 2011. — Vol. 55, № 12. — P. 5819–5825.
5. Molecular mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans [Text] / M. Blum [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA — 1991. — Vol. 88. — P. 5237–5241.
6. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. "Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз" [Текст]: нормативні директивні правові документи. — Київ, 2006. — 87 с.
7. Шендерова, Р. І. Определение активного тубазида в сыворотке крови методом Вилленберга [Текст] / Р. І. Шендерова // Лабораторное дело. — 1975. — № 2. — С. 114–116.
8. Фармакокінетика [Текст] / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко. — Ростов н/Д: Феникс, 2001. — 384 с.
9. 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 [Text] / S. Thee [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 2011. — Vol. 55, № 12. — P. 5560–5567.
10. Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana [Text] / S. Chideya [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 48, № 12. — P. 1685–1694.
11. КОМПЕНДИУМ 2012 — лекарственные препараты [Электронный ресурс]: справочник / под редакцией В. Н. Коваленко, А. П. Викторова Режим доступа: <http://compendium.com.ua/info/169934/jurija-farm/izoniazid>

У подальших дослідженнях ми плануємо дослідити вплив субефективних доз ізоніазиду через 2 і 4 год. шляхом вивчення медичних карт хворих на туберкульоз і співставлення їх з результатами фармакокінетичних і фармакогенетичних досліджень.

Висновки

1. У хворих на туберкульоз, які мали генотип повільних ацетиляторів, спостерігалась вірогідно більша концентрація ізоніазиду в крові через 4 і 6 год після прийому препарату на 20,6 % і 38,0 % відповідно, ніж у швидких/помірних ацетиляторів.

2. Близько 20 % хворих на туберкульоз, незалежно від типу ацетилювання, через 2 і 4 год. мали концентрацію ізоніазиду нижчою від рекомендованої ефективної концентрації. Серед швидких/помірних ацетиляторів в двічі більшою була кількість хворих, що мали субтерапевтичну концентрацію ізоніазиду через 6 годин, ніж серед повільних ацетиляторів (42,4 % проти 19,6 %).

3. Період напіввиведення ізоніазиду у швидких/помірних ацетиляторів у всіх часових відрізках був нижче, ніж у повільних ацетиляторів.

REFERENCES

1. Feshchenko Yul, et al. Otsinka kontrolyu za tuberkulozom v Ukraini za period 2006–2010 roky (Assessment of tuberculosis control in Ukraine for the period 2006–2010). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2011;No 4: 5–10.
2. Feshchenko Yul, Melnyk VM, et al. Osnovni zasady organizatsiyi medychnoyi dopomogy khvorym na tuberkuloz (Basic principles of organization of medical care for TB patients). Kyiv. 2012; 156 p.
3. Melnyk VM, et al. Analichnyy poglyad na problemu khimiorезistentnogo tuberkulozu: nynishniy stan, dosyagnennya ta deyakі nevyresheni pytannya (Analytical view on a problem of drug-resistant tuberculosis: current status, achievements and unresolved issues). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2012;No 1: 5–7.
4. Heysell SK, et al. Plasma drug activity assay for treatment optimization in tuberculosis patients. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011;55(12):5819–5825.
5. Blum M, et al. Molecular mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans. Proc. Natl. Acad. Sci. 1991;88:5237–5241.
6. Nakaz MOZ Ukrainy № 384 vid 09.06.2006. Pro zatverdzhennya protokolu nadannya medychnoyi dopomogy khvorym na tuberkuloz. (Decree of Ministry of health of Ukraine # 384 dated 09.06.2006. On approval of protocol of provide medical care for TB patients).
7. Shenderova RI. Opredeleniye aktivnogo tubazida v syvorotke krovi metodom Villenberga (The definition of active tubazid in blood serum by Willenbergs method). Laboratornoye delo. 1975;No 2:114–116.
8. Karkishchenko NN, Khoronko VV, Sergeyeva SA, Karkishchenko VN. Farmakokinetika (Pharmacokinetics). Rostov n/D: Feniks. 2001; 384 p.
9. Thee S, et al. 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. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011;55(12):5560–5567.
10. Chideya S, et al. Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana. Clin. Infect. Dis. 2009;48(12):1685–1694.
11. Kovalenko VN, Viktorov AP. KOMPENDIUM 2012 — lekarstvennyye preparaty (COMPENDIUM 2012 - medications). Available at: <http://compendium.com.ua/info/169934/jurija-farm/izoniazid>