



УКРАЇНА

(19) UA (11) 48794 (13) A

(51) B A61B10/00, A61K31/00, A61K33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІНФІЛЬТРАТИВНУ ФОРМУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

1

2

(21) 2001128590

(22) 13 12 2001

(24) 15 08 2002

(46) 15 08 2002, Бюл. № 8, 2002 р.

(72) Каратаєв Олег Миколайович, Лукашевич Нона Андрівна, Норейко Борис Вікторович, Зіброва Інна Іванівна

(73) Каратаєв Олег Миколайович

(57) Спосіб лікування хворих на інфільтративну форму туберкульозу легень, що включає пероральний прийом препаратів рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу та ізоніазиду в загальноприйнятій терапевтичній дозі, який відрізняється тим, що додатково призначають прийом препарату мумію-вгас по 0,2 г 1-2 рази на добу протягом 2-4 місяців

Винахід відноситься до медицини, конкретно до фтизіатрії, і може бути використаний для лікування хворих інфільтративною формою туберкульозу легень

Захворювання людей на туберкульоз і, зокрема на туберкульоз легень, відоме з глибокої давнини (Туберкулез органов дыхания Рук для врачей / Под ред. член - корр АМН СССР Хоменко А. Г. - М. Медицина, 1988 - С. 5-7). Захворювання виникає після враження організму специфічною інфекцією - туберкульозною мікобактерією, що уражає практично всі органи, але найчастіше - легень, причому 65 - 87% від усіх форм туберкульозу легень складає інфільтративна форма (там же, С. 26-27).

З 40-х років 20-го століття основним методом лікування туберкульозу легень стала хіміотерапія - застосування лікувальних препаратів, отриманих хімічним шляхом. Тоді були запропоновані для лікування туберкульозу тибон (тіосемикарбазон) і парааміносалицилова кислота (ПАСК). У 1943 році С. А. Ваксман виділив стрептоміцин, використання якого дозволило не тільки зупинити тяжкі форми туберкульозу, але і домогтися цілковитого видужання.

Відомий спосіб лікування хворих інфільтративною формою туберкульозу легень за допомогою стрептоміцину, ПАСК і тибону (Норейко Б. В. Хіміотерапія туберкульозу - Донецьк, 2001 - С. 22).

Однак, десятиліття успішного застосування цих препаратів привели до різкого зниження позитивних результатів лікування через розвиток резистентності (стійкості) туберкульозної мікобактерії до впливу зазначених препаратів. Тому недоліком хіміотерапії за відомим способом є її низька ефек-

тивність

Зазначений недолік частково усунуто у відомому способі лікування хворих інфільтративною формою туберкульозу легень, який обрано за прототип, бо він є найближчим до рішення, що заявляється (Норейко Б. В. Хіміотерапія туберкульозу - Донецьк, 2001 - С. 98-105, 111-115).

Відомий спосіб лікування хворих інфільтративною формою туберкульозу легень (прототип) відповідає рекомендаціям ВОЗ (там же, С. 113) і включає пероральний прийом препаратів рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу, ізоніазиду в загальноприйнятій терапевтичній дозі. Перевагою способу-прототипу в порівнянні з іншими відомими способами лікування хворих інфільтративною формою туберкульозу легень є вища ефективність лікування. Однак вона залишається недостатньою. Тому хіміотерапія за відомим способом відзначається тривалим терміном, який складає 10 - 12 місяців, а у випадку резистентності організму до антибіотика - навіть 18 місяців (там же, С. 118-119). Такий довготривалий курс лікування хіміпрепаратами супроводжується цілим рядом негативних побічних ефектів, таких як токсичні реакції, що вражають органи слуху, зору, печінку, нирки, несприятливо впливають на серцево-судинну систему і кишечник (Норейко Б. В. Хіміотерапія туберкульозу - Донецьк, 2001 - С. 60-68). Недоліками відомого способу за цих же причин є високі показники смертності хворих (1,85%) та вартості курсу лікування.

В основу винаходу поставлено задачу у способі лікування хворих інфільтративною формою туберкульозу легень шляхом доповнення хіміотерапевтичного комплексу новим лікарським препа-

(13) A  
(11) 48794  
(19) UA

ратом природного походження і зміни схеми терапії забезпечити нормалізацію активності  $\alpha$ -1-протеїнінгібітора ( $\alpha$ -1-ПІ), який інактивує фермент, стимулюючи процес руйнування легеневої тканини. При цьому значно підвищується ефективність лікування, і тому термін одужання скорочується в порівнянні з прототипом з 10 - 12 до 2 - 4 місяців. А, оскільки в 3 - 5 разів скорочується термін прийому фармпрепаратів, то значно зменшується токсична дія їх на організм. При реалізації способу лікування, що заявляється, знизилась витрата на лікування - у 3 - 4 рази, а також процент смертності хворих зменшився з 1,85% до 0,0%.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих інфільтративною формою туберкульозу легень, що включає пероральний прийом препаратів рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу та ізоніазиду в загальноприйнятій терапевтичній дозі, додатково призначають прийом препарату мумійо-вітас по 0,2г 1 - 2 рази на добу протягом 2 - 4 місяців.

Між сукупністю ознак винаходу і результатом, якого досягають, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Сучасні дослідження показали, що до складу природного мумійо входить комплекс компонентів органічної і неорганічної природи (гумінові речовини, смоли, амінокислоти, органічні кислоти, ефірні олії, вітаміни, фосфоліпіди, макро- і мікроелементи), сліди стероїдів та ін. Діючою основою природного мумійо є смоло-бальзамічний поліфенольний комплекс із високопринних трав. У природі мумійо накопичується сторіччями. За даними ізотопного дослідження середній вік вивчених зразків природного мумійо складає 860 років. Мумійо викорис-

товували для лікування різних запальних захворювань, переломів, бактеріальних і вірусних інфекцій, виразки шлунка, захворювань нервової системи і сечо-статевих органів (Барабой В.А., Ракша-Слюсарєва О.О. Мумійо-вітас - новий високоефективний та лікарський препарат / Медичний консультант - 1997 - № 2 - С. 14-16). Використання мумійо для лікування туберкульозу легень у теперішній час невідомо.

Мумійо в лікувальній практиці використовують у вигляді природних зразків різноманітного походження, що мають різний і нестабільний склад. Відсутність в лікувальній практиці апробованого фармакопейного препарату мумійо привела до зростання кількості його фальсифікатів. Розроблений в Україні препарат мумійо-вітас цілком позбавлений недоліків природних зразків мумійо: має стабільний склад і високу біологічну активність (Інструкція з медичного застосування препарату мумійо-вітас Затверджено МЗ України 25 червня 1999 р., реєстраційне посвідчення за № р 06 99/00794).

У Донецьком обласному туберкульозному диспансері спосіб, що заявляється, було апробовано на 107 хворих інфільтративною формою туберкульозу легень. При цьому пацієнтам призначали протягом 2 - 4 місяців пероральний прийом препаратів рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу, ізоніазиду в загальноприйнятій терапевтичній дозі та препарат мумійо-вітас - по 0,2г 1 - 2 рази на добу.

Порівняльна ефективність лікування хворих за способом, що заявляється, і способом-прототипом.

Таблиця

№ п/п	Показники	Спосіб, що заявляється	Спосіб-прототип
	Число хворих (чол.)	107	112
	Смертність (%)	0	1,85
	Терміни лікування (міс.)	2 - 4	10 - 12
	Розсмоктування інфільтратів і вогнищ (%)	100	65 - 70
	Закриття порожнин каверни (%)	100	82 - 85
	Термін абацилювання (міс.)	0,5	1,5 - 2
	Термін зникнення інтоксикаційного синдрому (тиж.)	2 - 3	6 - 8
	Число хворих, переведених на інвалідність (%)	10 - 12	60 - 70
	Вартість препаратів на курс лікування (грн.)	220 - 440	852 - 986

У групу порівняння з 112 чоловік були відібрані хворі також інфільтративною формою туберкульозу легень. Хворих із групи порівняння лікували відповідно до способу-прототипу. У таблиці приведено порівняльні дані про ефективність лікування цього захворювання відповідно до способу, що заявляється, та способу-прототипу. Аналіз результатів апробації способу, що заявляється, з використанням препарату мумійо-вітас як складової комплексної хіміотерапії показав різке поліпшення показників ефективності лікування хворих інфільтративною формою туберкульозу легень. При дослідженні численних фізіологічних параметрів цієї групи хворих, було одержано неочікуваний результат - нормалізацію активності  $\alpha$ -1-ПІ в крові.

Остаточні причини такої дії хіміотерапевтично-

го комплексу, застосовуваного за способом, що заявляється, невідомі, але можна припустити, що мумійо-вітас, маючи дуже складну якість та кількісну будову, викликає потенціювання протитуберкульозної дії препаратів комплексу, сприяючи активації репаративних процесів у легенях. Складний механізм відновлення тканин легень, очевидно, включає і нормалізацію активності ферменту  $\alpha$ -1-ПІ, який пригнічує продукування ферменту еластази, стимулюючи процес руйнування легеневої тканини. Відомо, що фермент  $\alpha$ -1-антитрипсин, названий  $\alpha$ -1-ПІ, відіграє істотну роль у фізіологічних і патологічних процесах в легенях. Він пригнічує (інактивує) фермент еластазу. Фермент еластаза є продуктом життєдіяльності туберкульозних мікробів в легенях. Цей фермент

стимулює процес переварювання еластичних елементів в альвеолярних перегородках легень і, тим самим, сприяє руйнуванню легеневої тканини, у результаті чого в легенях утворюється туберкульозний інфільтрат і надалі - каверна. Причому, інактивуюча дія  $\alpha$ -1-Ш відбувається в межах визначеної його активності, прийнятої за нормальні, фізіологічні величини. При активності вищій чи нижчій за норму  $\alpha$ -1-ПІ не в змозі запобігти переварюванню альвеолярних перегородок еластазою. Така взаємодія між  $\alpha$ -1-ПІ та еластазою послужила підставою вважати, що динаміка зміни активності  $\alpha$ -1-ПІ в крові хворого (антитрипсинова активність крові) може слугувати одним з критеріїв оцінки перебігу патологічного процесу в легенях при туберкульозі легень, у тому числі при його інфільтративній формі. Тому при реалізації способу, що заявляється, про динаміку процесу відновлення легеневої тканини при лікуванні інфільтративної форми туберкульозу легень судять по величині показників активності  $\alpha$ -1-ПІ.

Крім того, можна припустити, що складові мумію-втіас (гормони, вітаміни, мікроелементи, амінокислоти й ін.) підвищують імунітет організму хворого, що також сприяє прискоренню розсмоктування інфільтратів при туберкульозі легень.

Клінічні дослідження способу, що заявляється, показали, що забезпечує нормалізацію активності  $\alpha$ -1-ГО (а не чи зниження чи підвищення його рівня) введення в організм саме запропонованого лікувального комплексу (мумію-втіас, рифампіцин, піразинамід, етамбутол, ізоніазид) в ретельно підібраних дослідним шляхом дозах та режимах введення в організм. Це і дозволяє одержати високий терапевтичний ефект при реалізації способу лікування, що заявляється.

Хіміотерапію препаратами рифампіцином, піразинамідом, етамбутолом та ізоніазидом здійснюють у загальноприйнятих терапевтичних дозах (М.Д. Машковский. Лекарственные средства. Пособие для врачей - М. Медицина, 1993, ч. П - С 367, 379, 383, 384). Встановлена дослідним шляхом оптимальна лікувальна доза препарату мумію-втіас складає 0,2 г 1-2 рази на добу. При лікуванні цим препаратом у менших дозах лікувальний ефект не досягається, а збільшення дози понад заявлену - не є раціональним, оскільки ефективність лікування при цьому не змінюється. Завдяки введенню в лікувальний комплекс препарату мумію-втіас тривалість хіміотерапії за способом, що заявляється, скоротилася з 10 - 12 місяців до 2 - 4.

Препарат мумію-втіас випускає Межирічський вітамінний завод при участі НП "Вітас" (Кіровоградська обл., Україна), піразинамід - фірма КРКА (Словенія), ізоніазид - Луганський хімфармзавод (Україна), рифампіцин і етамбутол - Іпка Лабораторі Лімпед (Індія).

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

Після встановлення діагнозу інфільтративної форми туберкульозу легень хворому в залежності від тяжкості захворювання і маси тіла призначають перорально препарати рифампіцин - по 0,45 - 0,60 г 1 раз на добу, піразинамід - 1,5 - 2,0 г у 2 прийоми протягом доби, етамбутол - по 25 мг/кг маси тіла 1 раз на добу, ізоніазид - по 0,005 -

0,015 г/кг у 1 - 3 прийоми протягом доби. Усі препарати приймають після їжі, а мумію-втіас - по 0,2 г 1 - 2 рази на добу за 10 - 15 хвилин до їжі. Повний курс лікування складає 2 - 4 місяці. Контроль за результатами лікування від туберкульозу легень здійснюють за допомогою загальноприйнятих клінічних, лабораторних, рентгенологічних досліджень процесу в легенях, мікроскопічного вивчення і бактеріального посіву мокротиння. Аналіз антитрипсинової активності крові проводять шляхом перевірки рівня  $\alpha$ -1-ПІ в сироватці крові за відомим способом (Рейберман М.И. Полуполициственный метод определения общей антитрипсиической активности крови / Лабораторное дело - 1971 - № 1 - С 36-37).

Конкретні приклади виконання способу, що заявляється.

Приклад 1. Хворий Ч., 19 років, історія хвороби № 246, військовослужбовець. Скаржиться на підвищення температури до 38,2°C, задишку, кашель із гнійним мокротинням, підвищену пітливість, загальну слабкість. Хворіє 4 місяці, коли після безуспішного лікування в місцевому госпіталі був направлений в обласний туберкульозний диспансер. При рентгенологічному обстеженні встановлений діагноз: великий туберкульозний інфільтрат 6 сегмента верхньої долі правої легень, фаза розпаду й обсіменіння. Установлено дихальну недостатність 2 - 3 ступеня. При мікроскопії мокротиння виявлені мікобактерії туберкульозу в кількості 7-8 у полі зору. Бактеріальний посів мокротиння підтвердив ріст мікобактерій. Аналіз антитрипсинової активності крові показав, що рівень  $\alpha$ -1-ПІ дорівнює 2 мг/мл (у нормі 1,25  $\pm$  0,02 мг/мл за Рейберман М.И. Полуполициственный метод определения общей антитрипсиической активности крови / Лабораторное дело - 1971 - № 1 - С 36-37). Хворому Ч. (маса тіла - 70 кг) призначено лікування відповідно до способу, що заявляється, протягом 4 місяців пероральний прийом препаратів рифампіцину по 0,45 г 1 раз на добу, піразинамід - 1,0 г 2 рази на добу, етамбутолу - 1,75 г 1 раз на добу, ізоніазиду - 1,0 г на добу в 3 прийоми, мумію-втіас - 0,2 г 1 раз на добу. Через 2 тижні лікування зник синдром інтоксикації, хворий перестав виділяти з мокротинням мікобактерії. З закінченням першого місяця лікування покращилися сон і апетит, зникли скарги. Через 2 місяці лікування рентгенологічним методом встановлено помірне розсмоктування інфільтрату і зменшення вогнищ дисемінації, рівень  $\alpha$ -1-ПІ склав 1,50 мг/мл, а через 4 місяці - цілковите розсмоктування вогнищ дисемінації і закриття порожнин каверни, рівень  $\alpha$ -1-ПІ - 1,23 мг/мл. Функція зовнішнього подиху відповідає нижнім межах норми. Термін лікування склав 4 місяці, після чого хворого виписали з туберкульозного диспансеру в задовільному стані. Рентгенконтроль через рік після лікування показав відсутність легеневої патології. Приклад 2. Хвора М., 21 рік, студентка. Історія хвороби № 471. Звернулася в поліклініку за місцем проживання зі скаргами на підвищення температури ввечері до 37,1 - 37,2°C, задишку при фізичному навантаженні, кашель із гнійним мокротинням, загальну слабкість, ясну пітливість, швидку стомлюваність, утрату маси тіла до 10 кг за 6 місяців. Хворіє на хронічний бронхіт з дитинства. В

останні 7 місяців стала відзначати зазначені скарги. Проведене амбулаторне лікування не давало ефекту, тому хвору М. направили на діагностичне обстеження і лікування в обласний туберкульозний диспансер. На рентгенограмі легень виявлено інфільтративне туберкульозне ураження верхньої долі правої легенеї у фазі розпаду й обсіменіння. При мікроскопії мокротиння виявлено туберкульозні мікобактерії, що підтверджено також методом бактеріального посіву. Аналіз антитрипсинової активності крові показав, що рівень  $\alpha$ -1-ПІ в сироватці дорівнює 2,5 мг/мл. Хворий М. (маса тіла - 60 кг) призначено лікування відповідно до способу, що заявляється протягом 2 місяців пероральний прийом препаратів рифампіцину по 0,60 г 1 раз на добу, піразинамиду - 1,5 г 2 рази на добу, етамбутолу - по 1,5 г 1 раз на добу, ізоніазиду - по 0,3 г на добу в 3 прийоми, мумію-вітас - 0,2 г 2 рази на добу.

Рентгеноконтроль після двомісячного курсу лікування показав цілковите розсмоктування інфільтратів у вогнищах обсіменіння, закриття порожнин каверни. Абацилювання й інтоксикаційний синдром зникли наприкінці третього тижня лікування. Рівень  $\alpha$ -1-ПІ в сироватці крові нормалізувався до 1,27 мг/мл. При огляді після проведеного курсу лікування хвора М. скарги не пред'являла, зникли суб'єктивні й об'єктивні хворобливі зміни, набрала 14 кг маси тіла. Рентгеноконтроль через рік після лікування показав відсутність легеневої патології.

Приклад 3. Лікування відповідно до способу-прототипу.

Хвора Г., 20 років, медична сестра, історія хвороби № 1065, скаржиться на болі при диханні, підвищення температури тіла до 38°C, кашель, слабкість, посилену стомлюваність. Хворіє 3 місяці. Після проведеного за місцем проживання лікування поліпшення стану не настало, і хвору на-

правили в обласний туберкульозний диспансер. При рентгенологічному дослідженні встановлено діагноз: туберкульоз легень, інфільтративна форма. Виявлено інфільтрати 3-го сегмента зліва і 6-го сегмента справа у фазі розпаду й обсіменіння. У мокротинні виявлено мікобактерії, що підтверджено також методом бактеріального посіву. Аналіз антитрипсинової активності крові показав, що рівень  $\alpha$ -1-ПІ в сироватці дорівнює 2,6 мг/мл. Хворий Г. (маса тіла - 50 кг) призначено лікування відповідно до способу-прототипу: пероральний прийом рифампіцину по 0,45 г 1 раз на добу, ізоніазиду - 0,25 г 1 раз на добу, піразинамиду - 1,0 г 2 рази на добу, етамбутолу - 1,2 г 1 раз на добу. Лікування проводилося протягом 3 місяців. При рентгенівському дослідженні після проведеного лікування відзначалось незначне поліпшення. Було вирішено продовжити лікування ще на 3 місяці при збільшенні дози рифампіцину до 0,60 г 1 раз на добу та ізоніазиду - до 0,75 г на добу в 2 прийоми. Пероральний прийом піразинамиду і етамбутолу призначили в попередніх дозах. Повторний курс призвів до деякого поліпшення самопочуття і рентгенологічної картини: зменшилися площа інфільтратів і число вогнищ обсіменіння. Лікування за способом-прототипом було продовжено до 12 місяців. Мікобактерії зникли з мокротиння після 10 місяців лікування. Через 12 місяців у хворої Г. виявили токсичний гепатит медикаментозного генезу, у зв'язку з чим специфічну терапію було припинено. Рентгенологічним методом в легенях виявили вогнища часткового ущільнення. Тривалість лікування хворої Г. в обласному туберкульозному диспансері склала 12 місяців, після чого їй встановили 2-гу групу інвалідності. З туберкульозного диспансеру хвору направили на санаторне лікування.