



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37953 (13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИХ ХВОРИХ ДЕСТРУКТИВНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

(21) 2000052629

(22) 06.05.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Бялик Йосип Борисович, Пархоменко Світлана Іванівна, Циганкова Людмила Михайлівна, В'ялих Жанна Едуардівна

(73) Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського Академії медичних наук України

(57) Спосіб поліхіміотерапії вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легень, що включає використання 5-6 основних протитуберкульозних препаратів, який відрізняється тим, що за один день вживають 5 препаратів, причому інтенсивна хіміотерапія застосовується на всьому протязі лікування.

Винахід відноситься до медицини, а саме, - до фтизіатрії і може бути застосований для лікування вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легень.

В останні роки скорочення строків хіміотерапії вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легень і забезпечення високої ефективності їх лікування проводиться в основному за рахунок інтенсифікації режимів хіміотерапії - застосування в перші місяці лікування більш ніж 3-х, а саме 4-х (зрідка 5-ти) протитуберкульозних препаратів.

Відомий спосіб інтенсивної короткострокової хіміотерапії вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легень, який передбачає на протязі перших 2 місяців щоденне застосування 4 протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, стрептоміцину або етамбутолу), а на протязі наступних 4-6 місяців - 2 препаратів щоденно або інтермітуюче, переважно ізоніазиду і рифампіцину (див. Bromton Hospital, London. Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-month and 8-month) for pulmonary tuberculosis: Final report // Tubercle. - 1986. - Vol. 67, № 1. - P. 5-15; Гамнерис Ю.Л. та ін. Ближайшие и отдаленные результаты 6-месячной химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. - 1993. - № 4. - С. 58; Наказ МОЗ України № 233 від 29.07.1996 р. Про затвердження інструкцій щодо надання медико-санітарної допомоги хворим на туберкульоз. - К., 1996; Феценко Ю.І., Мельник В.М. Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. - К.: Логос, 1998. - 284 с.).

При цьому способі бактеріовиділення припиняється у 95-100% хворих, за 1-3 міс., порожнини розпаду загоюються у 76-92% хворих, переважно через 4-6 міс., а частота рецидивів туберкульозу коливається в межах 1-3%.

До недоліків цього способу можна віднести досить тривалі строки всього курсу хіміотерапії - 6-8 міс, не дуже високі показники частоти і строків загоєння порожнин розпаду.

Як прототип обраний спосіб поліхіміотерапії вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легень (див. Бялик І.Б., Людвиченко Е.П., Гурецкая А.А. Возможности интенсивной 6-7-месячной химиотерапии деструктивного туберкулеза легких // Укр. пульмонолог. журн. - 1996. - № 4. - С. 22-25), що передбачає застосування в перші 2-3 міс. інтенсивної хіміотерапії із 4-6 протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, стрептоміцину, етамбутолу та ін.), але при вживанні за один день не більше 4 препаратів. Тому переважно 3-2 препарати застосовувались щоденно, а інші 2-3 препарати - через день. Лише при застосуванні комбінації із 4 препаратів всі вони вживались щоденно. Таким чином, щоденна інтенсивність хіміотерапії складала переважно 4 препарати; лише у деяких хворих по черзі вживались 4 і 3 препарати (наприклад, по парних числах - 4 препарати, а по непарних - 3, і навпаки). Після 2-3 міс лікування інтенсивність хіміотерапії зменшувалась, а на 5-7-му міс застосовувались лише 2-3 препарати, в основному інтермітуюче. При цьому способі бактеріовиділення припинялось у 98,6% хворих, за 1-5 міс (в середньому за  $1,67 \pm 0,08$  міс), порожнини розпаду загоювались у 94,5% хворих, через 2-7 міс (в середньому через  $4,21 \pm 0,14$  міс).

(19) UA (11) 37953 (13) A

До недоліків способу слід віднести перш за все відносно тривалі загальні строки лікування - 6-7 міс (в середньому  $6,67 \pm 0,25$  міс), в тому числі стаціонарного лікування. Крім того, клініко-рентгенологічна та лабораторна динаміка, хоч і була досить швидкою, але залишились резерви її подальшого прискорення.

В основу винаходу поставлено завдання удосконалення способу поліхіміотерапії вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легень, в якому шляхом застосування комбінацій із 5-6 основних протитуберкульозних препаратів, при прийомі за один день 5 препаратів і застосуванні інтенсивної хіміотерапії на всьому протязі лікування, досягається постійно висока бактеріостатична активність крові (у 90-100% хворих) та бактерицидний, стерилізуючий ефект, а також запобігається виникнення лікарської резистентності МБТ. За рахунок цих факторів скорочуються терміни припинення бактеріовиділення та загоєння каверн, що забезпечує значне скорочення - до 5 міс - загальних строків лікування цього контингенту хворих без шкоди для його результатів.

Поставлене завдання вирішується тим, що у відомому способі поліхіміотерапії вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легень, який включає використання 5-6 основних протитуберкульозних препаратів, згідно з винаходом, за один день вживають 5 препаратів, причому інтенсивна хіміотерапія застосовується на всьому протязі лікування.

Нами встановлено, що при застосуванні 5-6 компонентної поліхіміотерапії з прийомом за один день 5 протитуберкульозних препаратів досягається висока або значна бактеріостатична активність крові на всьому протязі доби та бактерицидний, стерилізуючий ефект і не розвивається лікарська резистентність МБТ, що дозволяє прискорити абаціювання та значно скоротити строки загоєння порожнин розпаду, а тим самим і всього курсу лікування цього контингенту - до 5 міс.

Спосіб здійснюють таким чином.

На всьому або майже на всьому протязі 5-ти місячного лікування вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легень застосовують багатокомпонентні комбінації із 5-6 найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів - ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, стрептоміцину, етамбутолу, етіонаміду та ін. При 5-компонентній комбінації (як правило, ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + стрептоміцин + етамбутол) всі препарати вживаються щоденно. Рідше вживаються - при первинній резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) і при дуже поширеному і занедбаному процесі - комбінації із 6 препаратів (вищевказані препарати + етіонамід або ципрофлоксацин, або канаміцин). При 6-компонентних сполученнях 4 препарати вживаються щоденно, а 2 - через день. Таким чином, у всіх хворих за один день застосовують 5 препаратів. Ліки вживають рівномірно на протязі доби - ранком, вдень і увечері, в загальноприйнятій добовій дозі, яка вводиться в 1 прийом. Загальна тривалість всього курсу хіміотерапії становить 5 міс.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1 (за прототипом). Хворий Т., 37 років, поступив 6.07.1994 р. до фтизіатричного відділення Інституту фтизіатрії і пульмонології (ІФП) АМН України як вперше виявлений на туберкульоз із діагнозом: інфільтративний туберкульоз верхньої долі лівої легені в фазі розпаду і обсіменіння, МБТ(+). Хіміотерапія проводилася згідно із способом-прототипом: в перші 3 міс хворий отримував ізоніазид щоденно (в дозі 0,45-0,5 г *per os* або внутрішньовенно), рифампіцин щоденно (0,45-0,6 г *per os*), стрептоміцин щоденно (1,0 г внутрішньом'язово), піразинамід через день (по парних 2,0 г *per os*) і етамбутол через день (по непарних 1,6 г *per os*). Таким чином, за один день хворий приймав 4 препарати. Вони вживалися в різний час доби, а добова доза кожного із них вводилася в один прийом. В наступні 1,3 міс режим хіміотерапії був таким же, лише стрептоміцин вводився не щоденно, а через день. Останні 1,4 міс стаціонарного лікування і 1 міс амбулаторного лікування хворий отримував через день ізоніазид, рифампіцин і піразинамід. В результаті застосованого режиму хіміотерапії (який переносився добре) зникли симптоми інтоксикації, харкотиння, кашель, задишка, але нормалізація температури і прискореної ШОЕ, а також зникнення харкотиння відбулося лише через 3 міс. Бактеріовиділення припинилось через 2 міс, значне розсмоктування поширених інфільтративних і м'яковогнищевих утворень в легенях відбулося через 4 міс, а повне їх розсмоктування або ущільнення - через 6 міс, повне загоєння кількох порожнин розпаду - через 5-6 міс. При застосованому в перші місяці лікування режимі хіміотерапії із 5 препаратів (4 препарати за один день) бактеріостатична активність крові (БАК) проявлялась при розведеннях крові від 1:256 до 1:8. Саме при таких розведеннях крові (дослідженої 14-15.07.1994 р. в різний час доби) відбувалася затримка росту лабораторного штаму МБТ - Н37Rv. Загальна тривалість всього курсу хіміотерапії склала 6,7 міс. В наступні роки загострення або рецидиви туберкульозу не відмічалися.

Приклад 2 (за способом, що пропонується). Хвора К., 20 років, поступила 26.02.1999 р. до відділення фтизіатрії ІФП як вперше виявлена на туберкульоз із діагнозом: інфільтративний туберкульоз 6 сегменту нижньої долі лівої легені в фазі розпаду і обсіменіння, МБТ(+). Хіміотерапія проводилася за запропонованим способом: на протязі 5 міс застосовувались щоденно ізоніазид (в дозі 5 мл 10% розчину внутрішньовенно в 11-12 год.), рифампіцин (0,6 г *per os* до сніданку), піразинамід (1,5 г *per os* після обіду), стрептоміцин (1,0 г внутрішньом'язово в 11-12 год.), етамбутол (1,4 г *per os* після вечери). Такий режим хіміотерапії привів до дуже швидкого і повного зникнення всіх проявів туберкульозного процесу, в тому числі інтоксикації, кашлю, харкотиння, через 1,5 міс - до припинення бактеріовиділення (яке було дуже масивним до початку лікування), через 2 міс - до повного розсмоктування інфільтративних і м'яковогнищевих утворень в легенях і через 2-3 міс - до загоєння великої порожнини розпаду.

БАК при даному режимі 5-компонентної хіміотерапії була дуже високою на всьому протязі доби. Так, при дослідженні від 15-16.03.1999 р. затримка росту лабораторного штаму Н37Rv наступала при

розведеннях крові, взятої в 11 і 14 годин, навіть в 256 разів, в 22 години - при розведеннях крові в 128 разів і в 8 годин наступного дня - в 64 рази. Переносність поліхіміотерапії була доброю, побічні реакції не виникали. Хіміотерапія проводилася тільки в стаціонарі. Загальна її тривалість склала 5 міс. В подальшому реактивації туберкульозу не спостерігалось.

Приклад 3. Хвора Т., 22 роки, поступила 6.07.1999 р. до відділення фтизіатрії ІФП як вперше виявлена на туберкульоз із діагнозом: дисемінований туберкульоз обох легень в фазі інфільтрації і розпаду, МБТ(+). Лікування проводилося за запропонованим способом: на протязі перших 4,5 місяців хвора отримувала ізоніазид (0,3-0,4 г в день), рифампіцин (0,45 г), піразинамід (1,5 г), стрептоміцин (1,0 г) і етамбутол (1,2 г). Всі препарати вживалися щоденно, в різний час доби і переважно *per os* (лише стрептоміцин - внутрішньом'язове). Цей режим хіміотерапії привів вже за 3-4 тижні до зникнення симптомів інтоксикації, кашлю, харкотиння, нормалізації фебрильної температури (39-39,6°C) і ШОЕ (з 60 до 10 мм/год.), через 1 міс - до припинення бактеріовиділення, через 3-4 міс до повного розсмоктування поширених інфільтративних і м'яковогнищевих утворень в обох легенях і через 4 міс - до повної ліквідації численних порожнин розпаду різного розміру в обох легенях. Даний режим хіміотерапії забезпечував високу або значну БАК на всьому протязі доби: затримка росту штаму H37Rv наступала при розведеннях в 512-128 разів крові, взятої в 12, 15 і 21 години і при розведенні крові в 16 разів, яку було взято в 8 годин ранку наступного дня (дослідження 12-13.07.1999 р.). Багатокомпонентна хіміотерапія не викликала побічних реакцій. Після виписки з відділення хвора ще 2 тижня одержувала в амбулаторних умовах через день ізоніазид, рифампіцин, піразинамід і етамбутол. Таким чином, загальна тривалість всього безперервного курсу поліхіміотерапії становила 5 міс. В подальшому загострень туберкульозу не відмічалось.

Приклад 4. Хворий К., 25 років, поступив 18.02.1999 р. до відділення фтизіатрії ІФП з діагнозом: інфільтративний туберкульоз 6 сегменту нижньої долі лівої легені в фазі розпаду і обсіменіння, МБТ(+). Туберкульоз був вперше виявлений 9 міс тому, але хворий лікувався лише 2 міс. У відділенні хіміотерапія проводилася за запропонованим способом: на протязі 4,3 міс застосовувались щоденно ізоніазид (0,45 г після вечері), рифампіцин (0,6 г до сніданку), піразинамід (1,75 г після обіду), етамбутол (1,6 г перед сном) і стрептоміцин (1,0 г в 11-12 годин). В результаті застосування такого режиму поліхіміотерапії МБТ в харкотинні зникли вже через 1 місяць, м'які вогнища і перикавітарна інфільтрація в лівій легені розсмоктались через 2 міс, всі порожнини розпаду в 6 сегменті зліва загоїлись (шляхом рубцювання) також через 2 міс. БАК при даному режимі лікування була високою майже на всьому протязі доби і проявлялась при розведеннях крові в 256-64 рази і лише в 22 години - при розведенні в 8 разів (дослідження 24-25.03.1999 р.). Переносність багатокомпонентної хіміотерапії була доброю. Після виписки з відділення хворий 3 тижня амбулаторно приймав через день ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та

етамбутол. Загальна тривалість всього курсу хіміотерапії склала 5 міс. В наступний період залишалось повне клініко-рентгенологічне благополуччя.

Запропонований спосіб поліхіміотерапії був застосований у 79 вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легень. Регресія процесу була значною і швидкою. Бактеріовиділення припинилось в 98,7% випадків, в середньому за  $1,46 \pm 0,1$  міс, порожнини розпаду в легенях загоїлись в 94,9% випадків, в середньому за  $3,25 \pm 0,17$  міс. Різко виражені побічні реакції від хіміотерапії спостерігались лише у 6,3% хворих і швидко зникали. Середні строки стаціонарного лікування склали  $4,31 \pm 0,2$  міс, а всього курсу хіміотерапії -  $5,04 \pm 0,21$  міс. На даному етапі у жодного із 26 хворих, у яких після закінчення 5-місячного курсу застосованої поліхіміотерапії пройшло не менше 1 року, не відмічено реактивації туберкульозу.

Між тим при лікуванні 115 хворих з аналогічним процесом за способом-прототипом, при якому інтенсивні режими із 4-6 препаратів вживались щоденно і через день, тобто таким чином, щоб за один день хворі одержували не більше 4 препаратів, а найбільш інтенсивний етап тривав лише перші 2-3 міс, при загальній тривалості хіміотерапії 6-7 міс, абацилювання було досягнуто в 98,2% випадків, в середньому за  $1,76 \pm 0,1$  міс, загоєння порожнин розпаду - в 94,8%, в середньому за  $4,24 \pm 0,18$  міс. Середні строки лікування в стаціонарі досягли  $4,91 \pm 0,18$  міс, а всього курсу хіміотерапії -  $6,55 \pm 0,23$  міс. Різко виражені, але тимчасові побічні реакції в процесі хіміотерапії виникли у 6,1% хворих. У віддаленому періоді рецидиви бактеріовиділення і деструктивного туберкульозу відмічені у 2 хворих (1,7%).

Таким чином, запропонований спосіб лікування дозволяє скоротити строки загоєння порожнин розпаду на 1 міс, припинення бактеріовиділення - на 0,3 міс., строки стаціонарного лікування - на 0,6 міс., а всього курсу хіміотерапії - навіть на 1,5 міс. Як і спосіб-прототип, запропонований спосіб приводить до дуже високої і практично до максимально можливої частоти абацилювання і загоєння каверн. Обидва способи добре переносяться. Значно більш швидка регресія туберкульозного процесу при запропонованому способі пояснюється посиленням антибактеріальної дії на МБТ впроваджених інтенсивних режимів - за рахунок збільшення кількості (до 5-ти) препаратів, що вживаються за один день, а також тривалості використання таких багатокомпонентних режимів. Про ці фактори свідчили дослідження БАК. Так, застосований спосіб забезпечував у 90-100% хворих високу або значну БАК, (що проявлялась при розведеннях крові від 16 до 512 разів), причому не тільки в момент її максимального рівня, але і на протязі всієї доби. Між тим при лікуванні хворих по способу-прототипу, тобто при менш інтенсивній хіміотерапії, у 40% хворих БАК падала в деякі години доби до дуже низького рівня (титри 1:2-1:4).

Постійно високий або значний рівень БАК в умовах поліхіміотерапії свідчить і про наявність в органах, тканинах і вогнищах уражень значного рівня концентрацій протитуберкульозних препаратів, що дозволяє забезпечити не тільки потужний бактеріостатичний, а і бактерицидний ефект.

Про високі терапевтичні можливості запропонованого способу свідчить і те, що у жодного із хворих, що лікувались по цьому способу, не виникла резистентність МБТ до тих препаратів, які за-

стосовувались, а бактеріовиділення припинилось майже у всіх - 98,7%.

Спосіб може знайти широке застосування в протитуберкульозних стаціонарах і диспансерах.

---

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

---