



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76555** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 31/4409**  
**A61K 31/4965**  
**A61P 31/06 (2006.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ХІМІОПРОФІЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ

1

2

(21) 20040705320

(22) 05.07.2004

(24) 15.08.2006

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Черенько Світлана Олександрівна, Александріна Тетяна Андріївна

(73) ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г.ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(56) UA 21720 A, A61P31/06, 20.01.1998

Perriens J.H., St. Louis M.E., Mukadi Y.B. et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months // N. Engl J. Med. - 1995. - V.332. - P.779-784

World Health Organization. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV // Weekly Epidemiological Record. - 1999. - V.74. - P.385-398

World Health Organization. Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis // Weekly Epidemiological Record. - 1995. - V.70. - P.229-236

(57) Спосіб хіміопрофілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб з гіперергічною реакцією Манту, виражем туберкулінових проб або з числом імуннокомпетентних клітин CD4 нижче 200 клітин, який полягає у застосуванні щоденно комбінації ізоніазиду та піразинаміду у середніх добових дозах протягом 3-х місяців.

Винахід відноситься до медицини, а саме до фтизіатрії і може бути застосований для хіміопрофілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб.

В галузі фтизіатрії розробка методів хіміопрофілактики туберкульозу серед контингентів ризику по захворюванню на туберкульоз є надзвичайно актуальною через неухильне зростання захворюваності на туберкульоз. Ця проблема особливо гостро стосується осіб, у яких визначають імуннодепресію будь-якого генезу, у тому числі як наслідок ВІЛ-інфекції.

За останні роки відмічається неухильне зростання захворюваності на туберкульоз серед ВІЛ-інфікованих осіб, який є основною причиною смерті цих пацієнтів. Середня тривалість життя хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією не перевищує 3 років [див. Фролова О.П. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди больных ВИЧ-инфекцией в России и система мер его профилактики. / Пробл. туб. - 2001. - №5. - С.31-34]. Туберкульоз у таких хворих відзначається схильністю до прогресування, ускладнюється медикаментозною резистентністю, тому його профілактика є надзвичайно важливим завданням [див. Вовк А.Д., Антонян С.Н., Поддубный А.Ф. Туберкулёз лёгких у бо-

льных ВИЧ-инфекцией //Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы. - 1997. - Т.1, №1. - С.139-140].

У ВІЛ-інфікованих осіб лікування туберкульозу значно утруднене через те, що більшість з них пожиттєво приймає антиретровірусне лікування, яке мало сумісне з протитуберкульозною хіміотерапією [див. Jones J.L., Hanson D.L., Dworkin M.S. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral treatment // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2000. - V.4, №11. - P.1026-1031].

В зв'язку з тим, що туберкульоз є загрозою для життя ВІЛ-інфікованих осіб і з труднощами проведення протитуберкульозного лікування, профілактика цього захворювання у даного контингенту пацієнтів набуває великого значення.

Питання профілактики туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих осіб розглядаються понад 10 років і на сьогодні існують нормативні документи по її здійсненню. Відомий спосіб хіміопрофілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб шляхом вакцинації та хіміопрофілактики із залученням протитуберкульозного препарату ізоніазиду [див. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement on

(13) **C2**

(11) **76555**

(19) **UA**

BCG revaccination for the prevention of tuberculosis // *Weekly Epidemiological Record* - 1995. - V.70. - P.229-236. 51. World Health Organization. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV // *Weekly Epidemiological Record*. - 1999. - V.74. - P.385-398]. Вакцинацію проводять один раз тільки у осіб із неушкодженою імунною системою, які складають не більше 30% серед популяції ВІЛ-інфікованих (початкова стадія ВІЛ-інфікованості). Хіміопрофілактика туберкульозу із застосуванням ізоніазиду триває щоденно протягом 12 місяців у решті ВІЛ-інфікованих осіб.

Недоліками такої схеми хіміопрофілактики є те, що вона не дозволяє захистити всіх пацієнтів від захворювання на туберкульоз, майже 30% серед них хворіють [див. The impact of human immunodeficiency virus on response to treatment and recurrence rate in patients treated for tuberculosis: two year follow-up of a cohort in Lusaka, Zambia // A.M. Elliott, B. Halwiindi, R.J. Hayes et al. // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* - 1995. - V.98. - P.9 - 21. Merson M.H., Dayton J.M., O'Reilly K. Effectiveness of HIV prevention interventions in developing countries // *AIDS*. - 2000. - V.14, supp. 1 2. - P.68-84]. Крім того, тривале застосування ізоніазиду у пацієнтів, більшість з яких отримує антиретровірусну терапію, призводить до високої частоти небажаних побічних ефектів - майже у 25% хворих виникають різні ускладнення, пов'язані з прийомом ізоніазиду [див. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months / J.H. Perriens, M.E. St. Louis, Y.B. Mukadi et al. // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - V.332. - P.779-784]. Тому підвищення ефективності хіміопрофілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб є дуже актуальною проблемою.

Як прототип використовується спосіб хіміопрофілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб незалежно від чутливості до туберкуліну, який передбачає щоденне застосування протитуберкульозного препарату ізоніазиду у середній добовій дозі протягом 12 місяців [див. World Health Organization. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV // *Weekly Epidemiological Record*. - 1999. - V.74. - P.385-398].

До недоліків способу слід віднести невисоку ефективність:

- кількість захворілих на туберкульоз досягає 30% серед ВІЛ-інфікованих осіб;

- у 25% з них виникають побічні реакції від тривалого застосування ізоніазиду, особливо у тих, хто пожиттєво лікується антиретровірусними препаратами, що призводить до його відміни [див. Jones J.L., Hanson D.L., Dworkin M.S. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral treatment // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2000. - V.4, №11. - P.1026-1031]; висока частота побічних реакцій також є причиною передчасної відміни хіміопрофілактики туберкульозу і призводить до перерви в антиретровірусній терапії, що є причиною поширення резистентності до цих препаратів;

- тривале (протягом 12 місяців) застосування ізоніазиду суттєво знижує комплаєнтність пацієнтів до курсу терапії (велика кількість пацієнтів - до 70% самовільно припиняє хіміопрофілактику) [див.

Merson M.H., Dayton J.M., O'Reilly K. Effectiveness of HIV prevention interventions in developing countries // *AIDS*. - 2000. - V.14, supp. 12. - P.68-84];

- невисока ефективність хіміопрофілактики пов'язана також з тим, що застосовують один протитуберкульозний препарат ізоніазид, до якого серед популяції хворих на туберкульоз висока частота медикаментозної резистентності збудника туберкульозу [див. Global trends in resistance to anti-tuberculosis drugs/ M.A.Espinal, A. Laszlo, L. Simonsen et al. // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - V.344. - P.1294-1303].

В основу винаходу поставлене завдання удосконалити спосіб хіміопрофілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб, в якому шляхом додаткового призначення протитуберкульозного препарату піразинамід у ВІЛ-інфікованих особам з гіперергічною реакцією Манту, віражем туберкулінових проб або зниженим числом імунокомпетентних клітин CD4 (нижче 200 клітин), досягається скорочення терміну хіміопрофілактики до 3-х місяців, покращання її переносимості, підвищення комплаєнтності пацієнтів до курсу хіміотерапії, а також зниження чутливості до туберкуліну, в результаті чого підвищується ефективність хіміопрофілактики туберкульозу у даній категорії хворих, що сприяє зменшенню захворюваності на туберкульоз серед ВІЛ-інфікованих осіб.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі хіміопрофілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб, який полягає у щоденному застосуванні ізоніазиду у середній добовій дозі, згідно з винаходом, додатково щоденно призначають піразинамід у середній добовій дозі протягом 3-х місяців ВІЛ-інфікованим особам з гіперергічною реакцією Манту, віражем туберкулінових проб або зниженим числом імунокомпетентних клітин CD4 (нижче 200 клітин).

Спосіб здійснюють таким чином.

Для хіміопрофілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб у разі гіперергічної реакції Манту, віражу туберкулінових проб або зниження числа імунокомпетентних клітин CD4 (нижче 200 клітин) застосовують ізоніазид та додатково піразинамід у середніх добових дозах за один прийом щоденно протягом 3 місяців. Після чого лікування відмінюють.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом).

Хвора С, ідентифікаційний №1237, 27 років, була консультована фтизіатром в Одеському центрі боротьби із СНІДом. Діагноз: ВІЛ-інфекція. Гіперергічна реакція Манту. Призначений курс хіміопрофілактики ізоніазидом 0,3г щоденно протягом 12 місяців. Через рік у хворої підвищилась температура тіла до 39°, яка не знижувалась від застосування антибіотиків широкого спектра дії протягом 2-х місяців. Хвора направлена на обстеження у відділення СНІДу Інституту інфекційних хвороб. При рентгеномографічному обстеженні були виявлені збільшені внутрішньогрудні лімфатичні вузли. Пацієнтка консультована фтизіатром. Встановлений діагноз: Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. З анамнезу стало відомо, що пацієнтка самовільно припинила прийом

ізоніазиду під час призначеного курсу хіміопрофілактики через 4 місяці

Приклад 2 (за способом-прототипом).

Хворий О., ідентифікаційний №17344, 31 року, консультований фтизіатром у Київському центрі боротьби із СНІДом. Діагноз: ВІЛ-інфекція. Віраж туберкульозної проби. Призначена хіміопрофілактика ізоніазидом у дозі 0,3г протягом 12 місяців. Через 8 місяців у хворого виникла гепатотоксична реакція, яка вимагала скасування терапії ізоніазидом. Через 4 місяці у пацієнта підвищилась температура тіла до 39°, з'явився сильний кашель з харкотинням. При рентгенобстеженні виявлені вогнища дисемінації в обох легенях та каверна у верхній долі правої легені середніх розмірів. При дослідженні харкотиння виявлені мікобактерії туберкульозу (у кожному аналізі харкотиння методом мікроскопії і посіву). Мікобактерії туберкульозу були резистентні до ізоніазиду, рифампіцину і стрептоміцину. З анамнезу відомо, що хворий дотримувався прийому ізоніазиду протягом курсу хіміопрофілактики.

Приклад 3 (за способом, що заявляється).

Пацієнтка О., ідентифікаційний №21762, 18 років, була консультована фтизіатром у Київському центрі боротьби із СНІДом. Діагноз: ВІЛ-інфекція. Гіперергічна реакція Манту. Призначений курс хіміопрофілактики: ізоніазид 0,3г + піразинамід 2,0г протягом 3 місяців. Побічних реакцій на призначену терапію не було. Через 1,5 року після туберкулінодіагностики пацієнтка повторно консультована фтизіатром. Діагноз.: ВІЛ-інфекція. Нор-

мальна чутливість до туберкуліну. Пацієнтка здорова.

Приклад 4 (за способом, що заявляється).

Хворий П., ідентифікаційний №3146, 29 років, консультований фтизіатром у відділенні СНІДу Інституту інфекційних захворювань 25.02.03. Діагноз: ВІЛ-інфекція. Віраж туберкульозної проби. Призначений курс хіміопрофілактики туберкульозу: ізоніазид 0,3г + піразинамід 2,0г паралельно з антиретровірусним лікуванням. Через 3 місяці хворий закінчив курс хіміопрофілактики туберкульозу. Переносимість протитуберкульозної хіміопрофілактики і антиретровірусного лікування була задовільною. Через рік повторна проба Манту - нормальна реакція на туберкулін. Кількість імунокомпетентних клітин CD4 підвищилась із 140 до 210 клітин.

Запропонований спосіб хіміопрофілактики туберкульозу був застосований у 50 ВІЛ-інфікованих осіб (основна група). Контролем ефективності запропонованого способу були 68 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у яких проводили хіміопрофілактику за способом-прототипом (контрольна група).

При застосуванні способу, що заявляється, отриманий позитивний ефект у 100% хворих - захворювання на туберкульоз не було в жодному випадку, тоді як серед ВІЛ-інфікованих, у яких хіміопрофілактику проводили ізоніазидом, було 6 (8,8%) випадків туберкульозу, що вірогідно відрізнялось,  $p < 0,05$ . Результати хіміопрофілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб наведеш у таблиці.

Таблиця

Показники ефективності хіміопрофілактики  
у ВІЛ-інфікованих осіб через 1-2 після її завершення

Показники	Кількість хворих			
	основна група n=50		контрольна група n=68, з них 27 закінчили курс	
	абс. кількість	%	абс. кількість	%
Кількість пацієнтів, які захворіли на туберкульоз	0		6	8,8*
Зниження чутливості до туберкуліну	38	76	22	32*
Самовільне припинення курсу хіміопрофілактики	14	28	41	60*
Кількість побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів	15	30	12	44,4*

Примітка. \* Значення показника між групами вірогідно відрізняється ( $p < 0,05$ ).

Як свідчать дані таблиці, в результаті застосування режиму хіміопрофілактики, який передбачає додаткове призначення піразинаміду протягом 3 місяців, ефективність її значно вище, ніж при застосуванні способу прототипу, в якому використовують тільки ізоніазид протягом 12 місяців. Ефективність хіміопрофілактики була вищою за всіма показниками - кількістю пацієнтів, захворівших на туберкульоз (в основній групі не захворіло жодного пацієнта, тоді як в контрольній - 8,8%); зниженням чутливості до туберкуліну (в основній групі у 76%, в контрольній - 32%), кількістю пацієнтів, які самовільно припинили хіміопрофілактику (28% в основній групі і 60% - в контрольній); покращанням переносимості хіміопрофілактики (частота побічних

реакцій від протитуберкульозних препаратів вірогідно в групах не відрізнялась (в основній групі побічні реакції були у 30% хворих, в контрольній - у 44,4%).

Як свідчать дані таблиці визначений емпірично термін хіміопрофілактики 3 місяці виявився достатнім для отримання позитивного ефекту.

Високий ефект хіміопрофілактики із залученням ізоніазиду і піразинаміду пояснюється додатковою дією піразинаміду, а також дотриманням курсу хіміопрофілактики хворими за рахунок значного скорочення його терміну (на 9 місяців). Крім того, більш високий ефект хіміопрофілактики обумовлений кращим сприянням лікуванню з боку пацієнтів за рахунок того, що вона призначалась

не всім ВІЛ-інфікованим особам, а тільки пацієнтам з підвищеною чутливістю до туберкуліну або зниженням кількості імунокомпетентних клітин CD4 нижче контрольного рівня. Такі пацієнти більш відповідально ставляться до призначеного курсу хіміопрофілактики, тому що усвідомлюють загрозу захворіти на туберкульоз.

На відміну від способу-прототипу запропонований спосіб дозволяє:

- досягти скорочення терміну хіміопрофілактики у 3 рази, (на 9 місяців);

- досягти зниження чутливості до туберкуліну на 44%, що свідчить про більш ефективне лікування туберкульозної інфекції в організмі ВІЛ-

інфікованої особи;

- досягти підвищення комплаєнтності пацієнтів до курсу терапії (зменшити на 32% кількість пацієнтів, які самовільно припиняють курс хіміопрофілактики);

- покращити переносимість хіміопрофілактики на 14,4%;

- підвищити ефективність хіміопрофілактики за кількістю захворівших на туберкульоз серед ВІЛ-інфікованих осіб.

Таким чином, спосіб, що заявляється може знайти широке застосування в закладах практичної охорони здоров'я фтизіатричного профілю.