



УКРАЇНА

(19) UA (11) 52191 (13) A

(51) 6 A61K31/00, A61P31/00, A61P31/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТУ

1

2

(21) 2002032005

(22) 12 03 2002

(24) 16 12 2002

(46) 16 12 2002, Бюл. №12, 2002р

(72) Мельник Василь Павлович, Панасюк Віктор
Олексійович, Клименко Мирослава Терентівна(73) ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ.
Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ, МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ УКРАЇНСЬКОЇ

Асоціації Народної Медицини

(57) Спосіб лікування туберкульозного менінгоенцефаліту шляхом введення фармакополичних засобів антимікобактеріальної дії, який відрізняється тим, що додатково застосовують етамбутол у ректальних супозиторіях, при цьому кожний фармакологічний засіб антимікобактеріальної дії вводять у добовій дозі одноразово рівномірно протягом доби

Винахід належить до медицини, зокрема - фізіатрії, і може бути використаний при лікуванні хворих на туберкульоз оболонки мозку і центральної нервової системи

В Україні за даними офіційних річних звітів з 1990р по 2000р кожен другий хворий на туберкульозний менінгоенцефаліт, в тому числі і діти, вмирає. Тому актуальним є питання підвищення ефективності лікування цієї недуги

Відомий спосіб лікування туберкульозного менінгоенцефаліту шляхом введення дорослому хворому основних 4-х протитуберкульозних препаратів: ізоніазид в добовій дозі 0,6г на один прийом, бенеміцин 0,6г на один прийом (натще, вранці), стрептоміцин 1,0г внутрішньом'язево один раз на добу, етіонамід (протіонамід) 0,5-0,75 г в 2-3 прийоми на добу або етамбутол 1,2 г один раз на добу в гострий період захворювання (І етап) (див. Р.И. Кенс и соавт. "Диагностика и лечение туберкулезного менингоэнцефалита у взрослых" Методические рекомендации Львов - 1982 - С 18)

Недоліком зазначеного способу лікування туберкульозного менінгоенцефаліту є наступне

пероральний метод використання 3-х (ізоніазиду, бенеміцину, етіонаміду чи протіонаміду або етамбутолу) із призначених 4-х протитуберкульозних препаратів, що призводить до неможливості їх застосування в гострий період захворювання, зокрема блювоти, оглушення, сопорозного і коматозного стану,

застосування вранці, зокрема впродовж двох годин, в добовій дозі 3-х (ізоніазиду, бенеміцину, стрептоміцину) або 4-х (ізоніазиду, бенеміцину, стрептоміцину і етамбутолу) препаратів, що не

дозволяє утримувати високу концентрацію препаратів у крові впродовж доби,

використання етіонаміду (протіонаміду) в дозі 0,5 - 0,75г в 2 - 3 прийоми на добу, що не забезпечує високої концентрації цього препарату в крові,

відсутність вказівок на дозування препаратів в залежності від маси тіла дорослого хворого,

піразинамід авторами способу віднесений до резервних і може призначатися на II етапі лікування замість одного із основних препаратів

Відомий також спосіб лікування хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт шляхом застосування в гострий період недуги щоденно 4-х протитуберкульозних препаратів: ізоніазид і рифампіцин перорально, внутрішньовенно, стрептоміцин внутрішньом'язево і піразинамід перорально в максимальних дозах в поєднанні з кортикостероїдами (преднізолоном 30мг/добу) (див. "Туберкулез позалегенової локалізації / за ред. Ю.І. Феценка, І.Г. Ільницького - Київ Логос 1998 - С 215)

Найголовнішими складовими чинниками обмеженості застосування та незадовільних результатів вказаного способу лікування вважаються

затруднення або неможливість використання рифампіцину (бенеміцину) в капсулах, піразинаміду у формі таблеток для перорального вживання у хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт в гострий період хвороби, який проявляється нудотою, блювотою, оглушенням, сопором, комою,

наявність супутньої патології органів травлення,

невдосконалий режим хіміотерапії, який не забезпечує рівномірного розподілу впродовж доби

(13) A

(11) 52191

(19) UA

прийому препаратів, відсутність вказівок на дозування препарату в залежності від маси тіла дорослого хворого, що не дозволяє підтримувати стабільно високу їх терапевтичну концентрацію з чотирма піками,

резистентність мікобактерій туберкульозу до ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину зужує вибір групи антимікобактеріальних препаратів, що утруднює виздоровлення хворих на туберкульозний менингоенцефаліт

В основу винаходу поставлено завдання удосконалити спосіб лікування туберкульозного менингоенцефаліту, в якому шляхом додаткового застосування етамбутолу у формі ректальних супозиторій в комбінованій хімотерапії і введення кожного фармакологічного засобу антимікобактеріальної дії в добовій дозі одноразово рівномірно вранці, вдень і ввечері, що дозволяє створити впродовж доби стабільно високу їх терапевтичну концентрацію, досягається підвищення частоти зникнення клінічних проявів туберкульозного менингоенцефаліту і частоти санації ліквора та скорочення термінів їх настання, що в цілому призводить до підвищення ефективності лікування хворих на цю недугу

Поставлене завдання вирішується тим, що у спосіб лікування туберкульозного менингоенцефаліту шляхом введення фармакологічних засобів антимікобактеріальної дії, згідно з винаходом, додатково застосовують етамбутол у ректальних супозиторіях, при цьому кожний фармакологічний засіб антимікобактеріальної дії вводять у добовій дозі одноразово рівномірно протягом доби

Етамбутол в супозиторіях перевірявся на антимікобактеріальну активність. Досліди проводили на живильному середовищі Проскауера-Бека з додаванням 10% нормальної конячої сироватки. Тест штамом служив лабораторний штам мікобактерій туберкульозу (МБТ) H₃₇Rv, вирощений на вказаному середовищі у вигляді плівки. Паралельним контрольним дослідженням визначали антимікобактеріальну активність етамбутолу в таблетках. Для обох форм етамбутолу мінімальна інгібуюча концентрація (МІК - та найменша концентрація препарату, яка повністю затримує ріст МБТ на живильному середовищі) виявилася однаковою - 5мкг/мл

Була також досліджена мікобактеріостатична активність крові (МБСАК) у хворих (основна група) після введення тест-дози 0,4г етамбутолу в ректальній свічці та у хворих (контрольна група) після перорального вживання тест-дози 0,4г етамбутолу в таблетках. МБСАК через 2 - 6 годин після застосування етамбутолу у хворих основної і контрольної груп була також однаковою і становила від 1 до 164

Для того, щоб мати правильну уяву про вираженість і тривалість антимікобактеріальної дії протитуберкульозних препаратів при додатковому застосуванні етамбутолу в ректальних супозиторіях була вивчена МБСАК при запропонованому способі лікування

МБСАК була досліджена у 32 хворих на туберкульозний менингоенцефаліт (з них 16 віднесені до основної і решта 16 — до контрольної групи), які одержували відповідне антимікобактеріальне ліку-

вання. У кожного хворого кров на мікобактеріостатичну активність досліджувалася кілька разів - переважно 4 рази - протягом доби. Результати дослідження МБСАК дали можливість судити про сумарну МБСАК - за рахунок застосування 4 - 5-ти протитуберкульозних препаратів

Величини МБСАК у хворих основної і контрольної груп були впродовж доби різними. Так, рівень МБСАК був високим (затримка росту МБТ при розведеннях 1:32 - 1:256) у 14 (88,0 ± 8,0)% хворих основної групи і у 7 (43,0 ± 13,0)% - контрольної групи, різниця між зазначеними величинами достовірна (P < 0,05)

Це свідчить про наявність в органах і тканинах організму абсолютної більшості хворих основної групи дуже високого рівня концентрації протитуберкульозних препаратів, який дозволяє забезпечити виражений бактеріостатичний і певний бактерицидний ефект. Ні у одного хворого основної групи рівень МБСАК не був низьким (затримка росту МБТ при розведеннях 1:2 та 1:4). Середній рівень величини МБСАК (затримка росту МБТ при розведеннях 1:8 та 1:16) виявилася лише у 2 (12,0 ± 8,0)% хворих основної групи. Щодо контрольної групи, то середній рівень МБСАК спостерігався достовірно частіше, виявляючись у 7 (43,0 ± 13,0)% хворих (P < 0,05)

Отже застосування етамбутолу у формі ректальних супозиторій в добовій дозі та введення кожного фармакологічного засобу антимікобактеріальної дії в добовій дозі одноразово рівномірно вранці, вдень і ввечері, що дозволяє створити впродовж доби стабільно високу їх терапевтичну концентрацію, досягається підвищення частоти зникнення клінічних проявів туберкульозного менингоенцефаліту і частоти санації ліквора та скорочення термінів їх настання, що в цілому призводить до підвищення ефективності лікування хворих на цю недугу

Спосіб здійснюють наступним чином

Хворим на туберкульозний менингоенцефаліт в гострий період захворювання з моменту його виявлення і поступлення в стаціонар призначають чотири або п'ять протитуберкульозних препаратів, в першу чергу з високою і помірною антимікобактеріальною активністю, до яких зберігається чутливість мікобактерій туберкульозу і які не викликають ускладнення при проведенні комбінованої терапії. При цьому додатково включають етамбутол в дозі 25мг/кг у лікарській формі свічок для ректального введення, в поєднанні з ізоніазидом - 5 - 10мг/кг, рифампіцином - 10 - 15мг/кг або рифогапом - 10 - 20мг/кг парентерально та стрептоміцином - 15мг/кг внутрішньом'язево, при цьому кожний препарат вводять у добовій дозі за один прийом рівномірно протягом доби (вранці, вдень, ввечері)

Наводимо конкретні приклади застосування способу

Приклад 1. Хворий К., 36 років, з масою тіла 59кг, знаходився на лікуванні в Київській міській туберкульозній лікарні №1 (КМТЛ №1) з приводу туберкульозного менингоенцефаліту. В перші 3 тижні лікування застосовувалася така комбінована хімотерапія: 2 рази на добу перорально рифампіцин 300мг в капсулах (08:30 і 13:30) і ізоніазид 0,3г в таблетках (09:30 і 14:30), стрептоміцин 1г внут-

рішньом'язево (11 30) і піразинамід 0,5г в таблетках досередини після прийому їжі тричі на день (10 00, 15 00, 20 00). Преднізолонотерапія впродовж перших 6-ти тижнів. Сумарна МБСАК, яка вивчалася на МБТ штаму H₃₇Rv, свідчить, що вона перебувала на високих і середніх рівнях (1 16 - 1 256) в денні години та на низьких і середніх рівнях (1 4 - 1 8) - в нічний період доби без помітних пікових підвищень.

На 4-му тижні лікування через появу неусувної побічної дії у вигляді дискомфорту шлунково-кишкового тракту на піразинамід, останній був замінений на етамбутол, який вводився по 400мг в таблетках перорально тричі на день (вранці, вдень, ввечері).

Інтоксикаційний, оболонковий і енцефалтичний синдроми зникли на 11 - 13 тижнях, а в лікворі виявлялись патологічні зміни і на 13-му тижні проведення комбінованої хіміотерапії.

Приклад 2. Хворий С., 38 років, з масою тіла 62кг, перебував у терапевтичному відділенні КМТЛ №1 з діагнозом - менингоенцефаліт туберкульозної етіології, з приводу якого він отримував 4 препарати: рифампіцин 600мг внутрішньовенно крапельно на фізіологічному розчині натрію хлориду вранці (08 00), ізоніазид 10% розчин 5мл внутрішньовенно (12 30), 1г стрептоміцину внутрішньом'язево (18 00) і 1,6г етамбутолу в ректальних супозиторіях (23 00). Сумарна МБСАК протягом доби перебувала переважно на високих рівнях (1 32 - 1 256) і лише 2 - 3 години - в межах 1 16 - 1 32. Крім того проводилась преднізолонотерапія впродовж пер-

ших 6 тижнів.

Клінічні синдроми (інтоксикаційний, оболонковий, ураження черепних нервів і енцефалтичний) зникли на 8 - 11 тижні і наступила санація ліквора на 13 тижні проведення комбінованої хіміотерапії.

Запропонований спосіб лікування проведений у 16 хворих на туберкульозний менингоенцефаліт, із них 9 - з першим, 5 - з другим і 2 - з третім ступенем важкості недуги (основна клінічна група). Контрольну клінічну групу складали також 16 хворих з аналогічною формою патологічного процесу, які лікувалися за способом-прототипом. Зазначені основна і контрольна клінічні групи хворих не тільки за клінічною формою туберкульозу оболонок і речовини мозку, а й за віково-статевим складом і супутньою патологією органів травлення ідентичні між собою, що дозволяє коректно порівнювати особові їх цифрові показники.

Порівняльні результати лікування хворих основної і контрольної клінічних груп протягом 12 - 13 тижнів наведені в таблиці.

Як видно з таблиці, через 12 - 13 тижнів зникнення проявів інтоксикаційного і менингеального синдромів констатовано відповідно у 12 (75,0 ± 11,0)% і 10 (62,0 ± 12,0)% хворих основної клінічної групи і у 7 (43,0 ± 13,0)% і 5 (31,0 ± 12,0)% - контрольної клінічної групи. Різниця між показниками основної клінічної групи та показниками контрольної клінічної групи достовірна (P < 0,05). Аналогічна закономірність спостерігається і щодо частоти зникнення проявів енцефалтичного синдрому і санації ліквора.

Таблиця 1

Порівняльні дані частоти зникнення клінічних проявів туберкульозного менингоенцефаліту і нормалізації ліквора на тлі запропонованого способу (основна клінічна група хворих) з відомим способом (прототипом - контрольна клінічна група) лікування через 12 - 13 тижнів.

Клінічні і лабораторні показники	Клінічні групи хворих			
	основна (n = 16)		контрольна (n = 16)	
	абс	%	абс	%
Інтоксикаційний синдром	12	75,0 ± 11,0*	7	43,0 ± 13,0
Менингеальний синдром	10	62,0 ± 12,0*	5	31,0 ± 12,0
Синдром ураження черепних нервів	12	75,0 ± 11,0	9	56,0 ± 13,0
Енцефалтичний синдром	10	62,0 ± 12,0*	5	31,0 ± 12,0
Ліквородинамічний синдром	10	62,0 ± 12,0*	5	31,0 ± 12,0

Примітка * - різниця між аналогічним показником у хворих контрольної клінічної групи достовірна (P < 0,05).

Таким чином, співставлення результатів заявленого способу з даними контрольної клінічної групи хворих і величинами МБСАК дозволяє зробити такі висновки:

застосування етамбутолу в формі свічок для ректального введення в поєднанні з ізоніазидом, рифампіцином (рифогалом) і стрептоміцином, що вводяться парентерально в добовій оптимальній дозі одноразово рівномірно вранці, вдень і ввечері дозволяє створити впродовж доби стабільно високу концентрацію застосованих протитуберкульозних препаратів, за рахунок чого підвищується частота зникнення клінічних проявів туберкульозного менингоенцефаліту на (31,0 - 32,0 ± 12,0)% і частота санації ліквора на (31,0 ± 12,0)% та скорочують-

ся терміни їх настання в середньому на три тижні порівняно з способом-прототипом.

запропонований спосіб значно удосконалює режим комбінованої хіміотерапії хворих на туберкульозний менингоенцефаліт за рахунок дозування препарату в залежності від маси тіла та введення кожного фармакологічного засобу антимікобактеріальної дії в добовій дозі одноразово рівномірно вранці, вдень і ввечері.

встановлення достатньої мікобактеріостатичної активності крові після одноразового ректального введення етамбутолу в дозі 25мг/кг маси тіла дозволяє його форму в свічках включати в режим лікування хворих на туберкульоз.

розширюються можливості застосування ета-

мбуголу у формі свічок для ректального введення в гострий період хвороби, при супутній патології кишково-шлункового тракту, при резистентності МБТ до одного із протитуберкульозних препаратів

Таким чином, запропонований спосіб може бути рекомендований для застосування в закладах практичної охорони здоров'я фтизіатричного профілю

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71