



УКРАЇНА

(19) UA (11) 36138 (13) A

(51) 6 A61K31/00, A61K31/43

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ З ПОЛІРЕЗИСТЕНТНИМИ МІКОБАКТЕРІЯМИ  
ТУБЕРКУЛЬОЗУ

(21) 99116060

(22) 04.11.1999

(24) 16.04.2001

(33) UA

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Петренко Віктор Михайлович, Черенько  
Світлана Олександрівна, Клименко Мирослава  
Терентіївна, Пристайко Ярема Йосипович, Циган-  
кова Людмила Михайлівна

(73) ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ.

Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК  
УКРАЇНИ(57) Спосіб лікування туберкульозу легень з полі-  
резистентними мікобактеріями туберкульозу, що  
включає введення протитуберкульозних препара-  
тів, який **відрізняється** тим, що додатково вво-  
дять амоксивав у фармакопейно допустимій дозі і  
режимі протягом 1-2 місяців.

Винахід відноситься до медицини, а саме до  
фтизіатрії і може бути застосований для лікування  
туберкульозу легень з полірезистентними мікобак-  
теріями туберкульозу.

Медикаментозна полірезистентність мікобак-  
терій туберкульозу (МБТ) основна причина низької  
ефективності лікування і смертності від туберку-  
льозу в сучасних умовах. 50 % хворих помирає від  
полірезистентного туберкульозу протягом 3-х років  
від виникнення хвороби (див. World Health  
Organization. WHO Report on the Tuberculosis Epide-  
mio, 1995. Geneva: WHO, 1995. Publication  
WHO/TB/95.183/.

Відомий спосіб лікування полірезистентного  
туберкульозу легень, який включає застосування  
4-5 протитуберкульозних препаратів, при цьому  
ефективність лікування становить 50-60 % по при-  
пиненню бактеріовиділення  
(див.ХоменкоА.Г.,Чуканов В.И.,Корнеев А. А. Эф-  
фективность химиотерапии туберкулеза легких с  
лекарственно-устойчивыми микобактерия-  
ми//Проблемы туберкулеза.-1996. -№6. -С. 42-44).  
Така ефективність лікування дуже недостатня і  
значно **відрізняється** від ефективності лікування  
хворих з чутливими МБТ. Сучасні режими лікуван-  
ня дозволяють досягти припинення бактеріовиді-  
лення у 94% хворих, загоєння каверн - у 86 %  
(див. Бялик И.Б., Людвиченко Е.П., Гурецкая А.А.  
Возможности интенсивной 6-7 месячной химиоте-  
рапии деструктивного туберкулеза легких // Украй-  
нський пульмонологічний журнал. -1996. -№4. -С. 22-  
25. -С. 27-30). Така різниця в ефективності ліку-  
вання обумовлена тим, що при полірезистентності

виникає стійкість до найбільш активних бактери-  
цидно діючих протитуберкульозних ліків- ізоніази-  
ду і рифампіцину. В арсеналі протитуберкульозних  
препаратів залишаються менш дієві засоби -  
стрептоміцин, піразинамід, етамбутол, канаміцин,  
амікацин,етіонамід, фторхінолони. Фторхінолонові  
препарати (абактал, ципрофлоксацин, ципробай)  
відносяться за класифікацією ВСЮЗ до протиту-  
беркульозних препаратів II ряду (див. Treatment of  
tuberculosis:

g'uidlins for national programmes.2nd ed. Ge-  
neva, Switzerland:

World Health Organization Global Tuberculosis  
Programme; 1897. WHO publication  
WHO/TB/86.218). Але на жаль зростає кількість  
хворих, у яких виявляється медикаментозна рези-  
стентність МБТ до 8 препаратів, які включають  
ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, етіонамід,  
канаміцин, амікацин, етамбутол і піразинамід. Тоб-  
то в арсеналі лікування залишається тільки фтор-  
хінолонові препарати. Але одного препарату для  
лікування туберкульозу при медикаментозній ре-  
зистентності до основних протитуберкульозних  
ліків недостатньо, тому що згідно основним прин-  
ципам хіміотерапії туберкульозу, лікування пови-  
нно здійснюватись комбінацією 3 і більше проти-  
туберкульозних препаратів (див.Фещенко Ю.І.Б  
Петренко В.М.,Черенько С.О., Венгеров Б. Б,  
Принципи хіміотерапії хворих на туберкульоз ор-  
ганів дихання//Ліки. -1995.- №5. -С.46-53).

Через обмежений спектр хіміопрепаратів при  
резистентних МБТ ефективність лікування тубер-  
кульозу значно нижча. Тому підвищення результа-

(19) UA (11) 36138 (13) A

тів лікування полірезистентного туберкульозу є дуже актуальною проблемою. На даний момент є 2 шляхи підвищення ефективності лікування - удосконалення режимів антибіотикотерапії і застосування нових антибіотиків, які здатні впливати на МБТ.

Як прототип обраний спосіб лікування туберкульозу легень з полірезистентними МБТ до 6 основних препаратів - ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, канаміцину, етіонаміду, етамбутолу, що включає введення протитуберкульозних препаратів: ізоніазид 0,8 г ч/д + рифампіцин 0,6 г ч/д + піразинамід 2,0 г щоденно + фторхінолоновий препарат абактал (0,4 г) або ципрофлоксацин (0,75 г) щоденно 8 місяців. (див. Черенько О.О. Основні принципи лікування туберкульозу легень з резистентними мікобактеріями туберкульозу//Український пульмонологічний журнал -1987. - N3. -С. 27-32). За відсутності протитуберкульозних препаратів, до яких збережена чутливість МБТ, застосовувались 2 препарати з резистентністю МБТ до них і 2 препарати - абактад і піразинамід з чутливістю.

При такому режимі хіміотерапії ефективність лікування по припиненню бактеріовиділення не перевищує 5,9 %, а по стабілізації туберкульозного процесу (припинення прогресування хвороби, нормалізації температури, показників крові) - 65%.

До недоліків роботи слід віднести невисоку ефективність лікування по припиненню бактеріовиділення в порівнянні з ефективністю лікування при чутливих МБТ - всього 5,9 % проти 95-98 %.

В основу винаходу поставлене завдання удосконалити спосіб лікування туберкульозу легень з полірезистентними мікобактеріями туберкульозу, в якому шляхом введення в режим хіміотерапії антибіотика широкої дії амоксиклаву в дозі 1,2 г на добу щоденно протягом перших 1-2 місяців лікування, досягається підвищення ефективності лікування туберкульозу, яке полягає у припиненні бактеріовиділення в більш короткі терміни і стабілізації туберкульозного процесу за рахунок його протитуберкульозної дії.

Поставлене завдання вирішується тим, що у відомому способі лікування туберкульозу легень з полірезистентними МБТ, що включає введення протитуберкульозних препаратів, згідно з винаходом, додатково вводять амоксиклав у фармакопейно припустимій дозі і режимі протягом 1-2 місяців.

Амоксиклав - комбінований препарат, який складається з двох компонентів антибіотика амосицилліна і інгібітора, беталактамазклавуланової кислоти. Клавуланова кислота належить до препаратів із слабкою протимікробною дією. Бактерицидна активність амоксиклава пов'язана з пригніченням синтезу бактерійної стінки. Препарат активний до пеніцилінорезистентних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, має високу стабільність до дії беталактамаз. Мінімальна бактеріостатична концентрація його до чутливих збудників - 0,5 мкг/мл, для резистентних бактерій - 16 мкг/мл. За даними літератури, дія амоксиклаву на МБТ не вивчалась. Ізоніазид ми включили в схему лікування, незважаючи на резистентність МБТ до нього, тому що при попередніх дослідженнях нами встановлено, що при відміні ізоніазиду, починає

розмножуватись частина мікробної популяції з чутливістю до ізоніазиду і туберкульоз прогресує на фоні лікування (див. Черенько С.О. Основні принципи лікування туберкульозу легень з резистентними мікобактеріями туберкульозу//Український пульмонологічний журнал -1997. - N3. -С. 27-32).

Нами проведені мікробіологічні дослідження по вивченню бактеріостатичної дії амоксиклаву на МБТ. В поживному середовищі Проскауера-Бека для МБТ мінімальна концентрація амоксиклаву, яка пригнічує рост МБТ становить - 10 мкг/мл (МПК), тобто така, сама, як і у протитуберкульозного-препарату піразинаміду (таблиця 1). Одночасно вивчалась бактеріостатична активність крові при введенні амоксиклаву в дозі 1,2 г на добу та інших протитуберкульозних засобів (таблиця 2).

Дані таблиці 2 свідчать про те, що амоксиклав, як і етамбутол, етіонамід, фторхінолон затримує ріст мікобактерій туберкульозу на середовищі Проокауєра-Бека в розведенні крові 1:8-1:18.

Таким чином, завдяки здатності амоксиклаву пригнічувати ріст МБТ, цей препарат може використовуватись в лікуванні хворих на туберкульоз при медикаментозній резистентності до протитуберкульозних препаратів. При вивченні термінів його застосування, встановлено, що мінімальний ефект від препарату відзначається через 8-4 тижні і полягає у зменшенні масивності бактеріовиділення і розсмоктуванні запальних явищ у легенях. Позитивна рентгенологічна динаміка в легенях продовжується до 2-х місяців лікування. Після 2-х місяців лікування зростає частота побічної дії препарату (за рахунок алергічних реакцій) і значно зменшується його позитивний ефект на легеневий процес, що обумовлено механізмом дії препарату. За механізмом дії препарат впливає на бактерійну стінку, тобто на ті мікроорганізми, які активно розмножуються під дією лікування МБТ змінюються і втрачають бактерійну стінку. Ці процеси в більшості випадків відбуваються під дією протитуберкульозних препаратів у перші 2 місяці лікування (див. Clancy L.J., Kelly P., O'Reilly L. Byrne C. Costello E. The pathogenicity of Mycobacterium tuberculosis during chemotherapy // Europ. resp. J. - 1990. -V.3. -N4. -P.399-402).

Спосіб здійснюють таким чином.

Хворим на туберкульоз із резистентними МБТ до 6-х і більше основних протитуберкульозних препаратів (рифампіцину, ізоніазиду, стрептоміцину, канаміцину, етамбутолу, етіонаміду) призначають наступний режим хіміотерапії: ізоніазид 0,6 г + піразинамід 2,0 г + абактал 0,8 г + амоксиклав, який вводили у фармакопейно припустимій дозі і режимі, тобто 1,2 г внутрішньовенно щоденно протягом перших 2-х місяців лікування, після чого амоксиклав відмінявся і лікування продовжувалось протягом 6-8 місяців у такому режимі:

izoniazid 0,6 г щоденно + піразинамід 2,0 щоденно + ципрофдоксацин 0,75 г щоденно.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу. Приклад 1 (по способу прототипу). Хворий М., історія хвороби N 522, 28 років, поступив 08.03.1998 р. до фтизіатричного відділення Інституту фтизіатрії і пульмонології з приводу фіброзно-кавернозного туберкульозу правої легені у ф. інфільтрації, розпаду і засіву БК+. При обстеженні

виявлена медикаментозна резистентність МБТ до основних протитуберкульозних препаратів- ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, канаміцину, етамбутолу, етіонаміду. Лікування проводилось таким чином: застосовувалися щоденно сполучення таких препаратів: ізоніазид 0,6 г/д + рифампіцин 0,6 г/д + піразинамід 2,0 г щоденно + абактал 0,4 г щоденно протягом 8 місяців. У результаті цього лікування тільки частково поліпшився стан хворого - зменшилися клінічні прояви хвороби (нормалізація температури і показників крові) через 4 місяці лікування. Припинення виділення МБТ, або зменшення масивності виділення МБТ не відбулося. Відмічалася часткова рентгенологічна динаміка - часткове розсмоктування запальних явищ у легенях.

Приклад 2 (за способом, що заявляється). Хвора Ч., історія хвороби N 602, 48 років, поступила 17.03.1998 р. до фтизіатричного відділення Інституту фтизіатрії і пульмонології з приводу фіброзно-кавернозного туберкульозу нижньої долі правої легені у ф. інфільтрації і засіву БК+. При обстеженні виявлена медикаментозна резистентність МБТ до основних протитуберкульозних препаратів-ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, канаміцину, етамбутолу, етіонаміду. Хворій призначено лікування за способом; що пропонується: ізоніазид 0,6 г + піразинамід 2,0 г + абактал 0,8 г + амоксиклав 1,2 г внутрішньовенно щоденно. Така комбінація застосовувалася перші 2 місяці, після чого амоксиклав був відмінений і лікування проводилось у такому режимі: ізоніазид 0,6 г + піразинамід 2,0 г + ципрофлоксацин 0,75 г щоденно ще 6 місяців. За 2 місяці лікування у хворої зникли клінічні прояви хвороби (кашель, температура), через 4 місяці припинилось бактеріовиділення.

Запропонований спосіб лікування туберкульозу легень був застосований у 22 пацієнтів з туберкульозом легень з полірезистентними до 6-х основних протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду, рифампіцину, етіонаміду, етамбутолу) МБТ - осно-

вна група. Контрольну групу складали 17 пацієнтів, лікування яких проводили за способом прототипом. При апробуванні способу, що заявляється, хворим щоденно призначали амоксиклав в дозі 1,2 г парентерально в сполученні з іншими протитуберкульозними препаратами ізоніазидом 0,6 г, піразинамідом 2,0 г, абакталом 0,8 г, при цьому отриманий наступний терапевтичний ефект - припинення бактеріовиділення у 31,8 % пацієнтів, замість 5,9%, стабілізація туберкульозного процесу у 86% пацієнтів, замість 65 %, В таблиці 3 наведені результати терапії туберкульозу з чутливими і резистентними МБТ при застосуванні різних режимів хіміотерапії, у тому числі і режиму з використанням амоксиклаву.

Як свідчать дані таблиці 3, відмічається вірогідна різниця в частоті і термінах припинення бактеріовиділення і стабілізації туберкульозу при використанні амоксиклаву в порівнянні з режимом, який не включав цей препарат.

Таким чином, запропонований спосіб лікування туберкульозу легень з полірезистентними мікобактеріями туберкульозу по всіх показниках має перевагу перед прототипом, при цьому він дозволяє підвищити ефективність лікування амоксиклавом по припиненню бактеріовиділення на 26 % (р < 0,05) в більш короткі терміни (на 1 місяць раніше) і по стабілізації туберкульозу на 21,7%. Це пояснюється тим, що в режим лікування додатково призначається антибактерійний засіб широкої дії, який має бактеріостатичні властивості щодо мікобактерій туберкульозу, про що свідчать лабораторні дослідження по вивченню бактеріостатичної активності крові у хворих при прийомі амоксиклава, а також здатність цього препарату пригнічувати ріст мікобактерій туберкульозу у щільному середовищі. Запропонований спосіб лікування туберкульозу з резистентними мікобактеріями туберкульозу може знайти широке застосування в протитуберкульозних закладах.

Таблиця 1.

МПК амоксиклаву і протитуберкульозних препаратів на лабораторний штам мікобактерії туберкульозу H37Rv на середовищі Проокауера-Бека з 10% кіноькою сироваткою											
Препарати	Концентрація в рідкому поживному середовищі мкг/мл										Контроль без препарату
	40	20	10	5	2,5	1,25	0,8	0,3	0,1	0,01	
Амоксиклав	-	-	-	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Ізоніазид	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
Рифампіцин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+++
Стрептоміцин	-	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++
Канаміцин	-	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++
Етамбутол	-	-	-	-	-	+	+++	+++	+++	+++	+++
Піразинамід	-	-	-	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Етіонамід	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++

Примітка: хрестиками позначена інтенсивність росту плівки мікобактерій, мінусом - відсутність росту.

Таблиця 2.

Максимальний рівень бактеріостатичної активності крові (БАК) у хворих із резистентними МБТ, при прийомі різних препаратів				
Препарат	Кількість хворих	Кількість хворих із різним рівнем БАК		
		низьким 1:2-1:4 абс. %	середнім 1:8-1:16 абс. %	високим 1:32-1:256 абс. %
A	5	-	4 80	1 20
E	5	2 40	3 60	-
Z	5	5 100	-	-
Q	5	-	5 100	-
Et	5	-	5 100	-

Примітка: А- амоксивлав, Е - етамбутол, Z- піразинамід, Q-фторхінолоновий препарат, Et-етіонамід.

Таблиця 3.

Ефективність хіміотерапії полірезистентного туберкульозу легень					
Режими хіміотерапії	Кількість хворих	Кількість хворих		Кількість хворих	
		Припинення бактеріовиділення або. % строк(міс)		Стабілізація туберкульозу або. % строк(міс)	
HZQA @	22	7 31,8*	4,12±0,25*	19 86,4*	2,15±0,15*
HRZQ \$	17	1 5,9	5,25±0,14	11 64,7	4,13±0,24

Примітка: @ - HZQA -ізоніазид + піразинамід + фторхінолоновий препарат + амоксивлав - заявлений спосіб;

\$ - HRZQ - ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + фторхінолоновий препарат - прототип;

\* - різниця показників вірогідна в порівнянні з хворими, у яких застосовувався режим HRZQ,  $p < 0,05$ .

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22