

Винахід відноситься до медицини, а саме до фтизіатрії і може бути застосований для терапії раніше неефективно лікованих хворих на деструктивний туберкульоз легень.

Створення та всебічне вивчення нових протитуберкульозних препаратів, розробка ефективних режимів хіміотерапії із застосуванням цих препаратів у хворих на деструктивний туберкульоз легень залишаються актуальним завданням для фтизіатрії, тим більше, що у різних країнах світу збільшується частота хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ). Синтезований в США протитуберкульозний препарат рифабутін, який по своїй хімічній структурі є одним із похідних рифаміцину SV, а саме спіро-піпериділ рифаміцином привернув особливу увагу фтизіатрів своєю високою бактеріостатичною дією на МБТ, причому значно більшою, ніж рифампіцину - одного з основних протитуберкульозних препаратів (див. Dickinson J.M., Mitchison D.A. In vitro activity of new rifamycins against rifampicin-resistant *M. tuberculosis* and *MAIS* - complex mycobacteria // *Tubercle*. - 1987. - Vol.68, №3. - P.177-182.; Rastogi N., Goh K.S., Berchel M. Activity of rifapentine and its metabolite 25-O-desacetyl-rifapentine compared with rifampicin and rifabutin against *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* and *M. bovis* BCG // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2000. - Vol.49. - P.565-570).

Відомий спосіб поліхіміотерапії хворих на деструктивний туберкульоз легень (переважно хронічний та із резистентністю МБТ до 1 - 5 препаратів), який передбачає протягом перших 3-6 міс застосування 4-6 протитуберкульозних препаратів із числа тих резервних і основних, до яких збергалась чутливість МБТ (етамбутол, піразинамід, фторхінолонів, рифампіцину, аміноглікозидів, етіонамід чи протіонамід, та ін.); при цьому за один день застосовуються 4-5 препаратів, а ліки вживаються переважно щоденно. В наступні 6-9 міс і більше, особливо при припиненні бактеріовиділення, інтенсивність хіміотерапії зменшується до 3-2 препаратів (див. Crofton J. et al. Guidelines for the management of drug - resistant tuberculosis. World Health Organisation, 1997. - 49p.; Феценко Ю.І, і співавт. Стратегія лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень: Метод, рекомендації. - Київ, 2003. - 24с.).

При цьому способі бактеріовиділення припиняється переважно у 50-75% хворих, найчастіше через 3-8 міс, порожнини розпаду загоюються, як правило, у 20-40%, переважно через 4-10 міс; ще у 25-50% осіб каверни регресують частково. Значний діапазон коливань показників ефективності хіміотерапії обумовлений неоднаковим по тяжкості, розповсюдженості і давності характером процесу, а також різним діапазоном резистентності МБТ.

До недоліків цього способу можна віднести тривалі строки всього курсу хіміотерапії - 12-18 міс і вище, не дуже високі показники частоти і строків абацилювання і загоєння каверн. При цьому способі дуже часто (в 30-60% випадків і вище) від поліхіміотерапії виникають побічні явища, нерідко різко виражені, що приводить до відміни відповідних препаратів.

Як прототип обраний спосіб лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень, раніше тривало, але неефективно лікованих, які виділяють мультирезистентні МБТ (див. Michalowska- Mitczuk D., Wedzicha S.T., Kus J. The treatment of patients with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) and chronic pulmonary tuberculosis (CP-TB), side effects to antituberculous drugs in therapy of 123 patients with chronic pulmonary tuberculosis // *Europ. Resp.J.*; 9th ERS Ann. Congr.: Abstr- Madrid. Spain, Oct.9-13, 1999. - P.134), що передбачає застосування 5-6 протитуберкульозних препаратів, в залежності від характеру лікарської резистентності МБТ, в тому числі рифабутіну, що застосовується щоденно. До складу вказаних режимів хіміотерапії входять такі препарати, як етамбутол, етіонамід, піразинамід, офлоксацин, амікацин, ізоніазид, циклосерин та ін. Протягом перших місяців лікування (інтенсивна фаза) хворі приймали препарати в основному щоденно. Потім тривала фаза долікування, де режим хіміотерапії був менш інтенсивним. Тривалість всього курсу лікування складала переважно 12 міс. Припинення бактеріовиділення і клінічне покращання було досягнуто у 65,0% хворих. Побічні реакції від рифабутіну (найчастіше підвищення температури) виникли у 21,6% хворих.

До недоліків цього способу слід віднести:

- застосування рифабутіну щоденно із самого початку лікування, призводить до високої кількості побічних реакцій (21,6%), а також значних витрат препарату (який має значну вартість);

- ефективність лікування оцінювалась лише на основі бактеріологічних і клінічних даних, рентгенологічні показники, в першу чергу загоєння порожнин розпаду, не враховувались.

В основу винаходу поставлено завдання удосконалення способу лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень, в якому шляхом застосування рифабутіну, що призначається інтермітуюче (через день) на фоні поліхіміотерапії, досягається значне зменшення частоти побічних реакцій від рифабутіну, а також суттєве зменшення витрат препарату.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень, який полягає у призначенні рифабутіну в поліхіміотерапії, згідно з винаходом, рифабутін із самого початку призначення застосовують інтермітуюче - через день.

Нами встановлено, що при застосуванні 4-6 - компонентної поліхіміотерапії, яка включала рифабутін, що призначався постійно інтермітуюче (через день), у даного контингенту хворих забезпечувались високі терапевтичні результати і добра переносимість рифабутіну. Оскільки для рифабутіну характерно тривале виведення із організму - період його виведення досягає 35-40 годин (див. Пухлик Б.М. Проблема хіміорезистентного туберкульозу та можливості її рішення // *Укр. хіміотерапевт. журн.* - 1999. - №2. - С.37-42.), то, на нашу думку, при щоденному застосуванні рифабутіну виникає певне його накопичення в організмі і внаслідок цього -- часті і виражені побічні реакції. При інтермітуючому (через день) застосуванні рифабутіну ці явища природно значно зменшуються, переносимість препарату суттєво покращується. При цьому, як свідчать нижче викладені клінічні дані і дослідження бактеріостатичної активності крові, при прийомі рифабутіну через день, забезпечується і значна ефективність лікування.

Спосіб здійснюють таким чином.

На всьому або майже всьому протязі стаціонарного лікування хворих на раніше неефективно лікований деструктивний (переважно хронічний) туберкульоз легень з виділенням, як правило, мультирезистентних або полірезистентних МБТ, застосовують режими поліхіміотерапії із 4-6 протитуберкульозних препаратів згідно чутливості МБТ, з включенням рифабутіну, який з моменту призначення постійно застосовується інтермітуюче, а саме через день в дозі 0,3-0,45г перорально вранці натще. Загальна тривалість курсу поліхіміотерапії в стаціонарі коливається від 4 до 9 міс, а строки застосування рифабутіну - від 2,5 до 8 міс.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1 (за прототипом). Хворий К., 37 років, поступив 31.03.2003р. до фтизіатричного відділення Інституту фтизіатрії і пульмонології (ІФП) з діагнозом: дисемінований туберкульоз легень у фазі інфільтрації та розпаду. Лівосторонній ексудативний плеврит, МБТ (+). Мультирезистентність. Захворів в жовтні 2001р., лікувався в Київському обласному протитуберкульозному диспансері 8міс (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, канаміцин) з помірним ефектом. В лютому 2003р. у хворого виявлено загострення туберкульозного процесу. Хіміотерапія проводилася згідно зі способом-прототипом: в перші 1,5міс хворий отримував щоденно етамбутол (1,2г), піразинамід (2,0г), офлоксацин (0,6г), канаміцин (1,0г) і етіонамід (0,5г).

Після виявлення стійкості МБТ до рифампіцину, стрептоміцину, ізоніазиду, етамбутолу і канаміцину режим хіміотерапії було змінено і хворий став отримувати щоденно рифабутін (в дозі 0,3г), етамбутол (2,0г), піразинамід (2,0г), офлоксацин (0,6г) і кларитроміцин (0,5г) або амоксіклав (1,2г). В результаті застосованого режиму хіміотерапії зникли симптоми інтоксикації, харкотиння, кашель, задишка. Після призначення рифабутіну в комбінації з 4-ма іншими препаратами бактеріовиділення припинилось через 2,5міс, значне розсмоктування поширених інфільтративних і м'яковогнищевих утворень в легенях відбулося через 4,5міс, лише залишилися 2 тонкостінні порожнини до 1 см в діаметрі. Але через 1міс після призначення рифабутіну відмічалось декілька разів підвищення температури до 37,5-39°C через 10-15 годин після прийому препарату. Після відміни рифабутіну на 10 днів та проведення дезінтоксикаційної терапії призначення препарату продовжувалося.

Приклад 2 (за способом, що пропонується). Хворий К., 17 років, поступив 06.08.2002р. до фтизіатричного відділення Інституту фтизіатрії і пульмонології з діагнозом: інфільтративний туберкульоз верхньої частки правої легені та 6-го сегменту нижньої частки лівої легені у фазі інфільтрації та розпаду, МБТ (+). Мультирезистентність. Захворів в січні 2002р., лікувався з приводу ОРВІ і хронічного бронхіту без ефекту, але тільки в серпні 2002р. після дообстеження був встановлений діагноз туберкульозу і хворого направили до ІФП. В перші 3 міс хворий отримував щоденно ізоніазид (в дозі 0,45-0,5г), етамбутол (1,4г), канаміцин (1,0г), піразинамід (2,0г) і через день ципрінол (1,0г). Динаміка процесу при цьому режимі була дуже повільною.

Після виявлення стійкості МБТ до ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, етіонаміду режим поліхіміотерапії було змінено і хіміотерапія проводилася по запропонованому способу: рифабутін через день по 0,3г, етамбутол щоденно (1,4г), піразинамід щоденно (1,5г), ципрінол щоденно (1,0г), канаміцин через день (по 1,0г) і кларитроміцин через день (по 0,75г).

В результаті застосування режиму поліхіміотерапії з включенням рифабутіну, що використовувався із самого початку призначення інтермітуюче, через 1-2міс зникли симптоми інтоксикації, харкотиння, кашель, задишка. Бактеріовиділення припинилось через 2,5міс після призначення рифабутіну, значне розсмоктування поширених інфільтративних і м'яковогнищевих утворень в легенях відбулося через 3,5міс, повне загоєння кількох порожнин розпаду - через 4міс. Температурні або інші побічні реакції при застосуванні рифабутіну через день не відмічались і переносимість препарату, як і інших ліків, була доброю.

Запропонований спосіб лікування був застосований у 36 раніше неефективно лікованих хворих на деструктивний туберкульоз легень, в основному з хронічним та розповсюдженим процесом і з виділенням, як правило, мультирезистентних або полірезистентних МБТ. Рифабутін застосовувався перорально - в капсулах, що містили 0,15г препарату. З моменту призначення препарат постійно застосовувався інтермітуюче - через день (вранці натще). У 25 хворих препарат застосовувався по 0,45г через день, а у 11 - по 0,3г через день терміном від 2,5 до 8міс. Крім рифабутіну до складу комбінацій із 4-6 протитуберкульозних препаратів входили найчастіше (згідно з даними чутливості МБТ) етамбутол, етіонамід (протіонамід), канаміцин, фторхінолони (ципрофлоксацин, ципрінол, офлоксацин чи абактал), іноді піразинамід, кларитроміцин, амікацин, дуже рідко ізоніазид і доксициклін. Ці препарати призначали як щоденно, так і інтермітуюче. Загальна тривалість поліхіміотерапії складала 4-9міс.

Запропонований спосіб поліхіміотерапії привів до помітних клінічних результатів, які починали проявлятися вже на 1-2-му місяці лікування. Повне зникнення симптомів інтоксикації, харкотиння, кашлю, анорексії, нормалізація ШОЕ, зникнення лімфопенії настало у 47-58% хворих (за 1,5-6міс), припинення бактеріовиділення - у 55,9% (за 1-7міс, в середньому за $3,11 \pm 0,27$ міс), повне або значне розсмоктування інфільтративних, казеозних і м'яковогнищевих утворень в легенях - у 52,8% (за 3-7міс), помірне їх розсмоктування - у 33,3%, загоєння порожнин розпаду - у 25,0% (за 3-8міс, в середньому за $4,44 \pm 0,43$ міс) і часткова регресія каверн (зменшення їх розмірів, потоншення стінок, зникнення частини порожнин) - у 58,3%.

Переносимість рифабутіну при постійному вживанні через день виявилася в цілому доброю. Лише у 3 із 36 хворих (8,3%) рифабутін викликав побічні реакції - підвищення температури до 37,5-39,0°C через 10-18 годин після прийому препарату, із них лише у 1 особи (2,8%) температура знову підвищувалась із вказаним інтервалом після повторного прийому рифабутіну, навіть в меншій дозі, внаслідок чого препарат відміняли. У 2 інших хворих після зменшення дози (з 0,45-0,3г через день до 0,3-0,15г через день) температурні реакції не повторювались.

Між тим при лікуванні 32 хворих з аналогічним процесом по способу-прототипу, при якому застосовувались такі ж самі комбінації із 4-6 протитуберкульозних препаратів, як і при запропонованому способі, а загальна тривалість поліхіміотерапії також складала 4-9 міс, але рифабутін призначався щоденно (переважно в добовій дозі 0,3г, зрідка 0,45г), побічні явища від рифабутіну (в основному температурні реакції) виникли у 9 хворих (28,1%), переважно в перші 2-6 тижнів його застосування. У 6 (18,75%) вони були різко виражені, причому температура підвищувалась до 38-39,5°C через 10-18 годин кожний раз після повторного прийому рифабутіну, що примусило остаточно відмінити препарат. У 3 інших хворих після переходу із щоденного на інтермітуючий прийом рифабутіну, чи зменшення його дози, температурні реакції не повторювались або значно зменшувались. Результати поліхіміотерапії (за виключенням 5 осіб, у яких рифабутін через погану переносимість застосовувався щоденно короткочасно) були такими: припинення бактеріовиділення досягнуто у 51,9% випадків, в середньому за $3,0 \pm 0,31$ міс, загоєння порожнин розпаду - в 22,2%, в середньому за $4,67 \pm 0,53$ міс і часткова регресія каверн - в 59,3%.

Таким чином, застосування рифабутіну із самого початку призначення через день дозволяє значно - в 3,4 рази - зменшити частоту побічних реакцій від рифабутіну і забезпечити добру його переносимість. Крім того, даний режим зменшує середні витрати на курс лікування рифабутіну (дуже коштовного препарату) у порівнянні з його щоденним застосуванням за способом-прототипом з $39,9 \pm 5,2$ г до $25,0 \pm 3,5$ г, тобто в 1,6 рази. При цьому інтермітуюче застосування рифабутіну на фоні поліхіміотерапії не менш ефективно, ніж його щоденне досягнуто у

51,9% випадків, в середньому за $3,0 \pm 0,31$ міс, загоєння порожнин розпаду - в 22,2%, в середньому за $4,67 \pm 0,53$ міс і часткова регресія каверн - в 59,3%.

Таким чином, застосування рифабутіну із самого початку призначення через день дозволяє значно - в 3,4 рази - зменшити частоту побічних реакцій від рифабутіну і забезпечити добру його переносимість. Крім того, даний режим зменшує середні витрати на курс лікування рифабутіну (дуже коштовного препарату) у порівнянні з його щоденним застосуванням за способом-прототипом з $39,9 \pm 5,2$ г до $25,0 \pm 3,5$ г, тобто в 1,6 рази. При цьому інтермітуюче застосування рифабутіну на фоні поліхімотерапії не менш ефективне, ніж його щоденне застосування і забезпечує припинення бактеріовиділення у 56% хворих з раніш неефективно лікованим хіміорезистентним деструктивним туберкульозом легень і більш як у 80% із них помітну рентгенологічну динаміку. Бактеріостатична активність крові при обох способах досягала у 75-83% хворих на всьому протязі доби високого або значного рівня (що проявлявся при розведеннях крові від 16 до 256 разів).

Спосіб може знайти широке застосування в протитуберкульозних стаціонарах і диспансерах.