

ID: 2015-05-1749-A-5100

Краткое сообщение

Кофанов Ю.В., Докторова Н.П.

**Использование нового препарата «Бедаквилин» в терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза (клиническая демонстрация)***ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра фтизиатрии ФПК и ППС**Научный руководитель: д.м.н. Морозова Т.И.***Резюме**

На клиническом примере продемонстрирована эффективность использования нового противотуберкулезного препарата «Бедаквилин» в терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза. Продemonстрировано, что добавление в схему химиотерапии препарата «Бедаквилин» способствует клиническому улучшению и прекращению бактериовыделения в более короткие сроки, приводит к инволюции специфических изменений в легочной ткани, что позволяет добиться стабилизации процесса у больных туберкулезом с подтвержденной широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и увеличивает шансы пациентов на положительный витальный и социальный прогноз.

**Ключевые слова:** туберкулез, лечение, бедаквилин, лекарственная устойчивость**Актуальность**

Туберкулез в современный период является актуальной медико-социальной проблемой, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости, инвалидности и смертности от данного заболевания [1]. В последние годы регистрируется рост лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), что является признаком углубляющегося эпидемического неблагополучия [1, 5]. Особенно большую проблему составляет туберкулез с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ). По данным Морозовой Т.И. (2014) в Саратовской области уровень МЛУ составляет 15,0%, на 1 января 2015 года зарегистрировано 140 больных туберкулезом с ШЛУ МБТ. Эффективность лечения этой группы пациентов около 48% [4]. Существенная роль в повышении эффективности химиотерапии у лиц с МЛУ и ШЛУ туберкулезом принадлежит внедрению в практику новых противотуберкулезных препаратов. В конце 2013 года для лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя у взрослых одобрен Бедаквилин (Сиртуро, компания Janssen Therapeutics, подразделение Janssen Products LP). В Федеральных нормативных актах лекарственное средство рекомендовано к включению в схему лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ [2]. Существует 2 исследования с участием 440 пациентов с полирезистентными формами туберкулеза, определяемыми как МЛУ туберкулез [7]. По данным обоих исследований (и плацебо контролируемого, и открытого) применение Бедаквилина привело к прекращению бактериовыделения к 24 неделе лечения у 79% пациентов, при этом имеются значимые аспекты, которые касаются безопасности препарата, а именно увеличение риска удлинения интервала QT, гепатотоксичности. В настоящее время есть необходимость в получении большего количества данных о клиническом течении лекарственно-устойчивого туберкулеза на фоне использования Бедаквилина.

**Цель исследования:** на клиническом примере продемонстрировать эффективность использования нового противотуберкулезного препарата «Бедаквилин» в терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

**Материал и методы**

Лечение проводилось в соответствии с действующими нормативными документами [3, 6]. Оценка динамики специфического процесса осуществлялась в сроки, регламентированные в законодательстве (исследование мокроты на наличие бактериовыделения методом бактериоскопии и посева, крови, мочи, рентгенологическое обследование).

**Результаты**

Больной Т., 32 года, поступил на лечение в областной клинический противотуберкулезный диспансер (ОКПТД) г. Саратова 10 октября 2013 года.

В анамнезе: Житель г. Саратова, инвалид 2 группы по туберкулезу, не женат, детей не имеет. Образование среднее. Вредные привычки: курит по пачке сигарет в день с 18-ти лет. Алкоголь употребляет умеренно. Наблюдается у фтизиатра с августа 2011 г. с диагнозом: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада МБТ(+). Проводилась противотуберкулезная терапия препаратами основного ряда - изониазид (H), рифампицин (R), пиперазидин (Z), этамбутол (E). За 2 месяца химиотерапии (ХТ) клинико-рентгенологической динамики специфического процесса не зафиксировано, при исследовании мокроты методом посева на чувствительность МБТ к химиопрепаратам выявлена устойчивость к H, R, стрептомицину (S) – МЛУ МБТ. Пациент чувствовал себя удовлетворительно, режим лечения не соблюдал, от наблюдения «оторвался». И только в октябре 2013 года вновь привлечен к стационарному лечению в ОКПТД.

На момент поступления больной предъявлял жалобы на кашель со слизисто-гноющей мокротой, умеренную слабость, одышку при физической нагрузке, потливость в ночное время.

Таблица 1. Динамика функциональных показателей

Функциональные показатели, ед. измерения.	Октябрь 2013 г.	Декабрь 2013 г.	Февраль 2014 г.	Апрель 2014 г.	Июнь 2014 г. (в схему ХТ добавлен бедаквилин)	Август 2014 г. (через 2 мес. ХТ с бедаквилином)
<i>Показатели функции легких</i>						
ПСВ %	62	88	74	78	70	71
ОФВ <sub>1</sub> %	78	64	62	62	79	86
ФЖЕЛ %	82	53	53	53	66	72
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ %	95	100	100	100	119	119
<i>Показатели общего анализа крови</i>						
СОЭ мм/ч	45	36	29	25	26	15
Лейкоциты 10 <sup>9</sup> /л	7,6	8,4	9,6	10,0	11,7	7,8
Лимфоциты %	25	29	32	27	20	26
Эритроциты 10 <sup>12</sup> /л	4,0	4,0	4,2	4,2	4,3	4,2
НЬ г/л	127	130	131	120	128	120
<i>Бактериовыделение</i>						
Результат микроскопии	3(+)	2(+)	1(+)	1(+)	2(+)	отр.
Результат посева мокроты	2(+)	2(+)	2(+)	2(+)	2(+)	отр.

*Объективный статус при поступлении:* Состояние относительно удовлетворительное. Пониженного питания. Выявлены увеличенные подмышечные лимфоузлы до 1 см. в диаметре, подвижные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Надключичные ямки выражены. Со стороны органов дыхания: перкуторно легочный звук с коробочным оттенком на верхушке правого легкого, аускультативно на верхушке правого легкого амфорическое дыхание, единичные среднепузырчатые влажные хрипы. ЧДД 20 в минуту. По остальным органам и системам без видимой патологии.

*Рентгенологически:* верхняя доля правого легкого инфильтрирована, уменьшена в объеме, междолевая плевро втянута, на фоне массивной инфильтрации в верхней доле правого легкого определяется каверна овальной формы 4,0×3,5 см, в нижележащей легочной ткани очаговые тени. Заключение: Фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения. Ателектаз верхней доли правого легкого.

*В общем анализе крови:* ускоренное СОЭ до 45 мм/час, остальные параметры в пределах нормы. Исследование ФВД: ДН1 по рестриктивному типу.

Учитывая данные анамнеза, объективного осмотра, инструментальных и лабораторных методов исследования поставлен диагноз: Фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения МБТ(+) МЛУ(HRS), ателектаз верхней доли правого легкого. В соответствии с современными подходами назначено лечение по 4 режиму химиотерапии: Z, E, протионамид (Pt), левофлоксацин (Lfx), аминосалициловая кислота (PAS), капреомицин (Cm).

Через 2 месяца (декабрь 2013 года) комплексной ХТ отмечена отрицательная клиничко – рентгенологическая динамика. Симптомы интоксикации сохраняются. При исследовании ФВД – ДН2, смешанный тип с преобладанием рестриктивных изменений. Рентгенологически выявлено прогрессирование процесса за счет появления «свежих» очагов и инфильтрации с распадом в S6 справа. Обильное бактериовыделение при исследовании мокроты методом Циля-Нельсена и посевом продолжается. В декабре 2013 г. получены результаты посева мокроты на чувствительность МБТ от октября 2013 г. и установлено расширение спектра ЛУ МБТ еще и к канамицину (К), офлоксацину (OfI), Cm - ШЛУ. Схема лечения скорректирована.

На фоне проводимой терапии к февралю 2014 г. наблюдалось уменьшение симптомов интоксикации, при этом продуктивный кашель и обильное бактериовыделение в мокроте всеми методами сохранялись. В гемограмме незначительное снижение СОЭ до 29 мм/ч. Рентгенологически зарегистрировано уменьшение инфильтрации в S6 справа в 2 раза и полости распада в S6 справа более, чем в 2 раза. Учитывая положительную клиничко-рентгенологическую динамику процесса, лечение больного продолжено прежним набором лекарственных средств. Однако, в апреле 2014 г. при рентгенографии вновь отмечено прогрессирование специфического процесса за счет увеличения одной из полостей распада в правом легком, при этом клиническая картина и показатели гемограммы оставались стабильными. В июне 2014 г. получен результат теста на лекарственную чувствительность МБТ от апреля 2014 года, где отмечено дальнейшее расширение спектра ЛУ МБТ. Рентгенологически при сравнении с данными от апреля 2014 г., отрицательная динамика за счет увеличения размеров одной из полостей справа в S6. Верхняя доля правого легкого уменьшена в объеме за счет фиброателектаза, на фоне которого сохраняется каверна 4,5×4,0 см. В проекции S6 на фоне фиброза полости распада 2,7×2,0 см., 2,0×1,3 см., 2,5×2,5 см. с толщиной стенок до 0,3 см. В прилежащей легочной ткани очаги.

Учитывая неуклонное прогрессирование туберкулеза, сохранение бактериовыделения в мокроте всеми методами, ШЛУ МБТ (HRSKOflCapE) к лечению было решено добавить препараты 3 ряда. Таким образом, терапия проводилась следующим набором лекарственных средств: ZPTLfxPas, бедаквилин (Bq) 400 мг 1 р/сут первые 14 дней, затем по 200 мг 3 р/нед per os +кларитромицин (Clr) 500 мг 1 р/сут per os.

На фоне изменения схемы ХТ в течении месяца наблюдалось клиническое улучшение состояния: значительное уменьшение симптомов интоксикации, кашля, повышение аппетита, улучшение самочувствия. В июле впервые за несколько месяцев методом

микроскопии получен отрицательный результат исследования мокроты на МБТ, которое в последующем подтверждено многократным исследованием мокроты методом Циля-Нельсена. В общем анализе крови СОЭ снизилось с 26 до 15 мм/час, лейкоцитоз с 11,7 до  $7,8 \times 10^9$ /л. Произошло восстановление функции внешнего дыхания по данным спирографии (Табл. 1).

При проведении рентгенологического обследования в августе 2014 г. через 2 месяца лечения Бедаквилином зафиксировано значительное уменьшение инфильтрации и полостей распада в S1,2,6 правого легкого в 2 раза.

Переносимость препаратов в схеме лечения с Бедаквилином – удовлетворительная. Для динамического контроля за интервалом QT больному выполнено ЭКГ-исследование на момент поступления, через 2, 4, 8 недель от начала лечения. Отклонений не выявлено.

В связи со стабилизацией туберкулезного процесса больной с диагнозом: Фиброзно – кавернозный туберкулез правого легкого МБТ(+) ШЛУ(Н,С,К,Р,OfI,Сар,Е), фиброателектаз верхней доли правого легкого был направлен на хирургическое лечение в клинику больницы фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова, где 19.09.14 г. выполнена операция: видеоассистированная (ВАТС) верхняя лобэктомия с резекцией S6,10 правого легкого. Гистологически: фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого. 10.10.14 выполнена ВАТС 3-х реберная торакопластика справа.

В настоящее время больной получает терапию в условиях санатория. Клинико-рентгенологическая картина стабильна на протяжении 4 месяцев.

### Заключение

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что добавление в схему противотуберкулезной терапии препарата «Бедаквилин» способствует клиническому улучшению и прекращению бактериовыделения в достаточно короткие сроки, приводит к инволюции специфических изменений в легочной ткани, что позволяет добиться стабилизации процесса у больных туберкулезом с подтвержденной ШЛУ возбудителя, в последующем использовать оперативное вмешательство и увеличивает шансы пациентов на положительный витальный и социальный прогноз.

### Литература

1. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Кучерявая Д.А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации// Туберкулез и болезни легких. - 2013. - №12. – С. 40-49.
2. Приказ МЗ РФ №951 от 29 декабря 2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». - <http://www.rokptd.ryazan.ru/files/prikaz-mz-951-ot-29-12-2014-tod.pdf>. Дата доступа 19.02.15.
3. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 N 109 (ред. от 29.10.2009) "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации". Приложение 6. –[http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_100873/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100873/). Дата доступа 19.02.15.
4. Стерликов С.А., Тестов В.В. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г.// Туберкулез и болезни легких.- 2014. - № 3 – С. 12 – 17.
5. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013. – 280 с.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. –Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 72 с.
7. FDA одобрила бедаквилин для лечения резистентных случаев туберкулеза. - <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2286>. Дата доступа 19.02.15.