

Межрегиональная общественная организация «Московское общество фтизиатров»

Протокол заседания № 3

г. Москва

29 апреля 2014 г.

Председатель:

С.Е. Борисов, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Секретарь: *А.Г. Дудина*, главный специалист отдела делопроизводства ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Присутствовали: 87 членов Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров» (МОО МОФ): сотрудники ГКУЗ Департамента здравоохранения города Москвы: «МНПЦ борьбы с туберкулезом» (клиник № 1 и № 2, филиалов и структурных подразделений), «Туберкулезная больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина», «Туберкулезная больница № 11», «Детский туберкулезный санаторий № 64», сотрудники НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России», сотрудники кафедр фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России» и ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, сотрудники ГБУЗ Московской области «Московский областной противотуберкулезный диспансер».

Повестка дня заседания:

1. Полицейской городской регистр больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя – первый опыт формирования и оценки данных.
2. Исследование эффективности и безопасности препарата Перхлозон® в лечении больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя – информация о первом этапе исследования.
3. О порядке назначения больным туберкулезом, находящимся на лечении в ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» нового противотуберкулезного препарата – бедаквилина (Сиртуро®).
4. Информация о новых лекарственных препаратах.

По вопросу 1

Слушали *Е.М. Беликовского*, зав. отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидата биологических наук.

Докладчик указал, что основными задачами системы мониторинга туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ МБТ) в г. Москве являются: создание полицейского регистра больных МЛУ-ТБ, поддержка в решении клинических, организационных и эпидемиологических задач, связанных с проблемой туберкулеза с МЛУ МБТ, а также формирование принятой отчетности. При этом полицейской регистр должен осуществлять оценку клинической эффективности лечения и качества организации ведения больных и обеспечивать эпидемиологический анализ распространения туберкулеза с МЛУ МБТ. Основой для оценки эффективности лечения и ведения больных туберкулезом с МЛУ МБТ является когортный принцип и анализ эффективности лечения – как клинического процесса, т.е. определение действенности методик лечения пациентов, которые выполняют назначения врача, так и комплекса организационных мероприятий по лечению больных, т.е. учет вклада в общий результат работы с больными туберкулезом с МЛУ МБТ таких факторов, как привлечение пациентов к лечению, досрочное прерывание лечения, смерти в начале курса химиотерапии и выбытие пациентов

При формировании системы мониторинга больных туберкулезом с МЛУ МБТ в г. Москве использован комплект постоянно действующих и временных учетных и отчетных форм для этой группы больных (№ 058/МЛУ, № 01-ТБ МЛУ-М, № 03-ТБ МЛУ-М и проч.) и полицейской регистр больных на MS Excel, который включает всех зарегистрированных больных туберкулезом с МЛУ МБТ вне зависимости от того, начали ли они лечение или нет, и все случаи лечения по IV режиму вне зависимости от того, было ли при этом микробиологически подтверждено наличие МЛУ МБТ или нет. Первую часть регистра составили больные ТБ с МЛУ МБТ, состоявшие на учете на 31.12.2013 г. в I и II группах диспансерного наблюдения (ГДН), вне зависимости от наличия бактериовыделения

на конец года, вторую – больные, у которых МЛУ МБТ была впервые обнаружена в 2014 г. На 2015 г. намечен перевод регистра на новое программное обеспечение, после чего он станет частью общей системы мониторинга туберкулеза города Москвы.

В регистр больных туберкулезом с МЛУ МБТ, состоявших на учете на 31.12.2013 г. в г. Москве включено 698 пациентов из постоянного населения, среди которых преобладали мужчины (81%), медиана возраста больных составила 40 лет. К впервые выявленным и больным с рецидивами относились 35% пациентов, две трети составляли хронические больные; 34,1% состояли на учете в I ГДН, а 65,9% – во II ГДН. Из клинических форм преобладали инфильтративный (35,9%) и фиброзно-кавернозный (31,9%) туберкулез, диссеминированного было несколько меньше (20,6%). На учет как больные туберкулезом с МЛУ МБТ в 2013 г. были взяты 32,4% пациентов, в 2011-2012 гг. – 41,3% и 26,3% – в 2010 г. и ранее. При этом курсы лечения с химиотерапией по режиму IV начали в 2013 г. 42,8% больных, продолжали начатое в 2011-2012 гг. лечение 28,1%, а 29,1% впервые начали лечение по режиму IV в 2010 г. и ранее.

Из 684 больных, у которых имелись сведения о спектре лекарственной устойчивости по состоянию на 2013 г., у 109 была выявлена широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) возбудителя, что составило 15,9% (95%-ный доверительный интервал – 13,3-18,9%). Также было выделено два вида спектра лекарственной устойчивости МБТ, при которых выбор режимов лечения вызывает дополнительные сложности. Это т.н. «пре-ШЛУ»: больные туберкулезом с МЛУ МБТ в сочетании с устойчивостью к одному из инъекционных противотуберкулезных препаратов (24,6%, 95%ДИ 21,3-28,0%) или ко фторхинолонам (12,7%, 95%ДИ 10,3-15,5%).

С помощью регистра, в порядке ответа на запрос Минздрава России, обращенный ко всем субъектам Российской Федерации, была проведена оценка эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ из постоянного населения г. Москвы, зарегистрированных для лечения по IV режиму химиотерапии в 2011 г. Эта когорта включила 374 пациента, из которых эффективный курс лечения был зарегистрирован у 35,0% (95%ДИ 30,2-40,1%), что приблизительно соответствует общероссийским результатам лечения таких больных из когорты 2011 г. (37,1%). При этом необходимо отметить высокую долю больных, которые либо прервали курс (4,7%), либо выбыли в процессе лечения (31,3%), что, скорее всего, обусловлено значительной долей хронических больных, вовлеченных в процесс лечения в г. Москве. Если в целом по России группа т.н. «прочих» больных (по сути дела – это в основном больные из IIб группы диспансерного наблюдения) составляла лишь 19,4%, то в столице данные пациенты составили, наравне с впервые выявленными, основную часть больных, взятых на лечение (36,1% и 35%, соответственно).

Проделанная работа позволила выявить основные проблемы, требующие решения в кратчайшие сроки. Это – повышение качества заполнения форм № 01-ТБ и № 30/4-у, более точная фиксация результатов культуральных исследований и указание их номеров во всех видах медицинской документации, обеспечение преемственности между филиалами МНПЦ борьбы с туберкулезом и туберкулезными стационарами, укрепление амбулаторного этапа лечения больных и обеспечение должной продолжительности курса химиотерапии за счет повышения приверженности больных к лечению.

По вопросу 2

Слушали *А.В. Филиппова*, старшего научного сотрудника научно-клинического отдела ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

В докладе были изложены первые результаты проводимого в МНПЦ борьбы с туберкулезом исследования безопасности и эффективности включающих Перхлозон® режимов этиотропного лечения больных туберкулезом с множественной и широкой устойчивостью возбудителя. Актуальность исследования обусловлена, с одной стороны, наличием в г. Москве достаточно большого числа больных, у которых существенно ограничены возможности формирования полноценного режима химиотерапии, а с другой – скудостью информации о клинических аспектах применения этого нового противотуберкулезного препарата. Так, в Инструкции по применению препарата Перхлозон® содержатся следующие положения: «Механизм действия окончательно не установлен, изучение продолжается...» (раздел «Фармакологическое действие»), «Пути метаболизма активного вещества не установлены, изучение продолжается...» (раздел «Фармакокинетика»), «Не проводилось специального изучения влияния Перхлозона® на способность управлять автомобилем и работать с техникой...», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами изучено недостаточно...» (раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Дизайн исследования. В проспективное открытое нерандомизированное исследование включены 26 больных туберкулезом органов дыхания. Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 65 лет включительно, наличие бактериовыделения, подтвержденного по меньшей мере однократным посевом мокроты с выделением культуры *M.tuberculosis*, обладающих множественной или широкой лекарственной устойчивостью, а также невозможность сформировать режим химиотерапии, включающий четыре и более противотуберкулезных препарата. Критериями невключения были: наличие ВИЧ-инфекции, злокачественных новообразований. Назначение режимов, включающих Перхлозон®, осуществляли комиссионно, по решению ЦВК

и с оформлением соответствующего протокола. Все пациенты находились на лечении в круглосуточных стационарах МНПЦ борьбы с туберкулезом в период с декабря 2013 по апрель 2014 г.

Характеристика больных. В исследование включены пациенты в возрасте от 23 до 65 лет (средний возраст 41 год), среди которых преобладали мужчины (18 чел. – 69,2%) и постоянные жители г. Москвы (23 чел. – 88,5%). У значительной части пациентов отягощен наркологический анамнез – у 19,2% (5 чел.) имела место опиатная зависимость, у 46,2% (12 чел.) – II и III стадии алкоголизма (из них в двух случаях в сочетании с наркоманией). Длительность заболевания туберкулезом к моменту назначения режима химиотерапии, содержащего Перхлозон®, составила пять и более лет у 53,8% (14 чел.), от двух до пяти лет – у 26,9% (7 чел.), по одному пациенту болели менее 12 мес и от одного до двух лет, и только 11,5% (3 чел.) больных были выявлены впервые.

Большую часть пациентов составили больные фиброзно-кавернозными туберкулезом (61,5% – 16 чел.), инфильтративный туберкулез диагностирован у 19,2% (5 чел.), диссеминированный – у 15,4% (4 чел.) и у одного пациента – множественные туберкулемы обоих легких. В большинстве случаев – 69,2% (18 чел.) – имело место поражение обоих легких, еще у 19,2% (5 чел.) было вовлечено две и более доли одного легкого и только у трех больных специфическое поражение было ограничено долей легкого. Полости распада в легочной ткани выявлены у 25 из 26 больных, 96,2%, (кроме пациента с множественными туберкулемами), причем у 13 чел. (50,0%) имелись полости распада размером более 3 см. У всех пациентов на момент назначения режима, содержащего Перхлозон®, выявлено бактериовыделение методом посева мокроты на жидких средах.

Хроническое течение туберкулеза сопровождалось в большинстве случаев выраженными явлениями интоксикации, в частности, только у одного пациента индекс массы тела превысил 25, у 50,0% (13 чел.) находился в пределах 20-25, а у 12 чел. (46,2%) был ниже 20.

Перхлозон® был включен в режим химиотерапии в качестве четвертого препарата у 15,4% (4 чел.), пятого – у 42,3% (11 чел.), шестого – также у 42,3% (11 чел.). Однако в ходе исследования было выявлено, что достоверные подтверждения сохранившейся чувствительности микобактерий, помимо Перхлозона®, к четырем противотуберкулезным препаратам имелись у 42,3% (11 чел.), к трем – у 26,9% (7 чел.) и к двум – у 19,2% (5 чел.). У трех больных – 11,5% – было обнаружено, что микобактерии туберкулеза у них чувствительны только к одному из противотуберкулезных препаратов резервного ряда.

В общей сложности, у 26 больных, получавших химиотерапию с включением Перхлозона®, было отмечено 135 эпизодов нежелательных реакций, из которых самыми распространенными были: тошнота (24 чел. – 92,3%), снижение аппетита (21 чел. – 80,8%), потеря массы тела более 5% от исходной (9 чел. – 34,6%), рвота (7 чел. – 26,9%), изменения вкусовых ощущений (8 чел. – 30,8%). Вторым комплексом нежелательных явлений были нейротоксические проявления: головная боль (6 чел. – 23,1%), изменения настроения (6 чел. – 23,1%), нарушения равновесия (3 чел. – 11,5%), усугубление астении (18 чел. – 69,2%). Ортостатическая гипотония отмечена у 16 больных (61,5%), в одном случае (3,8%) – с потерей сознания, боль в области сердца – у трех (11,5%). У 11,5% (3 чел.) отмечено усиление анемии, у одного больного – суставной синдром имело место у одного больного.

К концу 12-й недели из исследования выбыло 61,5% больных (16 чел.), в том числе 14 чел. – вследствие отмены лечения на срок более семи дней или коррекции режима химиотерапии с исключением исследуемого препарата и двое – в связи с досрочной выпиской из стационара вследствие грубых нарушений режима и самовольного ухода больного. В связи с этим эффективность лечения была оценена только у 10 больных, из которых положительная динамика достигнута только у четверых (прекращение бактериовыделения и положительная рентгенологическая динамика).

Первые результаты использования режимов химиотерапии, включающих Перхлозон®, не позволили с полной определенностью оценить эффективность комбинаций, включающих этот новый противотуберкулезный препарат. В первую очередь это обусловлено тем, что нуждающиеся в подобном лечении пациенты относятся к наиболее сложной группе больных туберкулезом, для которых характерны тяжелые расстройства метаболизма, обусловленные многочисленными сопутствующими заболеваниями и/или длительной этиотропной полихимиотерапией в прошлом. На следующем этапе клинических исследований необходимо сосредоточить усилия на поиске наиболее безопасных режимов, включающих Перхлозон®, возможно содержащих иные новые препараты с антимикобактериальной активностью, которые вытеснят плохо переносимые больными протионамид/этионамид, ПАСК и, скорее всего, циклосерин.

По вопросу 3

Слушали проф. С.Е. Борисова, заместителя директора по научно-клинической работе ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы». Была представлена информация о новом противотуберкулезном препарате – бедаквилине (препарат Сиртуро®)¹. Объявлено, что в течение мая-декабря 2014 г. данный препарат может быть включен

¹ В полном виде информация о данном препарате представлена в журнале «Туберкулез и социально значимые заболевания» № 1-2 за 2014 год, стр. 44-51.

в режим химиотерапии у 60 больных, и решение о назначении включающих этот препарат режимов будет принимать подкомиссия по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя Центральной врачебной комиссии МНПЦ борьбы с туберкулезом.

Включение бедаквилина в режим химиотерапии взрослых больных туберкулезом будет рассматриваться в следующих случаях:

- 1) когда невозможно сформировать режим из, как минимум, четырех противотуберкулезных препаратов II ряда;
- 2) когда МЛУ МБТ сочетается с подтвержденной микробиологическими методами устойчивостью к любому фторхинолону или к канамицину или капреомцину.

Реализации режимов лечения, включающих бедаквилин, в настоящее время будет осуществляться только в условиях круглосуточного стационара. Мониторинг эффективности и безопасности этих режимов будет проводится централизованно и по единой схеме под контролем сотрудников научно-клинического отдела МНПЦ борьбы с туберкулезом.

По вопросу 4

Заслушаны два доклада.

С.В. Горюнов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Российского научно-исследовательского медицинского университета им.Н.И. Пирогова, зав. хирургическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», представил литературные данные и собственный опыт по применению цефалоспоринов IV поколения – цефтаролина (Зинforo™) – при лечении внебольничных пневмоний и осложненных инфекций кожи и мягких тканей.

Е.Р. Немцова, доктор биологических наук, главный научный сотрудник Московского НИИ онкологии им. П.А. Герцена, ознакомила присутствующих с производным лактоферрина женского молока – препаратом Лапрот. Его антиоксидантное, иммуномодулирующее, противовоспалительное действие открывает широкие перспективы применения во многих клинических ситуациях, в том числе и во фтизиатрической практике.

Как отметили выступившие в обсуждении Т.Н. Иванушкина (кандидат медицинских наук, зав. отделением клиники № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом) и уже имеющий собственный опыт использования Лапрота доктор медицинских наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии клиники № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом М.М. Уткин, особое внимание привлекают высокая антиоксидантная активность препарата, его детоксицирующее действие, способность снижать концентрацию билирубина, мочевины, креатинина, активность трансаминаз в плазме крови. Все эти свойства востребованы как у больных с распространенным туберкулезным процессом, так и при проведении современной поликомпонентной противотуберкулезной химиотерапии. В то же время, в ходе дискуссии прозвучали сомнения в возможности широкого внедрения препарата из-за сложностей в получении достаточного количества сырья.