



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76005 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

1

2

(21) 20040705321

(22) 05.07.2004

(24) 15.06.2006

(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.

(72) Петренко Віктор Михайлович, Черенько Світлана Олександрівна, Циганкова Людмила Михайлівна, Іванкова Олена Віталіївна, Погребна Марина Віталіївна

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

(56) Современные лекарственные препараты. - Авторы составители С.А.Крыжановский, М.Б.Вититнова. -М.: "РИПОЛ КЛАССИК", 2000. - С.320-321.

Черенько С.О. Переносимість хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень з мультирезистентними мікобактеріями туберкульозу // Укр. пульмонол. журн. -2001. -№1. -С.26-28.

Петренко В.М., Черенько С.О., Пристайко Я.О., Циганкова Л.М., Шестакова Н.Г. Ефективність терапевтичного і хірургічного лікування хворих на туберкульоз легень з полірезистентними міко-

бактеріями // Укр. пульмонол. журн. -1999. -№4. - С.11-14.

WHO/IUATLD: Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world 1999-2002. -Geneva, 2004. - С. 54-58, 78-81.

UA 58213 A, 15.07.2003.

Suzuki K, Tsuyuguchi K, Matsumoto H, Niimi A, Tanaka E, Amitani R. Effect of proton pump inhibitor alone or in combination with clarithromycin on mycobacterial growth in human alveolar macrophages. FEMS Microbiol Lett. 2000 Jan 1;182(1):69-72.

(57) Спосіб лікування хворих на хронічний туберкульоз легень, який полягає у тому, що при курсі лікування 12 місяців, перші 6 місяців хворому щоденно призначають такі протитуберкульозні препарати? як етамбутол, піразинамід, ципрофлоксацин, канаміцин, етіонамід у середньодобових дозах, причому перші 2 місяці додатково у середньодобових дозах призначають кларитроміцин та омепразол, останні 6 місяців курсу лікування хворому щоденно призначають етамбутол, піразинамід, ципрофлоксацин у середньодобових дозах.

Винахід відноситься до медицини, а саме до фтизіатрії і може бути застосований для лікування хворих на хронічний туберкульоз легень.

На сьогодні розробка способів лікування хронічного туберкульозу легень є дуже актуальною, тому що кількість хворих на хронічний туберкульоз невпинно зростає, що значно поширює вогнище небезпечної інфекції [див. Петренко В.М. Достижения и проблемы химиотерапии туберкулеза легких в Украине // Укр. хіміотер. журн. - 1999. - №4. -С.22-25]. Результати їх терапії надзвичайно низькі - припинення бактеріовиділення досягають у 10-30% хворих, а загоєння каверн у 0-10% [див. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно устойчивые МБТ / В.С.Коровкин, Л.В.Бондалевич, Т.М.Лесковец, И.Л.Бирик / Мате-

риалы научных трудов VI съезд фтизиатров Белоруссии. 10-11 сентября 1998р. - Минск, 1998. - С.272-278]. Середня тривалість життя хворих на хронічні форми не перевищує 5 років [див. Ефективність терапевтичного і хірургічного лікування хворих на туберкульоз легень з полірезистентними мікобактеріями / В.М.Петренко, С.О.Черенько, Я.О.Пристайко, Л.М.Циганкова, Н.Г.Шестакова / Укр. пульмонол. журн. -1999. -№4. - С.11-14].

У хворих на хронічний туберкульоз легень переносимість хіміотерапії набагато гірша, ніж у інших категорій хворих на туберкульоз, небажані побічні реакції виникають у середньому у 40-70% хворих, що пов'язано з тим що у режимах хіміотерапії застосовують токсичні протитуберкульозні препарати 2-го ряду [див. Черенько С.О. Переносимість хіміотерапії у хворих на туберкульоз ле-

(13) C2

(11) 76005

(19) UA

гень з мультирезистентними мікобактеріями туберкульозу // Укр. пульмонол. журн. -2001. -№1. -С.26-28].

У зв'язку із зростанням числа хворих на хронічний туберкульоз легень організація оптимального лікування та спостереження за хворими набуває великого значення. Питання лікування хворих на хронічний туберкульоз розглядаються понад 10 років, але на сьогодні не існує нормативних документів по їх лікуванню.

Відомий спосіб лікування хворих на хронічний туберкульоз легень, який полягає у тому, що в режимі хіміотерапії застосовують 5-2 протитуберкульозних препарати 1-го і 2-го ряду - етамбутол, піразинамід, канаміцин, амікацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, етіонамід, циклосерин, капреоміцин, ПАСК. Лікування триває довічно [див. WHO/IUATLD: Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. -Geneva, 1997. -217p.]. Така тактика лікування дозволяє досягти припинення бактеріовиділення у незначній кількості хворих (не більше, ніж у 50%). Решта хворих лишаються бактеріовиділювачами і джерелом загрозливої інфекції для здорових членів суспільства. Тому підвищення результатів лікування хворих на хронічний туберкульоз є дуже актуальною проблемою в Україні, де з 1995 року відзначають епідемію туберкульозу.

Як прототип використовують спосіб лікування хворих на хронічний туберкульоз легень, який передбачає щоденне вживання 5 протитуберкульозних препаратів: етамбютулу, піразинаміду, ципрофлоксацину, етіонаміду і канаміцину у середніх добових дозах протягом 6 місяців. Після чого канаміцин відмінюють і лікування продовжують 4 препаратами ще 6 місяців [див. Фещенко Ю.І., Петренко В.М., Черенько С.О. Ефективність хіміотерапії хворих з полірезистентним туберкульозом легень // Укр. пульмонол. журн. -2000. -№1. -С.9-14.].

До недоліків способу слід віднести:

- невисоку ефективність - припинення бактеріовиділення досягається у 36% хворих, у 16% - лікування не призвело до ефекту і туберкульоз продовжував прогресувати, 6,3% хворих померло. Це пов'язане з одного боку з тим, що у хворих на хронічний туберкульоз мікобактерії туберкульозу (МБТ) були резистентні до 4-6 протитуберкульозних препаратів і режими хіміотерапії, що застосовували у них, не завжди були інтенсивними, тобто було присутнє у режимі не більше 2-3 протитуберкульозних препаратів, до яких МБТ були чутливі. Крім того, при хронічному туберкульозі змінюється спектр мікобактеріальної популяції у бік внутрішньоклітинне розташованих МБТ. З п'яти наведених вище препаратів лише піразинамід високо активний у відношенні внутрішньоклітинне розташованих МБТ, однак на жаль до нього швидко розвивається медикаментозна резистентність;

- високу частоту побічних реакцій (до 75%) через тривале лікування протягом життя хворого, при цьому побічні реакції призводять до відміни частини препаратів, або перерви у лікуванні з відміною усіх препаратів.

В основу винаходу поставлене завдання удосконалити спосіб лікування хворих на хронічний туберкульоз легень, в якому шляхом додаткового призначення синергійної комбінації антибіотика широкого спектра дії кларитроміцину і інгібітору протонного насоса омепразолу на тлі протитуберкульозної хіміотерапії досягається підвищення ефективності протитуберкульозної терапії, що проявляється підвищенням частоти зникнення клінічних проявів хвороби, припинення бактеріовиділення, регресії інфільтративних і вогнищевих змін в легенях, регресії каверн, зменшення частоти неефективного лікування (прогресування і стану без змін), частоти поширення медикаментозної резистентності МБТ та частоти побічних реакцій.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування хворих на хронічний туберкульоз легень, який полягає у застосуванні щоденно 5 протитуберкульозних препаратів у середніх добових дозах, згідно з винаходом, додатково у перші 2 місяці лікування одночасно застосовують кларитроміцин і омепразол у середніх добових дозах за один прийом, а після 6 місяців лікування проводять 3 протитуберкульозними препаратами.

Кларитроміцин - це антибіотик широкого спектра дії з групи макролідів. Кларитроміцин широко використовують для лікування захворювання легень, яке викликається асоціацією мікроорганізмів *Mycobacterium avium complex* (MAC) [див. Brown B.A., Wallace R.J., Onyi G.O. Activities of claritromycin against slowly growing species of nontuberculous mycobacteria determined by using a broth microdilution MIC system Antimicrob. Agents Chemother. -1992. -V.36. -P.1987-1890]. Однак по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* кларитроміцин мало активний через природну резистентність цього збудника до його дії. В інструкції до препарату вказано, що він не активний по відношенню до МБТ. Кларитроміцин створює в крові людини низькі і середні бактеріостатичні рівні у відношенні до МБТ на відміну від інших протитуберкульозних препаратів, які створюють у крові високі і середні бактеріостатичні рівні. Кларитроміцин рідко призначають при лікуванні хворих на туберкульоз через високу резистентність МБТ до кларитроміцину. Вважають, що шар міколевої кислоти, який властивий МБТ на відміну від MAC, захищає її від дії макролідів [див. Neil M., Daffe M., Brennan P.J. Location of the mycoloyl ester substituents in the cell wall of *Mycobacteria* // J. Biol. Chem. -1991. - V.266: -P.13217-13223].

Омепразол - це антисекреторний препарат, інгібітор H^+/K^+ -АТФази (протонного насоса), який відповідальний за синтез кислоти. Завдяки такому механізму дії, омепразол призводить до зниження кислотності шлунку. Оскільки МБТ також мають H^+/K^+ -АТФазу, яка приймає участь в синтезі міколевої кислоти, ми припустили, що препарат буде сприяти порушенню синтезу міколевої кислоти у процесі їх розмноження і таким чином розраховували підвищити активність кларитроміцину до цього мікроорганізму.

В літературних джерелах відсутні дані щодо одночасного застосування кларитроміцину та омепразолу в клінічній практиці при лікуванні хво-

рих на хронічний туберкульоз, не визначені дози цих препаратів та схема їх прийому.

Для того щоб встановити чи посилюється антимікобактеріальна активність кларитроміцину при його сполученому прийомі з омепразолом, ми ви-

вчали рівні бактеріостатичної активності крові (БАК) у відношенні МБТ при введенні окремо кларитроміцину і омепразолу та при їх одночасному застосуванні у хворих на хронічний туберкульоз. Ці дані наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Рівні бактеріостатичної активності крові (БАК)
у відношенні МБТ протягом доби при введенні різних комбінацій препаратів

Препарати	Кількість хворих	Кількість хворих з різним рівнем БАК							
		Низьким 1:2-1:16		низьким і середнім 1:2-1:16		низьким і високим 1:2-1:32		середнім і високим 1:8-1:64	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Омепразол	12	12	100	-		-		-	
Кларитроміцин	12	-		8	66,6	4	33,7	-	
Кларитроміцин + омепразол	12							12	100*

Примітка. * Значення показника вірогідно відрізняється від інших препаратів.

Як свідчать дані таблиці 1 омепразол не утворює в крові бактеріостатичні концентрації. При одночасному введенні кларитроміцину і омепразолу протягом доби у крові утримуються вірогідно частіше середні і високі концентрації 1:8-1:64, ніж при застосуванні окремо кларитроміцину - низькі й середні. Таким чином можна заключити, що омепразол підсилює бактеріостатичний ефект кларитроміцину за рахунок синергізму за механізмом дії.

Ці дані послужили обґрунтуванням можливості застосування даної комбінації препаратів у хворих на хронічний туберкульоз. Дослідним шляхом визначено, що тривалість одночасного застосування кларитроміцину і омепразолу - 2 місяці, оскільки більш тривале застосування омепразолу протипоказане через загрозу виникнення важких побічних реакцій [див. Компендіум лікарських препаратів. - Моріон, 2003].

Таким чином, саме одночасне застосування кларитроміцину та омепразолу у середніх добових дозах за один прийом на тлі протитуберкульозної хіміотерапії у перші 2 місяці лікування дозволяє підвищити ефективність лікування даної категорії хворих за рахунок посилення антимікобактеріальної активності кларитроміцину.

Спосіб здійснюють таким чином.

Для лікування хворих на хронічний туберкульоз легень застосовують щоденний режим хіміотерапії протягом перших 2-х місяців, який передбачає введення етамбутолу, піразинаміду, ципрофлоксацину, етіонаміду, канаміцину і додатково кларитроміцину та омепразолу у середніх добових дозах, які застосовують одночасно за один прийом. Після 2-х місяців лікування кларитроміцин з омепразолом відмінюють і застосовують наведену хіміотерапію ще протягом 4 місяців. Після чого лікування проводять 3 протитуберкульозними препаратами ще 6 місяців, а потім лікування відмінюють.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом)

Хвора Д., 27 років, історія хвороби № 1007, поступила на лікування у відділення фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології з діагнозом: Фіброзно-кавернозний туберкульоз легень у фазі інфільтрації, розпаду і засіву. МБТ+. Хворіє на туберкульоз 5 років. При обстеженні у хворої були виражені клінічні прояви хвороби: температура 38°, сильний кашель з харкотинням, схуднення на 7 кг; масивне виділення мікобактерій туберкульозу (у кожному аналізі харкотиння методом мікроскопії і посіву виявлялись мікобактерії туберкульозу), які були резистентні до ізоніазиду, рифампіцину і стрептоміцину; рентгенологічне у легенях виявлялись крупні каверни у верхніх долях обох легень, інфільтративні та вогнищеві явища, що поширювались на верхню і нижню долю правої легені. Хворій призначено наступне лікування: етамбутол + піразинамід + ципрофлоксацин + етіонамід + канаміцин щоденно у середніх добових дозах за один прийом протягом 12 місяців.

При визначенні бактеріостатичної активності крові при застосуванні даної комбінації виявлялись середні бактеріостатичні рівні - 1:8-1:16. Під впливом лікування стан хворої покращився через 2 місяці - зменшилися клінічні прояви захворювання, частково розсмокталися (на 30%) інфільтративні явища у легенях, але бактеріовиділення продовжувалось. Через 4 місяці лікування клінічні прояви хвороби зникли, інфільтративні явища у легенях розсмокталися на 50%, бактеріовиділення продовжувалось. Через 6 місяців лікування клінічні прояви захворювання не визначалися, інфільтративні явища у легенях розсмокталися на 80%, зменшилась каверна у верхній долі правої легені на 50%, бактеріовиділення продовжувалось. Через 8 місяців лікування додаткової рентгенологічної динаміки не було, бактеріовиділення продовжувалось, тобто була досягнута стабілізація туберкульозного процесу. Був відмінений канаміцин. Через 10 і 12 місяців лікування додаткової рентгенологічної ди-

наміки не було, бактеріовиділення продовжувалось. Лікування відмінили. Через 3 місяці у хворої виникло загострення туберкульозу, що проявилось знову вираженими клінічними симптомами (фебрильною температурою і сильним кашлем з великою кількістю харкотиння), в легенях посилювались інфільтративні та вогнищеві явища, з'явилась нова каверна в правій легені. При обстеженні мікобактерії туберкульозу були вже резистентні не до 3-х (як раніше), а до 5-ти препаратів - ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, канаміцину і етамбутолу.

Приклад 2 (за способом-прототипом)

Хвора Б, 31 років, історія хвороби №1344, поступила у відділення фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології з діагнозом: Інфільтративний туберкульоз верхньої долі лівої легені у фазі інфільтрації, розпаду і засіву. МБТ+. Хворіє на туберкульоз 4 роки. При обстеженні у хворої були виражені клінічні прояви хвороби: температура 39°, сильний кашель з харкотинням; масивне виділення мікобактерій туберкульозу (у кожному аналізі харкотиння методом мікроскопії і посіву виявляли мікобактерії туберкульозу), які були резистентні до ізоніазиду, рифампіцину і стрептоміцину. Рентгенологічне в верхній долі лівої легені виявляли 2 крупні каверни з товстими стінками на фоні масивної інфільтрації та велику кількість вогнищ в нижній долі лівої та правої легень. Хворій призначено наступне лікування: етамбутол + піразинамід + ципрофлоксацин + канаміцин + етіонамід щоденно у середніх добових дозах за один прийом протягом 12 місяців. При визначенні бактеріостатичної активності крові при застосуванні даної комбінації препаратів виявлялись середні бактеріостатичні рівні - 1:8-1:16. Стан хворої покращився через 2 місяці - зменшились клінічні прояви захворювання, частково розсмокталися (на 20%) інфільтративні явища у легенях, але бактеріовиділення продовжувалось. Через 4 місяці лікування клінічні прояви хвороби зникли, інфільтративні явища у легенях розсмокталися на 50%, бактеріовиділення продовжувалось. Через 6 місяців лікування клінічних проявів захворювання не було, інфільтративні явища у легенях зберігались на попередньому рівні (як і у 4 місяці), бактеріовиділення продовжувалось. Через 6,5 місяців лікування у хворої виникла тяжка побічна гепатотоксична реакція, що проявлялася порушенням функції печінки. Усі препарати були відмінені до повного відновлення показників функції печінки, котре відбулося через 28 днів. Але при повторному призначенні лікування показники функції печінки знову погіршилися, що призвело до виключення з режиму хіміотерапії 2-х гепатотоксичних препаратів - піразинаміду і етіонаміду та ципрофлоксацину. Лікування 2-ма препаратами продовжували до 12 місяців. Однак на фоні цього лікування у хворої відзначалось прогресування туберкульозного процесу, поява нових вогнищ в обох легенях.

Приклад 3 (за способом, що заявляється)

Хвора О., 48 років, історія хвороби №1762, поступила на лікування у відділення фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології з діагнозом: Фіброзно-кавернозний туберкульоз легень у фазі інфільтрації, розпаду і засіву. МБТ+. Хворіє на ту-

беркульоз 3 роки. При обстеженні у хворої були виражені клінічні прояви хвороби: температура 38,5°, сильний кашель з харкотинням, схуднення на 12кг; масивне виділення мікобактерій туберкульозу (у кожному аналізі харкотиння методом мікроскопії і посіву виявляли мікобактерії туберкульозу), які були резистентні до ізоніазиду, рифампіцину і стрептоміцину; рентгенологічне у легенях виявлялось 3 крупні каверни і 2 каверн середніх розмірів, інфільтративні явища, що поширювались на верхню і нижню долі обох легень, вогнища відсіву в нижній долі лівої легені. Хворій призначено наступне лікування: етамбутол + піразинамід + ципрофлоксацин + канаміцин + етіонамід та додатково кларитроміцин + омепразол щоденно у середніх добових дозах за один прийом протягом 2 місяців. При визначенні бактеріостатичної активності крові при застосуванні даної комбінації виявлялись високі бактеріостатичні рівні - 1:32-1:64. Під впливом лікування стан хворої покращився через 2 місяці - зменшились клінічні прояви захворювання, частково розсмокталися (на 50%) інфільтративні явища у легенях, але бактеріовиділення продовжувалось, хоча його масивність значно зменшилась (МБТ перестали визначатися методом мікроскопії). Омепразол і кларитроміцин були відмінені. Через 3 місяці лікування клінічні прояви хвороби зникли, інфільтрація у легенях розсмокталася на 60%, бактеріовиділення припинилось, каверни в правій легені зменшились на 50%, розсмокталися явища дисемінації у лівій легені. Через 6 місяців лікування клінічні прояви захворювання і бактеріовиділення не визначались, інфільтрація у легенях розсмокталася на 80%, одна каверна перестала визначатися, дві каверни зменшилися на 80%. Був відмінений канаміцин і етіонамід. Хвора продовжувала приймати 3 препарати - етамбутол + піразинамід + ципрофлоксацин. Через 8 місяців лікування клінічні прояви захворювання і бактеріовиділення були відсутні, інфільтративні явища у легенях розсмокталися на 90%, каверни зменшилися на 90%. Хвора продовжує лікування 3 препаратами до 12 місяців. Переносність хіміотерапії була задовільною.

Приклад 4 (за способом, що заявляється)

Хворий П., 29 років, історія хвороби №2146, поступив у відділення фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології з діагнозом: Інфільтративний туберкульоз верхньої долі лівої легені у фазі інфільтрації, розпаду і засіву. МБТ+. Хворіє на туберкульоз 3 роки.

При обстеженні у хворого були виражені клінічні прояви хвороби: температура 38,2° сильний кашель з харкотинням, схуднення на 8 кг; масивне виділення мікобактерій туберкульозу (у кожному аналізі харкотиння методом мікроскопії і посіву виявляли мікобактерії туберкульозу), які були резистентні до ізоніазиду, рифампіцину і стрептоміцину; рентгенологічно у легенях виявляли 1 крупну і 1 дрібну каверни у верхній долі лівої легені і інфільтративні явища, що поширювались на верхню і нижню долю лівої легені, вогнища дисемінації в верхній долі правої легені. Хворому призначено наступне лікування: етамбутол + піразинамід + ципрофлоксацин + канаміцин + етіонамід та додатково кларитроміцин + омепразол щоденно у се-

редніх добових дозах за один прийом протягом 2 місяців. При визначенні бактеріостатичної активності крові при застосуванні даної комбінації препаратів виявлялись середні і високі бактеріостатичні рівні - 1:16-1: 32. Під впливом лікування стан хворого покращився через 2 місяці - зникли клінічні прояви захворювання, частково розсмокталися (на 60%) інфільтративні явища у легенях, припинилось бактеріовиділення, каверни зменшились у розмірах (на 30%). Через 2 місяці був відмінений омепразол, кларитроміцин і лікування продовжували 5 препаратами - етамбутолом + піразинамід + ципрофлоксацин + канаміцин + етіонамід. Через 4 місяці лікування клінічні прояви хвороби не визначались, інфільтративні явища у легенях розсмокталися на 90%, бактеріовиділення було відсутнім, каверни зменшились у розмірах на 80%. Через 6 місяців лікування клінічні прояви захворювання були відсутні, запальні явища у легенях розсмокталися на 100%, обидві каверни перестали визначатися. Був відмінений канаміцин і етіонамід, лікування продовжували 3 препаратами - етамбутолом + піразинамід + ципрофлоксацином. Через 8 місяців лікування стан хворого задовільний, бактеріовиділення не визначалось, каверни відсутні.

Хворий продовжує лікування до 12 місяців. Переносність антибактеріальної терапії була задовільною.

Запропонований спосіб лікування був застосований у 18 пацієнтів з хронічним туберкульозом легень (основна група). Контролем ефективності запропонованого способу були 18 хворих на хронічний туберкульоз легень, яких лікували за способом-прототипом (контрольна група).

При застосуванні способу лікування хворих на хронічний туберкульоз легень, в якому 5 протитуберкульозних препаратів застосовують щоденно протягом 6 місяців, а далі призначають 4 препарати ще 6 місяців отриманий позитивний ефект (припинення бактеріовиділення) у 33,3% хворих, тоді як при антибактеріальній терапії, котра додатково включає одночасне застосування кларитроміцину і омепразолу у середніх добових дозах за один прийом протягом перших 2 місяців, а після 6 місяців відмінюють 2 протитуберкульозних препарати, позитивний ефект досягнуто у 77,7% хворих, що вірогідно вище, $p < 0,05$. Результати лікування хворих на хронічний туберкульоз легень через 8 місяців лікування наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Показники ефективності хіміотерапії хворих на хронічний туберкульоз через 8 місяців хіміотерапії

Показники	Кількість хворих			
	Основна група		Контрольна група	
	абс. кількість	%	абс. кількість	%
Частота зникнення клінічних симптомів	15	83,3*	9	50,0
Частота припинення бактеріовиділення	14	77,7*	6	33,3
Частота регресії інфільтративних і вогнищевих змін	16	88,9*	10	55,6
Частота регресії каверн	16	88,9*	7	38,9
Частота відсутності ефекту від лікування	1	5,6*	6	33,3
Частота прогресування туберкульозу	1	5,6	2	11,2
Частота поширення медикаментозної резистентності	-	0*	5	27,7
Частота побічних реакцій	4	22,2*	10	55,6

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

Як свідчать дані таблиці 2, в результаті застосування режиму хіміотерапії, який передбачає додаткове одночасне призначення кларитроміцину й омепразолу протягом 2 місяців, ефективність лікування значно вище, ніж при застосуванні способу-прототипу. Ефективність лікування була вищою за всіма показниками - частоти зникнення клінічних проявів хвороби, припиненню бактеріовиділення, регресії інфільтративних і вогнищевих змін, регресії каверн. Негативні результати лікування були у значно меншого числа хворих, що проявлялось нижчою частотою відсутності ефекту від лікування, прогресування туберкульозу, побічних реакцій. Поширення медикаментозної резистентності в основній групі не спостерігали.

Окрім того, як свідчать дані таблиці 2, визначений емпірично термін застосування кларитроміцину й омепразолу 2 місяці достатній для отримання позитивного ефекту.

Підвищення ефективності лікування відбувається за рахунок посилення антимікобактеріальної активності кларитроміцину, покращання переносимості хіміотерапії та відсутності поширення медикаментозної резистентності. Так, покращання переносимості хіміотерапії (зниження частоти побічних реакцій) можна пояснити тим, що після 6 місяців лікування зменшують кількість препаратів у режимі до 3, при цьому відмінюють найбільш токсичні препарати; а також за рахунок дії омепразолу, який за своїм механізмом дії усуває диспепсичні реакції. Відсутність поширення медикаментозної резистентності в основній групі пояснюється високою частотою припинення бактеріовиділення на відміну від хворих контрольної групи, у значної кількості з яких продовжується бактеріовиділення, у процесі якого розвивається медикаментозна резистентність до застосованих протитуберкульозних препаратів.

Таким чином, на відміну від способу-прототипу запропонований спосіб дозволяє:

- досягти зникнення клінічних проявів хвороби у 83,3% за рахунок посилення антимікобактеріальної активності режиму хіміотерапії та покращання її переносимості;

- досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення у 77,7% хворих також за рахунок посилення антимікобактеріальної активності режиму хіміотерапії і покращання її переносимості;

- досягти регресії інфільтративних і вогнищевих змін та каверн у 88,9% хворих, що позитивно впливає на ефективність лікування і епідеміологічну ситуацію з туберкульозу;

- зменшити кількість хворих із відсутністю ефекту від лікування та прогресування туберкульозу за рахунок посилення антимікобактеріальної активності режиму хіміотерапії;

- зменшити частоту побічних реакцій на 22%, що позитивно вплинуло на ефективність лікування;

- зменшити частоту поширення медикаментозної резистентності на 27%, що також позитивно вплинуло на ефективність лікування.

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