



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **40809** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
A61P 11/12 (2009.01)
A61P 31/06 (2009.01)
A61P 37/02 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНИМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

1

2

(21) u200813681

(22) 27.11.2008

(24) 27.04.2009

(46) 27.04.2009, Бюл.№ 8, 2009 р.

(72) КУЖКО МИХАЙЛО МИХАЙЛОВИЧ, UA, ПРОЦІК ЛЮБОМИР МИРОНОВИЧ, UA, ПОДГАЄВСЬКИЙ СВЯТОСЛАВ ГЕОРГІЙОВИЧ, UA, БЕРЕЖНА ІННА В'ЯЧЕСЛАВІВНА, UA, ГУЛЬЧУК НАТАЛІЯ МИХАЙЛІВНА, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМЕНІ

Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", UA

(57) Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень, який полягає у застосуванні щоденно у середніх добових дозах рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу, стрептоміцину та бронхолітика іпратропіуму броміду + фенотеролу, який відрізняється тим, що хворим щоденно призначають ізофон в дозі 1,2 г на добу та додатково у перші 3 місяці лікування - ердостейн у фармакопійно припустимій дозі та режимі.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до фтизіатрії і може бути застосована для лікування хворих на туберкульоз легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

На сьогоднішній день, поряд із туберкульозом, відбувається також стрімке зростання захворюваності на запальні захворювання бронхолегеневої системи неспецифічного характеру, зокрема хронічного обструктивного захворювання легень. Дослідження у різних країнах показують, що хронічне обструктивне захворювання легень зустрічається у 4-10% дорослої популяції [див. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. M. Anto [et al.] // Eur. Respir. J. - 2001. - Vol. 17, № 5. - P. 982-994.]. Летальність при загостреннях ХОЗЛ сягає біля 10%. Поряд із ураженнями легень, ХОЗЛ призводить до значних позалегенових системних ефектів, супутніх захворювань, у тому числі, і туберкульозу легень. Вважається, що захворюваність на туберкульоз серед осіб з хронічним обструктивним захворюванням легень у 20 разів вища, ніж серед іншого населення [див. Хроническая обструктивная болезнь у больных туберкулезом легких [Текст] / В. Ю. Мишин [и др.] // Пульмонология. - 2002. - №3. - С. 92-98].

Наявність хронічного обструктивного захворювання легень при туберкульозі легень сприяє регіональному погіршенню газообміну, розвитку гіпоксемії і гіперкапнії, дихальної недостатності, прогресування вентиляційних порушень відбувається більш швидко, що обумовлює розвиток легеневої недостатності та хронічного легеневого серця вже на ранніх етапах захворювання [див. Степанян, И. Э. К вопросу о лечении бронхиальной обструкции у больных туберкулезом органов дыхания [Текст] / И. Э. Степанян, Г. В. Щербакова, Е. П. Кубракова // Проблемы туберкулеза. - 2004. - №11.-0. 12-18]. Поєднання даних захворювань призводить до взаємного погіршення їх перебігу, значно ускладнює лікування - збільшуються терміни та зменшується частота припинення мікобактеріовиділення і загоєння порожнин розпаду, продовжується загальна тривалість лікування, збільшується кількість рецидивів та частота розвитку легеневого серця, призводить до зростання інвалідизації хворих та погіршення якості їх життя, що в цілому погіршує соціально-економічну й епідеміологічну ситуацію з туберкульозу [Див. Шмелев, Е. И. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких [Текст] / Е. И. Шмелев, Г. М. Куклина // Пульмонология. - 2005. - № 5. - С.39-45].

(19) **UA** (11) **40809** (13) **U**

У численних сучасних дослідженнях, побудованих у відповідності із вимогами доказової медицини, розглядаються лише проблеми хронічного обструктивного захворювання легень. У матеріалах GOLD тільки коротко згадується можливість поєднання хронічного обструктивного захворювання легень і туберкульозу, обговорюється їх взаємовплив на подальший перебіг і вказується на необхідність виключення туберкульозу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [див. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / K. F. Rabe [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2007. - Vol. 176.-P. 532-555].

Тому ситуація, яка склалася обумовлює необхідність подальшої розробки ефективних методів лікування.

Відомий спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень, який полягає у тому, що додатково до стандартного режиму хіміотерапії призначають інгібітори протеїназ, зокрема, контрикал у вигляді внутрішньовенних крапельних інфузій через день (три рази на тиждень) в добовій дозі 400-500АТрО/кг або 6 раз на тиждень в добовій дозі 300-400АТрО/кг. На курс лікування приходилося від 12 до 24 інфузій. [див. Ефективність застосування інгібітору протеїназ в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень з супутнім хронічним бронхітом [Текст] / С. Г. Подгаєвський [та ін.] // Укр. пульмон. журн. - 2003. - № 2. - С 308.]. Така тактика лікування дозволяє досягти припинення бактеріовиділення у 96,7% хворих, загоєння порожнин розпаду - у 87,5% хворих, але у досить тривалі терміни - ($2,8 \pm 0,4$) міс. та ($5,2 \pm 0,5$) міс. відповідно. Незначне підвищення показників функції зовнішнього дихання після проведеного лікування: ЖЄЛ із ($80,1 \pm 9,0$)% до ($84,2 \pm 9,2$)%, ОФВ₁ із ($55,3 \pm 9,4$)% до ($59,28,5$) %, ПОШ_{вид} із ($59,5 \pm 10,4$)% до ($69,7 \pm 12,6$)% сприяло більш тривалому зникненню симптомів інтоксикації, задишки, кашлю, частим загостренням хронічного обструктивного захворювання легень і було причиною тривалого лікування даних пацієнтів. Тому підвищення результатів лікування хворих на туберкульоз із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень є дуже актуальною проблемою в Україні, де з 1995 року відзначають епідемію туберкульозу і відмічається зростання кількості хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Як прототип обраний спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень, який передбачає поряд із стандартним режимом протитуберкульозної терапії для І категорії (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, етамбутол, піразинамід) та бронхолітика іпратропіум бромід+фенотерол застосування фенспіриду у дозі 160мг/добу протягом 3 місяців [див. Гусарова, А. Ю. Ефективність лікування туберкульозу легень у хворих із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень при застосуванні в комплексній терапії препарату фенспірид [Текст] / А. Ю. Гусарова // Актуальні питання медичної науки та

практики (збірник наукових праць ЗМАПО). - Вип. 71, том 1. - Запоріжжя, 2007. - С 57-51.].

До недоліків способу слід віднести:

- невисоку ефективність лікування - загоєння порожнин розпаду досягається лише у 79,4% хворих, у 20,6% хворих - лікування не призвело до ефекту, у легенях зберігалися порожнини деструкції і туберкульоз продовжував прогресувати;

- повільне зникнення симптомів інтоксикації, задишки, кашлю. Так, через 2 місяці симптоми інтоксикації зберігалися - у 26,3%, кашель - у 60,5%, харкотиння - у 52,8%, задишка - у 36,8% пацієнтів, що призвело до продовження термінів лікування та зниження його ефективності;

- повільне відновлення функціональних порушень у системі зовнішнього дихання, особливо його швидкісних показників: збільшення ОФВ₁, як одного з основних показників перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, із ($67,5 \pm 2,7$)% до ($71,3 \pm 2,7$)% наприкінці 2-го місяця свідчить про необхідність удосконалення терапії хронічного обструктивного захворювання легень;

- великі залишкові зміни у легенях та тривалість розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях, яке відбувалося в середньому через ($5,1 \pm 0,1$) місяців вказують на відсутність необхідного впливу на комплекс морфологічних та імунопатологічних змін, які спостерігаються при туберкульозі та хронічному обструктивному захворюванню легень.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалити спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень, в якому шляхом призначення у режимах протитуберкульозної терапії протитуберкульозного препарату з імуномодуючими властивостями ізофону і муколітика з плеїотропними ефектами ердостеїну досягається підвищення ефективності лікування, що проявляється скороченням термінів зникнення клінічних проявів хвороби (інтоксикації, задишки, кашлю), регресії інфільтративних і вогнищевих змін в легенях, підвищенням частоти загоєння порожнин розпаду, більш швидким покращенням функції зовнішнього дихання, особливо швидкісних показників, зменшенням великих залишкових змін у легенях, частоти побічних реакцій на протитуберкульозну терапію та скороченням стаціонарного етапу лікування хворих.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування хворих на туберкульоз легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень, який полягає у застосуванні щоденно у середніх добових дозах рифампіцину, піразинамиду, етамбутолу, стрептоміцину та бронхолітика іпратропіуму броміду + фенотеролу, згідно корисної моделі, хворим щоденно призначають ізофон в дозі 1,2г на добу та додатково у перші 3 місяці лікування ердостеїн у фармакопейно припустимій дозі та режимі.

Препарат ізофон - відноситься до сульфопіримідинових похідних гідразиду ізонікотинової кислоти (N-(6-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5Н-піримідин-4-сульфон)-N-ізонікотинол-гідрозид) і має одночасно антимікобактеріальну та імуномодуючу властивості. Ізофон виявляє антимікоба-

ктеріальну активність відносно збудників туберкульозу та деяких інших мікобактерій створюючи в крові вірогідно частіше середні і високі концентрації 1:8-1:64 тільки при однократному прийомі дози 0,8-1,2г. [див. Эффективность нового препарата группы ГИНК в комплексном лечении больных туберкулезом и сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст] / Ю. И. Фещенко [и др.] // Клиническая антибиотикотерапия. - 2005. - № 3. - С. 36-40.]. Причому, препарат у зазначених дозах не викликає побічних реакцій притаманних ізоніазиду, і може призначатися відповідній категорії хворих - із ураженнями центральної нервової системи, печінки і т.д. Ізофон *in vitro* позитивно впливає у більшості хворих на туберкульоз легень на функціональну активність Т-лімфоцитів периферійної крові та альвеолярних макрофагів бронхо-альвеолярного змиву, достовірно підвищує більшість змінених до лікування показників системного імунітету, вірогідно підвищує кількість і життєздатність клітин, значно покращує їх співвідношення [див. Вплив нового біфункціонального імуномодулятора на деякі показники системного імунітету у хворих на туберкульоз легень в поєднанні з хронічним бронхітом [Текст] / С. М. Куріло [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. - 2003. - № 2. - С. 154.]. Також застосування ізофону у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в поєднанні з вперше діагностованим туберкульозом легень, сприяє покращенню стану слизової оболонки бронхів переважно у хворих на катаральну форму хронічного бронхіту.

Ердостеїн - відхаркувальний, муколітичний засіб, ефективність якого обумовлена дією активних метаболітів - амінових груп, що антагоністично діють на вільні радикали кисню і перешкоджають пригніченню альфа-1-антитрипсину [див. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts [Text] / P. C. Braga [et al.] // Arzneimittelforschung. - 2000. - Vol. 50. - P. 739-746.]. Основна функція альфа-1-антитрипсину полягає в захисті слизових оболонок бронхів і паренхіми легень від шкідливої дії протеолітичних ферментів мікобактерій, а також лейкоцитів і альвеолярних макрофагів, які продукуються при туберкульозному процесі та руйнують еластичні волокна, призводять до витончення і розриву альвеолярних перетинок, швидкому формуванню порожнин розпаду у легенях. Крім того, ердостеїн не провокує бронхоспазм, знижує гіперреактивність бронхів, володіє імуномодуючим ефектом - підвищує продукцію IgA, активує тканинні макрофаги, гальмує продукцію прозапальних цитокінів, попереджує лейкоцит-обумовлене легенеve пошкодження, гальмуючи хемотаксис нейтрофілів, [див. Inhibitory effects of metabolite I of erdosteine on the generation of nitric oxide and peroxynitrite chemiluminescence by human neutrophils [Text] / M. Dal Sasso [et al.] // Pharmacology. - 2004. - Vol. 71. - P. 120-127]. Оскільки, при туберкульозі спостерігається дисбаланс в окислотно-антиоксидантній системі, відмічається значне підвищення вмісту протеолітичних ферментів ми припустили, що ердостеїн буде сприятливо впливати не тільки на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень, нормалізуючи запальні

процеси у дихальних шляхах, але й на ефективність лікування безпосередньо туберкульозу легень.

В літературних джерелах відсутні дані щодо одночасного застосування ізофону та ердостеїну в клінічній практиці при лікуванні хворих на туберкульоз легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень, не визначені дози цих препаратів та схема їх прийому.

Спосіб здійснюють таким чином.

Для лікування хворих на туберкульоз легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень застосовують наступну схему: щоденно протитуберкульозні препарати рифампіцин + піразинамід + етамбутол та стрептоміцин у середніх добових дозах, бронхолітик іпратропіум бромід + фенотерол по 2 вдихи тричі на добу, щоденно ізофон в дозі 1,2г на добу, та додатково у перші 3 місяці лікування ердостеїн у фармакопейно припустимій дозі та режимі.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом).

Хворий Б., 55 років, історія хвороби №1484, поступив на лікування у відділення фтизіопульмонології Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України» з діагнозом: Вперше діагностований туберкульоз легень (V. 2007) верхньої частки правої легені (інфільтративний), Дестр+, МБТ+М+К+, Резист-, ГІСТО, Кат1Кор2(2007). Хронічне обструктивне захворювання легень, II ст., фаза загострення. Хворіє на хронічне обструктивне захворювання легень біля 7 років; в анамнезі куріння біля 20 років. При обстеженні у хворого були клінічні прояви хвороби: кашель із виділенням слизово-гнійного харкотиння, задишка, слабкість, схуднення, пітливість; у харкотинні бактеріоскопічним методом виявили мікобактерії туберкульозу; рентгенологічно у S₁₋₂, S₆ правої легені фокуси вогнищеві-інфільтративних змін із порожнинами розпаду, також відповідні зміни були у S₁₋₂ лівої легені, але без ознак деструкції. Дослідження функції зовнішнього дихання: ЖЄЛ - 66,0%, ФЖЄЛ - 64,6%, ОФВ₁ - 63,2%, ОФВ₁/ФЖЄЛ - 92,8%, ПОШ - 60,7%, МОШ₂₅-53,9%, МОШ₅₀-53,1%, МОШ₇₅ - 62,0%. Хворому призначено наступне лікування: ізоніазид + рифампіцин + етамбутол + піразинамід + стрептоміцин щоденно у середніх добових дозах, бронхолітик іпратропіум бромід + фенотерол по 2 вдихи тричі на добу та фенспірид 80мг двічі на добу.

Під впливом лікування стан хворого покращився через 1 місяць - зникли слабкість, пітливість, але продовжували турбувати кашель із виділенням слизового харкотиння, задишка, які перестали відмічатися тільки після двох місяців лікування. Після 3-х місяців терапії мікобактеріовиділення не визначалося; дослідження функції зовнішнього дихання виявило незначне підвищення показників: ЖЄЛ - 74,2%, ФЖЄЛ - 76,7%, ОФВ₁ - 76,8%, ОФВ₁/ФЖЄЛ - 93,8%, ПОШ - 76,7%, МОШ₂₅ - 65,9%, МОШ₅₀ - 53,1%, МОШ₇₅ - 62,0%; рентгенологічно - часткове розсмоктування вогнищеві-інфільтративних змін, зберігаються порожнини розпаду. Хворий продовжував лікування: ізоніазид + рифампіцин + етамбутол + піразинамід у серед-

ніх добових дозах за один прийом, оскільки залишалися порожнини розпаду, бронхолітик іпратропіум бромід + фенотерол по 2 вдихи тричі на добу, фенспірид відмінено. Через 4 місяці лікування клінічні прояви хвороби зникли, рентгенологічно - продовжувалося розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін. Через 6 місяців лікування клінічні прояви захворювання не визначалися, інфільтративні явища у легенях розсмокталися на 80%, залишилися виражені фіброзні зміни у зменшеній в об'ємі верхній долі правої легені та вогнища середньої щільності, порожнини деструкції не визначалися. Пацієнт виписаний для продовження основного курсу протитуберкульозної терапії в амбулаторних умовах: ізоніазид + рифампіцин та бронхолітик іпратропіум бромід + фенотерол по 2 вдихи тричі на добу щоденно протягом 2-х місяців.

Приклад 2 (за способом, що заявляється).

Хворий Б., 44 років, історія хвороби №327, поступив на лікування у відділення фтизіопульмонології Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України» з діагнозом: Вперше діагностований туберкульоз легень (07.02.2008) верхньої частки правої легені (інфільтративний), Дестр+, МБТ+М-К+, Резист-, ГІСТО, Кат1Ког1(2007). Хронічне обструктивне захворювання легень, II ст., фаза загострення. Хворіє на хронічне обструктивне захворювання легень 5 років; в анамнезі куріння до 1 пачки протягом 22 років. При обстеженні у хворого були клінічні прояви хвороби: кашель із виділенням слизово-гнійного харкотиння, задишка, біль у грудній клітці, слабкість. У харкотинні мікобактерії туберкульозу виявлені тільки бактеріологічним методом; рентгенологічно у S₁₋₂ правої легені масивний фокус інфільтрації із двома порожнинами деструкції, вогнища відсіву у нижній долі. Дослідження функції зовнішнього дихання: ЖЄЛ - 64,8%, ФЖЄЛ - 67,7%, ОФВ₁ - 68,8%, ОФВ₁/ФЖЄЛ - 92,4%, ПОШ - 72,5%, МОШ₂₅ - 63,9%, МОШ₅₀ - 65,9%, МОШ₇₅ - 70,1%. Хворому призначено наступне лікування: ізофон 1,2г + рифампіцин + етамбутол + піразинамід + стрептоміцин щоденно у середніх добових дозах, бронхолітик іпратропіум бромід + фенотерол по 2 вдихи тричі на добу та ердостеїн 300мг двічі на добу.

Покращення стану хворого було вже констатовано через 2 тижні терапії - зникли слабкість, пітливість, болі у грудній клітці, зменшилися кашель, задишка, які перестали турбувати хворого через один місяць лікування. Дослідження функції зовнішнього дихання через 1 місяць показало значне зростання всіх показників: ЖЄЛ - 86,3%, ФЖЄЛ - 82,9%, ОФВ₁ - 84,2%, ОФВ₁/ФЖЄЛ - 93,8%, ПОШ - 88,1%, МОШ₂₅ - 81,7%, МОШ₅₀ - 84,6%, МОШ₇₅ - 89,4%. Через 2 місяці лікування припинилося виділення мікобактерій туберкульозу бактеріологічним методом (встановлена чутливість мікобактерій туберкульозу до всіх препаратів I ряду), рентгенологічно - значне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін та зменшення розмірів порожнин розпаду у легенях. Хворий продовжував лікування: ізофон + рифампіцин + етамбутол + піразинамід у середніх добових дозах за один прийом, оскільки залишалися порожнини розпаду, бронхолітик іпратропіум бромід + фенотерол по 2 вдихи

тричі на добу та ердостеїн 300мг двічі на добу. Через 3 місяці лікування продовжувалося розсмоктування та ущільнення вогнищ дисемінації, наступило рубцювання порожнин розпаду. Пацієнт виписаний для завершення основного курсу протитуберкульозної терапії в амбулаторних умовах: ізофон + рифампіцин та бронхолітик іпратропіум бромід + фенотерол по 2 вдихи тричі на добу ще протягом 3-х місяців.

Приклад 3 (за способом, що заявляється).

Хворий К., 57 років, історія хвороби №3142, поступив на лікування у відділення фтизіопульмонології Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України» з діагнозом: Вперше діагностований туберкульоз легень (29.11.2007) легень (дисемінований), Дестр+, МБТ+М+К+, Резист-, ГІСТО, Кат1Ког4(2007). Хронічне обструктивне захворювання легень, II ст., фаза загострення. Хворіє на хронічне обструктивне захворювання легень 9 років; в анамнезі куріння до 1 пачки із 1981 року. При обстеженні у хворого були клінічні прояви хвороби: кашель із виділенням слизово-гнійного харкотиння, задишка, підвищення температури тіла до 37,2°C, слабкість, схуднення на 6кг, пітливість; у харкотинні бактеріоскопічним методом виявили мікобактерії туберкульозу; рентгенологічно у S₁₋₂, S₆ обох легень вогнищево-інфільтративні зміни із ознаками деструкції. Дослідження функції зовнішнього дихання: ЖЄЛ - 61,8%, ФЖЄЛ - 62,6%, ОФВ₁ - 64,6%, ОФВ₁/ФЖЄЛ - 89,2%, ПОШ - 64,7%, МОШ₂₅ - 55,7%, МОШ₅₀ - 58,2%, МОШ₇₅ - 61,4%. Хворому призначено наступне лікування: ізофон 1,2г + рифампіцин + етамбутол + піразинамід + стрептоміцин щоденно у середніх добових дозах, бронхолітик іпратропіум бромід + фенотерол по 2 вдихи тричі на добу та ердостеїн 300мг двічі на добу.

Під впливом лікування стан хворого покращився вже через 2 тижні - нормалізувалася температура тіла, зникли слабкість, пітливість, зменшилися кашель, задишка, які перестали турбувати хворого через 1,5 міс. терапії. Вже через 1 міс. лікування відмічали значне підвищення показників функції зовнішнього дихання: ЖЄЛ - 85,4%, ФЖЄЛ - 86,8%, ОФВ₁ - 84,6%, ОФВ₁/ФЖЄЛ - 94,6%, ПОШ - 84,8%, МОШ₂₅ - 79,4%, МОШ₅₀ - 78,1%, МОШ₇₅ - 83,1%. Через 2 місяці лікування припинилося виділення мікобактерій туберкульозу бактеріологічним та бактеріоскопічним методами (встановлена стійкість мікобактерій туберкульозу до стрептоміцину), рентгенологічно - зменшення вогнищево-інфільтративних змін та розмірів порожнин розпаду у легенях. Хворий продовжував лікування: ізофон + рифампіцин + етамбутол + піразинамід у середніх добових дозах за один прийом, оскільки залишалися порожнини розпаду, бронхолітик іпратропіум бромід + фенотерол по 2 вдихи тричі на добу та ердостеїн 300мг двічі на добу, який було відмінено після 3-х місяців лікування. Через 4 місяці лікування продовжувалося розсмоктування та ущільнення вогнищ дисемінації, наступило рубцювання порожнин розпаду. Пацієнт виписаний для завершення основного курсу протитуберкульозної терапії в амбулаторних умовах: ізофон + рифампіцин та бронхолітик іпратропіум бромід + феноте-

рол по 2 вдихи тричі на добу ще протягом 2-х місяців.

Запропонований спосіб лікування був застосований у 36 пацієнтів на туберкульоз легень із супутнім ХОЗЛ (основна група). Контролем ефективності запропонованого способу були 38 хворих на туберкульоз легень із супутнім ХОЗЛ, які лікувались за способом-прототипом (контрольна група) - архівні дані.

У пацієнтів всіх груп до та після проведеного лікування оцінювали такі клінічні симптоми, як наявність та виразність симптомів інтоксикації, кашлю, задишки, виділення та характер харкотиння. Оцінювали клініко-рентгенологічні, лабораторні дані, показники функції зовнішнього дихання.

Виразність кашлю оцінювали за наступною шкалою: кашель відсутній - 1 бал, помірний - 2 бали, сильний - 3 бали.

Виділення харкотиння: відсутнє - 1 бал, незначне (до 20мл/добу) - 2 бали, помірне (до 50мл/добу) - 3 бали, значне (більше 50мл/добу) - 4 бали.

Виразність задишки оцінювали за шкалою G. Borg [див. Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion [Text] / G. Borg // Med. Sci. Sport Exerc. - 1982. - № 14. - Р. 436—447) - від 0 до 10 (0 - немає задишки, 10 - максимальна задишка).

При первинному обстеженні хворих на поєднану патологію було встановлено, що за клініко-лабораторними та функціональними показниками стан їх був відповідним до клінічної форми туберкульозу легень та ступеню хронічного обструктивного захворювання легень. Порівнювальний аналіз проводився у динаміці: при шпиталізації, в процесі лікування - через кожний місяць та після третього місяця лікування. Також була проведена оцінка ефективності лікування туберкульозу легень.

При застосуванні способу, що заявляється, відмічали більш швидке зменшення кашлю, харкотиння, задишки у порівнянні із пацієнтами, яким поряд із стандартними режимами протитуберкульозної хіміотерапії застосовували фенспірид, що наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка основних клінічних показників хворих основної та контрольної груп.

Клінічні ознаки	Групи хворих			
	Основна група n=36		Контрольна група n=38	
	Виразність ознак, $M \pm m$	К-ть хворих з відсутністю ознак, абс. (%)	Виразність ознак, $M \pm m$	К-ть хворих з відсутністю ознак, абс. (%)
1	2	3	6	7
Кашель: до лікування	2,5±0,6	-	2,6±0,7	4 (10,5)
через 1 міс.	1,6±0,5	18 (50,0)*	2,1±0,7	6 (15,8)
через 2 міс.	1,3±0,5	25 (69,4)*	1,7±0,7	15 (39,5)
через 3 міс.	1,0±0,4	31 (86,1)	1,1±0,6	32 (84,2)
Харкотиння: до лікування	2,7±0,7	1 (2,8)	2,6±0,9	8 (21,1)
через 1 міс.	1,4±0,4	22(61,0)*	1,9±0,8	13 (34,2)
через 2 міс.	1,3±0,4	25 (69,4)*	1,5±0,7	18 (47,4)
через 3 міс.	1,±0,3	32 (88,9)	1,0±0,3	34 (89,5)
Задишка: до лікування	5,0±1,6	1 (2,8)	4,5±1,4	18 (47,4)
через 1 міс.	2,4±1,2*	20 (55,6)	3,1±1,3	20 (52,6)
через 2 міс.	2,2±1,2	23 (63,9)	2,0±1,0	24 (63,2)
через 3 міс.	1,9±1,1	27 (75,0)	1,9±0,8	26 (68,4)

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

Вже через 1 місяць лікування 18 (50,0%) хворих основної групи не відмічали кашлю, 22 (61,0%) - виділення харкотиння, зменшилась виразність задишки (2,4±1,2), що достовірно більше ніж у хворих контрольної групи - 6 (15,8%), 13 (34,2%) хворих відповідно, $p < 0,05$.

Позитивний вплив запропонованого способу лікування підтверджувався також динамікою показників функції зовнішнього дихання. Представлені зміни ОФВ₁ як одного з основних показників перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Динаміка ОФВ₁ у хворих основної та контрольної груп, ($M \pm m$) %

Термін	Групи хворих	
	Основна група n=36	Контрольна група n=38
до лікування	62,4±2,6	67,5±2,7

Термін	Групи хворих	
	Основна група n=36	Контрольна група n=38
через 1 місяць	83,3±2,7*	67,5±2,7
через 2 місяця	85,1±2,6*	71,3±2,7
через 3 місяця	86,2±2,6	83,8±2,7

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

Застосування фенспіриду (контрольна група) у режимі поліохіміотерапії не дозволяло швидко покращити функціональні показники у перші два місяці лікування -(67,5±2,7)% і (71,3±2,7)%, на відміну від запропонованого способу лікування (основна група) - (83,3±2,7)% і (85,1±2,6)% відповідно, $p < 0,05$. Таким чином, застосування ізофону в дозі 1,2г та ердостеїну достовірно швидше покращува-

ло всі без винятку клініко-функціональні показники перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на туберкульоз і свідчить про недостатність застосування у терапії даної категорії хворих лише одного фенспіриду.

Встановлено позитивний вплив ізофону та ердостеїну на ефективність лікування туберкульозу легень, що представлено у таблиці 3.

Таблиця 3

Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень в залежності від варіантів терапії

Ефективність лікування	Групи хворих					
	Основна група n=36			Контрольна група n=38		
	До лікування	Абс.	(M±m)%	До лікування	Абс.	(M±m) %.
Припинення мікобактеріовиділення	34	33	97,1±2,9	34	33	97,1±2,9
Загоєння порожнин розпаду	35	33	94,3±3,9	34	27	79,4±6,9

Як свідчить таблиця 3, запропонований спосіб лікування дозволяє підвищити ефективність лікування туберкульозу легень із супутнім ХОЗЛ на 14,9%, що проявляється у частоті загоєння порожнин деструкції - у (94,3±3,9)% випадках в основній

групі у зрівнянні із контрольною - (79,4±6,9)% випадків.

Великі залишкові зміни у легенях після завершення лікування сприяють збільшенню кількості рецидивів у подальшому, погіршуючи епідеміологічну ситуацію з туберкульозу. Аналіз залишкових змін у легенях представлений у таблиці 4.

Таблиця 4

Залишкові зміни у легенях у хворих основної та контрольної груп після завершення стаціонарного етапу лікування.

Групи хворих	Залишкові зміни в легенях			
	великі		малі	
	Абс.	(M±m) %	Абс.	(M±m) %
Основна група	8	22,2±6,9*	28	77,8±6,9*
Контрольна група	18	47,4±8,1	20	52,±,1

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

При аналізі вираженості залишкових явищ (таблиця 4) великі залишкові зміни (туберкульоз, крупні ущільнені вогнища, масивні ділянки фіброзу, тощо) діагностувались тільки - у 8 (22,2±6,9)% хворих основної і - у 18 (47,4±8,1)% пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$), що підтверджує позитивний вплив запропонованого способу лікування на репаративні процеси у легенях.

Різноманітні побічні реакції на протитуберкульозну терапію, які вимагали короткочасної або тривалої відміни лікування констатували - у 3

(8,3±4,6)% хворих основної групи та - у 10 (26,3±7,1)% пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$), що можна пояснити набагато меншою токсичністю ізофону у порівнянні із ізоніазидом та різноманітними плейотропними ефектами ердостеїну.

Застосування ізофону в дозі 1,2г замість ізоніазиду у стандартних режимах протитуберкульозної терапії та ердостеїну позитивно впливало на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та туберкульозу, що в кінцевому підсумку, призвело і до скорочення термінів стаціонарного

лікування - $(4,2 \pm 0,3)$ міс, що достовірно менше ніж при застосуванні способу-прототипу - $(5,1 \pm 0,1)$ міс, $p < 0,05$.

Сумарний ефект зазначених вище імуномодуючих, антиоксидантних, протизапальних, антипротеазних властивостей, поряд із високою антимікобактеріальною активністю ізофону у дозі 1,2г та здатністю ердостеїну потенціювати дію інших антибактеріальних препаратів і призводить до високої ефективності даного способу лікування у пацієнтів на туберкульоз легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень.

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

- досягти регресії інфільтративних і вогнищевих змін та загоєння порожнин розпаду у 94,3% пацієнтів, що позитивно впливає на ефективність лікування і епідеміологічну ситуацію з туберкульозу;

- досягти всього за 1 місяць лікування зменшення або зникнення кашлю - у 50,0%, виділення харкотиння - у 61,1%, задишки - у 50,6% хворих за

рахунок покращення лікування супутнього хронічного обструктивного захворювання легень;

- досягти значного покращення функції зовнішнього дихання, особливо швидкісних показників - збільшення ОФВ₁ із $(62,4 \pm 2,6)\%$ до $(83,3 \pm 2,7)\%$ за перший місяць лікування;

- зменшити на 14,9% кількість хворих із відсутністю ефекту від лікування та прогресування туберкульозу за рахунок комплексного впливу на етіологічні та патогенетичні механізми розвитку даної поєднаної патології;

- зменшити кількість великих залишкових змін у легенях на 25,2%, що значно зменшує у майбутньому ризик розвитку рецидиву туберкульозу;

- зменшити кількість побічних дій на 18,0%, що позитивно впливало на ефективність лікування;

- досягти скорочення термінів стаціонарного лікування на $1,0 \pm 0,1$ міс, що має велике значення у практичній охороні здоров'я.

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