



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения** К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

(21) 2201632

(22) 02.02.2022

(46) Бюл. 187, 2022

(71)(73) Бобоходжаев О.И. (TJ); Абдурахимов А.А. (TJ); Бобоходжаев Ф.О. (TJ)

(72) Бобоходжаев О.И. (TJ); Абдурахимов А.А. (TJ); Бобоходжаев Ф.О. (TJ)

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВИМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЁЗА**

(56) 1. WHO, Global TB report 2018, http://www.who.int/tb/publications/global_report/en.

2. Рудой Н.М. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. - М., 1969. - 287 с.

3. Бастиан И., Портале Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. - М.: Медицина и жизнь, 2003. - 368 с.

4. Ерохин В.В. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. - М., 2012

5. Farmer P, Kim JY. / Community-based approaches to the control of multidrug - resistant tuberculosis: introducing DOTS-PLUS. - Br Med J: 1998; 317: 671-674.

6. Lan NTN, Lademarco MF, Binkin NJ, Tung LB, Quy HT, Cj NV. / A case series: initial outcome of persons with multidrug -resistant tuberculosis after treatment with the WHO standard re-treatment regimen in Ho Chi Minh City, Vietnam. - Int J Tuberc Lung Dis: 2001; 5:575-8.

7. Хоменко А.Г. Туберкулез. Гл.9. Лечение туберкулеза - Москва, Медицина, 1996; Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. - Партнеры во имя здоровья, 2003.

8. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. ВОЗ, Женева, 2007, 217 с.

9. Am J Respir Crit Care Med, 2010 Sep 1; 182(5):684-92. Epub 2010 May 4. "Short, highly effective and inexpensive standardized treatment multidrug-resistant tuberculosis". Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, Dam P, Rieder HL.

2

10. Хоменко А.Г. Туберкулез. Гл.9. Лечение туберкулеза. - М., Медицина, 1996; Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. - Партнеры во имя здоровья, 2003.

11. Мейл Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройт. - М: Логосфера, 2007. - 568 с.

12. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А. и соавт. Применение иммунорепаганта в комплексном лечении деструктивного инфильтративного туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №10. - С. 69-73.

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к фтизиатрии, к новому подходу лечения тяжелых форм туберкулеза, таких как устойчивые к противотуберкулезным препаратам формы заболевания, может использоваться в фтизиатрии, и может быть предназначено для повышения эффективности лечения больных туберкулезом и сокращения сроков конверсии мокроты.

Целью предложенного изобретения является внедрение нового, простого и доступного подхода лечения тяжелых форм туберкулеза, устойчивого к противотуберкулезным препаратам, который повышает эффективность лечения, укорачивает сроки конверсии мокроты, регрессируют рентгенологические проявления в виде рассасывания и закрытия легочных полостей, и уменьшает развитие побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов.

Поставленная цель достигается тем, что в комплекс химиотерапии больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза включается препарат Холекальциферол в дозировке по 300 тыс. Ед. внутримышечно еженедельно под контролем лабораторных исследований, не превышая уровни Холекальциферола в 90 нг\мл в крови.

Изобретение относится к медицине, а именно к фтизиатрии, к новому подходу лечения тяжелых форм туберкулеза, таких как устойчивые к противотуберкулезным препаратам формы заболевания, может использоваться в фтизиатрии, и может быть предназначено для повышения эффективности лечения больных туберкулезом и сокращения сроков конверсии мокроты.

Проблема туберкулёза является одной из самых актуальных проблем общественного здравоохранения. Одна четвертая часть населения мира инфицирована возбудителем этого заболевания - микобактериями туберкулёза. Проблема усугубляется тем, что в последние годы возрастает число лекарственно-устойчивых форм туберкулёза. Республика Таджикистан относится к числу 30 стран мира с высоким бременем по лекарственно-устойчивому туберкулёзу [1].

Исходя из проблемы данной направленности лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) - один из существенных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии (ХТ) туберкулеза и по своей сути является свойством МБТ приспособляться к различным условиям внешней среды, в т.ч. вырабатывать резистентность к противотуберкулезным препаратам [2].

Понятие лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза возникло вскоре за открытием первых противотуберкулезных препаратов. Терапия одним, эффективным на ранних этапах химиопрепаратом неминуемо вела к развитию устойчивости к нему микобактерий. Проблему решали путем назначения больным двух или более препаратов одновременно. Первые режимы химиотерапии появились в 50-х гг. вслед за открытием сначала стрептомицина, а позже ПАСК и изониазида, но вскоре были обнаружены штаммы МБТ, устойчивые и к этим препаратам. Комбинированное лечение предотвращало развитие устойчивости и приводило к повышению показателей излечения. После открытия рифампицина в 1966 г. Британским советом медицинских исследований и другими организациями была проведена серия клинических испытаний по оценке эффективности различных комбинаций противотуберкулезных препаратов (ПП) основного ряда. Исследования показали 97% эффективность режимов химиотерапии, включающих изониазид и рифампицин, при их краткосрочном применении в течение 6 месяцев [3]. Терапия с использованием нескольких, 4-6 препаратов одновременно, стала фундаментальным принципом лечения туберкулеза [4].

Однако лица с уже выявленным МЛУ ТБ не могут быть вылечены стандартным курсом краткосрочной химиотерапии [5]. Частота излечения МЛУ-больных, проходивших терапию по схемам химиотерапии для пациентов, ранее получавших лечение от туберкулеза (3 месяца - изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, стрептомицин, 1 месяц - изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид и 5 месяцев - изониазид, рифампицин, этамбутол), в разных противотуберкулезных программах составляла 0-36% [6].

В настоящее время лечение больных МЛУ ТБ требует большого количества времени, до 24 месяцев.

Оно проходит с использованием 5 препаратов резервного ряда, значительно уступающих по своей активности препаратам основного ряда и превосходящих их по своей токсичности [7].

Клоfazимин ранее был зарегистрирован для применения с целью лечения проказы, однако также были получены данные о том, что этот препарат обладает противотуберкулезной активностью, в том числе против некоторых штаммов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [8].

Клоfazимин - риминофеназиновое производное. Клоfazимин ингибирует репликацию и рост, избирательно связываясь с гуанином в ДНК микобактерий. In vitro клоfazимин обладает бактерицидной активностью в отношении *M. tuberculosis* и лишь бактериостатической - в отношении других микобактерий. МПК клоfazимиона лежит в диапазоне от 0.06 до 2.0 µg/ml при исследовании на 7H9 на BACTEC.

Ситуация значительно осложняется появлением наиболее опасной разновидности МЛУ ТБ - туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ), при которой к устойчивости к изониазиду и рифампицину присоединяется устойчивость микобактерий к фторхинолонам и к одному из аминокликозидов или полипептиду.

Известны способы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью с помощью комбинации различных противотуберкулезных средств с клоfazимином. Наиболее эффективный метод лечения требует минимум 9 месяцев лечения гатифлоксацином, клоfazимином, этамбутолом и пиразинамидом в течение всего периода лечения, с добавлением протионамида, канамицина и высокой дозы изониазида на интенсивной фазе в течение минимум 4 месяцев [9]. В целом же из-за низкой эффективности комбинаций резервных лекарственных средств и высокого риска развития рецидивов, вызванных микобактериями туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, фармакотерапия проводится не менее 18-22 месяцев [10].

Таким образом, как следует из вышеизложенного, проблема расширения арсенала средств для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью остается по-прежнему актуальной.

Перспективным направлением в клинической медицине является применение иммуномодулятора природного происхождения Деринат, действующим веществом которого является дезоксирибонуклеат натрия. Деринат, воздействуя на макрофаги через TLR9-рецепторы, способствует усилению ими секреции факторов, отвечающих за репарацию тканей, в клетках-мишенях активизируется энергетический метаболизм, синтез РНК, ДНК, усиливается митотическая активность, процесс репарации идет по пути максимально полной регенерации, с минимальной фибротизацией пораженного участка [11].

Существует способ применения препарата Деринат, который заключался во внутримышечном введении раствора по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки через 24 часа в течение 10 дней, 10 инъекций на курс. Далее препарат вводили ингаляционно, через небулай

зер - Деринат, раствор 15 мг/мл в сочетании с физиологическим раствором в соотношении 1:1 (2 мл р-ра Дерината и 2 мл физраствора), 1 раз в сутки, курс - 20-30 процедур [12].

Однако в данном способе деринат применялся: 1. только у больных наиболее легкой категории, а именно у больных с лекарственно чувствительным туберкулезом, с инфильтративной формой. 2. противотуберкулезная терапия этим пациентам проводилась по общепринятым стандартам, с использованием препаратов внутрь. 3. отмечена большая (на 20-30 дней) продолжительность курса лечения деринатом.

Цель настоящего изобретения является внедрение нового, простого и доступного подхода к лечению тяжелых форм больных туберкулезом, устойчивых к противотуберкулезным препаратам, который повышает эффективность лечения, укорачивает сроки конверсии мокроты, регрессируют рентгенологические проявления в виде рассасывания и закрытые легочных полостей, и уменьшает развитие побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов.

Цель достигается тем, что в комплекс химиотерапии больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза включается препарат Холекальциферол в дозировке по 300 тыс. Ед. внутримышечно еженедельно под контролем лабораторных исследований, не превышая уровни Холекальциферола в 90 нг/мл в крови.

Способ осуществляется следующим способом: наблюдаемым нами больным, по заключению Центральной врачебно-контрольной комиссии ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза», на основании результатов молекулярных тестов на лекарственную чувствительность, в случае отсутствия риска непереносимости и/или подтвержденном результате теста на лекарственную чувствительность и соответствия критериям включения, назначали укороченный 9-мес. режим лечения с применением не менее 4 противотуберкулезных препаратов (ПТП) из разных групп с включением следующих ПТП: каприомицин (Cm), моксифлоксацин (Mxf), протиномид (Pto), клофазимин (Cfz), изониазид в высоких дозах (Нвд), Этамбутол (Е), пипразинамид (Z) в течении 4 месяцев. Поддерживающая фаза химиотерапии длилась 5 мес. и включала следующие ПТП:

моксифлоксацин (Mxf), протиномид (Pto), клофазимин (Cfz), Этамбутол (Е), пипразинамид (Z). Пациентам, которые не отвечали критериям включения в краткосрочный режим, было назначено лечение по индивидуальному режиму с включением новых и перепрофилированных препаратов в течение 18-20 месяцев, содержащему не менее 5 ПТП из разных групп, основанному на устойчивости МБТ к фторхинолонам и/или инъекционным противотуберкулезным препаратам и с учетом результатов теста на лекарственную чувствительность. Схема лечения включала, бедаквилин (Bdq) или деламанид (Dlm), пипразинамид (Z), фторхинолоны (левофлоксацин (Lfx) или моксифлоксацин (Mfx)), капреомицин (Cm) или амикацин (Am), протиномид (Pro), цикloserин (Cs), клофазимин (Cfz), этамбутол (Е), изониазид высокая доза (Нвд) и ПАСК (PAS), Амоксиклав (Amv), Имипенем (Imp).

Исследование уровня Холекальциферола в крови больных выявил его дефицит в организме всех исследуемых пациентов. Наличие дефицита Холекальциферола устанавливалось при его уровне ниже 20 нг/мл, тяжелый дефицит определялся при уровне ниже 10 нг/мл, а недостаточность - ниже 30 нг/мл. За референсные значения витамина принимался уровень от 35 до 90 нг/мл. В нашем исследовании, путем еженедельного введения препарата Холекальциферол по 300 тыс.Ед внутримышечно еженедельно (всего 6-8 раз) основным подгруппам пациентов, мы достигли его референсных значений содержания в крови.

Согласно данным, представленным в таблице 1. конверсия по посеву мокроты, в группе больных с включением Холикальциферола при краткосрочном режиме лечения, произошла в 85% случаев в первые три месяца лечения и у остальных к концу 4-го месяца лечения, тогда как в группе больных без Холикальциферола лишь у 5% - в первые три месяца лечения, в 20% случаев - к концу 4-го месяцев и в 55% случаев - в гораздо поздние сроки химиотерапии и у 4-х пациентов (20%) к концу режима химиотерапии не отмечена конверсия по посеву мокроты (таблица 1.).

Оценка эффективности лечения по прекращению выделения МБТ в посеве мокроты при краткосрочном режиме лечения МЛУ-ТБ в подгруппе с включением Холикальциферола (1-я подгруппа) и подгруппе без включения Холикальциферола (2-я подгруппа), (Абс., %)

Таблица 1

Подгруппы больных		Число больных	Из них: МБТ(+)	Прекращение выделения МБТ по посеву			МБТ(-) через более чем 4 мес.	Нет конверсии по посеву мокроты к концу курса лечения
				К концу 1-2 месяца	К концу 3 месяца	К концу 4 месяца		
1-я	Абс.	20	20	5	12	3	-	-
	%	100	100	25	60	15	0	0
2-я	Абс.	20	20	-	1	4	11	4
	%	100	100	0	5	20	55	20
Р				<0,001	<0,001	-	<0,001	-

Пример 1: Больная Б.А., история болезни №123, возраст 22 лет, поступила в клинику ГУ «Национальный центр туберкулеза, болезней легких и

грудной хирургии» с диагнозом туберкулез с лекарственной устойчивостью к 4 основным противотуберкулезным препаратам (изониазид, рифампицин,

пиразинамид, амикацин), рекомендованным для лечения больных туберкулёзом с лекарственной устойчивостью. После взятия лабораторных данных, у больной отмечался дефицит Холекальциферола в крови. К ранее проводимым методам лечения, был включен препарат Холекальциферол в дозировке по 300 тыс. Ед. внутримышечно еженедельно всего до 6 раз. В результате лечения, бактериовыделение прекратилось на 2 месяц лечения.

Пример 2: Больной А.Б., история болезни №123, возраст 28 лет, поступил в клинику ГУ «Национальный центр туберкулеза, болезней легких и грудной хирургии» с диагнозом туберкулез с лекарственной устойчивостью к 6 основным противотуберкулезным препаратам (изониазид, рифампицин, этамбутол,

пиразинамид, амикацин, клофазимин), рекомендованным для лечения подобных больных. Ранее проводимые методы лечения, к сожалению, эффекта не оказали. В комплекс химиотерапии больному был включен препарат Холекальциферол в дозировке по 300 тыс. Ед. внутримышечно еженедельно всего до 6 раз. В результате лечения инфильтрат в легком рассосался, бактериовыделение прекратилось на 4-й неделе лечения, побочные реакции на прием противотуберкулезных препаратов не развились. Результат лечения – вылечен. Таким образом, предложенный нами способ лечения является простым, доступным, легко выполняемым и высоко эффективным.

Данный способ лечения применен нами на 120 больных.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза, включающий противотуберкулезную терапию, отличающийся тем, что в лечение дополнительно включают введение препарата

Холекальциферола в дозировке по 300 тыс. Ед. внутримышечно еженедельно под контролем лабораторных исследований, не превышая уровни Холекальциферола в 90 нг\мл в крови.

Компьютерный набор: Нигораи А.

Заказ	Тираж	Подписное
Национальный патентно-информационный центр РТ 734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а		