



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ
ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН



ДАСТУРАМАЛ ОИД БА ИСТИФОДАИ РЕҶАИ КЎТОҲМУДДАТ
ВА РЕҶАҲОИ ДОРУВОРИИ НАВРО ДАРБАРГИРАНДА
БАРОИ ТАБОБАТИ БЕМОРОНИ ГИРИФТОРИ ШАКЛҲОИ
БА ДОРУВОРӢ МУТОБИҚИ БЕМОРИИ СИЛ

РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ КРАТКОСРОЧНЫХ
РЕЖИМОВ И РЕЖИМОВ, ВКЛЮЧАЮЩИХ НОВЫЕ
ПРЕПАРАТЫ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛЕКАРСТВЕННО -
УСТОЙЧИВЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Душанбе, 2017



USAID
ОТ АМЕРИКАНСКОГО НАРОДА

CHALLENGE TB

Агентство США по Международному Развитию (USAID) в области глобального здравоохранения оказало финансовую поддержку в разработке данного Руководства в рамках соглашения Challenge TB № AID-OAA-A-14-00029. Создание этого документа стало возможным благодаря поддержке американского народа. Содержание публикации не обязательно отражает точку зрения USAID или правительства Соединенных Штатов.

 **KNCV**
TUBERCULOSIS FOUNDATION



ВАЗОРАТИ ТАНДУРУСТӢ ВА ҲИФЗИ ИҶТИМОИИ АҲОЛИИ
ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

734025, ш. Душанбе, к. Шевченко, 69, Тел.: (992372) 21-18-35, 21-10-72, Факс (992372) 21-75-25

аз 1001 соли 2017

ФАРМОИШ
№ 13

ш. Душанбе

Дар бораи тасдиқ намудани «Дастурамал доир ба истифодаи речаҳои кӯтоҳмуддат ва речаҳои дорувории навро фарогирифта барои табобати шаклҳои бо доруворӣ устувори бемории сил» ва «Низомнома оид ба тартиби гузаронидани мониторинги фаъоли бехатарии маводи доруворӣ дар муассисаҳои хадамоти зидди бемории сил»

Мутобиқи моддаҳои 6 ва 32 Қонуни Ҷумҳурии Тоҷикистон «Дар бораи маводи доруворӣ ва фаъолияти фарматсевтӣ», бандҳои 7 ва 10-и Низомномаи Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон, ки бо қарори Ҳукумати Ҷумҳурии Тоҷикистон аз 3 марти соли 2014, №148 тасдиқ шудааст, бо мақсади таъйиноти самарабахши доруворӣ ҳангоми табобати шакли бо доруворӣ устувори бемории сил, қорӣ намудани мониторинги фаъоли бехатарии маводи доруворӣ дар муассисаҳои хадамоти зидди бемории сил

ФАРМОИШ МЕДИҲАМ:

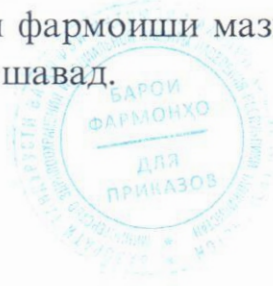
1. «Дастурамал доир ба истифодаи речаҳои кӯтоҳмуддат ва речаҳои дорувории навро фарогирифта барои табобати шаклҳои бо доруворӣ устувори бемории сил» (замимаи 1) ва «Низомнома оид ба тартиби гузаронидани мониторинги фаъоли бехатарии маводи доруворӣ дар муассисаҳои хадамоти зидди бемории сил» (замимаи 2) тасдиқ карда шаванд.

2. Роҳбарони муассисаҳои ҷумҳуриявӣ, сардорони раёсатҳои тандурустии мақомоти иҷроияи маҳаллии ҳокимияти давлатии Вилояти Мухтори Кӯҳистони Бадахшон, вилоятҳои Суғду Хатлон ва шаҳри Душанбе, менечерони шабакаҳои кӯмаки аввалияи тиббию санитарӣ ва сохторҳои госпиталии мақомоти иҷроияи маҳаллии ҳокимияти давлатии шаҳру ноҳияҳои тобеи ҷумҳурӣ, ҳуҷҷатҳои тибқи банди якуми ҳамин фармоиш тасдиқшударо дар фаъолияти ҳаррӯзаи худ мавриди истифода ва назорат қарор диҳанд (мӯҳлат доимӣ).

3. Директори Муассисаи давлатии «Маркази ҷумҳуриявии ҳимояи аҳоли аз бемории сил» чиҳати дастрас намудани ҳуҷҷатҳои тибқи банди якуми ҳамин фармоиш тасдиқшуда, ба муассисаҳои дахлдори соҳа чораҳои зарурӣ андешад.

4. Назорати иҷрои фармоиши мазкурро ба зиммаи муовини вазир Олимзода Н.Х. гузошта шавад.

Вазир



Н. Салимзода

ДУРУСИ

Данное Практическое руководство предназначено для врачей противотуберкулезной службы и первичных учреждений здравоохранения для внедрения в практику новых режимов (краткосрочных режимов и режимов, включающих новые препараты), рекомендованных Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), с применением подхода раннего подбора оптимального режима лечения для пациентов с диагнозом Рифампицин-устойчивый ТБ на основе результатов тестов на устойчивость к фторхинолонам и/или инъекционным препаратам второго ряда. Руководство представляет информацию о процедурах диагностики, порядке формирования схем лечения, осуществления клинического мониторинга эффективности и безопасности лечения на уровне пилотных районов, а также проведение программной оценки реализации краткосрочных схем и новых препаратов для лечения больных с М/ШЛУ-ТБ в условиях Таджикистана. При необходимости в условиях расширения программы внедрения новых режимов руководство может быть пересмотрено и дополнено.

Руководство разработано специалистами Республиканского центра защиты населения от туберкулеза (РЦЗНТ) Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан при техническом содействии Королевской Нидерландской Ассоциации по профилактике и борьбе с туберкулезом (KNCV) в рамках реализации проекта Challenge TB, финансируемого Агентством США по международному развитию.

При разработке данного документа были использованы элементы Протокола по краткосрочным схемам лечения организации «Врачи без границ» (MSF) и обобщенного протокола Union / GDI по краткосрочным схемам, а также протокола, разработанного в рамках проекта EndTB.

В разработке данного документа приняли участие:

Юсуфи С.Д. – Начальник Управления кадровой и научной политики медико-фармацевтических структур Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (МЗ и СЗН РТ), д.ф.н., академик Академии медицинских наук

Раджабов А.С. – Директор Республиканского центра защиты населения от туберкулеза (РЦЗНТ)

Сангинов А.Б. – Зав. кафедрой фтизиопульмонологии ТГМУ им. Абуали Ибн Сино, д.м.н.

Миралиев С.Р. – Зав. кафедрой общественного здравоохранения, медицинской статистики с курсом истории медицины ТГМУ им. Абуали Ибн Сино, д.м.н.

Маърупов А.Г. – Ведущий специалист Управления фармации и медицинских товаров МЗ и СЗН РТ

Абдуллоев З.Х. – Заместитель директора РЦЗНТ при МЗ и СЗН РТ

Исмонов Х. – Национальный координатор по ЛУ ТБ, РЦЗНТ при МЗ и СЗН РТ

Азамова Ш. – Заведующий отделом мониторинга и оценки РЦЗНТ при МЗ и СЗН РТ

Махмудова М.Ш. – Директор филиала KNCV в Республике Таджикистан

Косимова С.М. – Специалист филиала KNCV в РТ

Махмудова П.У. – Специалист по ТБ, РЦЗНТ при МЗ и СЗН РТ.

Рецензенты:

Зокирова К.А. – Главный внештатный специалист по туберкулезу МЗи СЗН РТ, Зав. Кафедрой фтизиопульмонологии ГОУ Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан, д.м.н.

Сироджиддинова У.Ю. – Профессор кафедры фтизиопульмонологии ТГМУ им. Абуали Ибн Сино, д.м.н.

Оглавление

Список сокращений.....	6
Аббревиатура противотуберкулезных препаратов.....	8
Аббревиатура антиретровирусных препаратов.....	9
Краткий обзор руководства.....	10
Введение.....	12
Глава 1. Диагностический алгоритм.....	16
Глава 2-3. Критерии включения пациентов в лечение по режимам М/ШЛУ ТБ	
Подход к сортировке пациентов.....	20
Глава 4. Краткосрочные схемы лечения ЛУ-ТБ в РТ.....	24
4.1. Критерии отбора пациентов для включения в краткосрочные схемы лечения.....	25
4.2. Условия, не позволяющие использование краткосрочных схем.....	25
4.3. Краткосрочный режим, рекомендуемый для использования в РТ.....	26
Глава 5. Режимы, включающие новые и перепрофилированные препараты для лечения ЛУ ТБ в РТ.....	28
5.1. Новые препараты и механизм их действия.....	29
5.2. Условия для внедрения новых препаратов в режимы лечения пациентов с М/ШЛУТБ.....	30
5.3. Критерии отбора пациентов для режимов, включающих новые и перепрофилированные препараты.....	30
5.4. Формирование режимов, включающих новые и перепрофилированные препараты.....	31
5.5. Рекомендуемые дозы препаратов и способы применения.....	36
5.6. Применение режимов, включающих новые и перепрофилированные препараты в особых ситуациях и у отдельных групп пациентов.....	40
Глава 6. Ведение пациентов до, во время и после лечения М/ШЛУ ТБ.....	44
6.1. ЦВКК по ЛУТБ.....	45
6.2. Процедура взятия на лечение и форма информированного согласия.....	46
6.3. Критерии госпитализации и выписки пациентов из стационара.....	47
6.4. Ведение пациентов в амбулаторных условиях.....	50
6.5. Непосредственно контролируемое лечение (НКЛ).....	51
6.6. Психосоциальная поддержка пациентов (ПСП).....	52
6.7. Контроль эффективности лечения/мониторинг лечения.....	53
6.8. Регистрация эффективности лечения.....	56
6.9. Клинический мониторинг и управление побочными действиями.....	57
6.10. Последующие действия после завершения лечения.....	59
Глава 7. Мониторинг и оценка реализации программы. Когортный анализ данных и супервизия.....	62

Оглавление

7.1. Мониторинг и супервизия.....	63
7.2. Квартальный когортный анализ.....	65
7.3. Промежуточная электронная база данных по аМБП.....	69
7.4. Программные индикаторы по эффективности и безопасности лечения М/ШЛУ-ТБ.....	69
Приложения.....	72
Приложение 1. Положение о центральных врачебно-консультативных комиссиях..	73
Приложение 2а. Базовые показатели и исследования для клинического мониторинга эффективности и безопасности лечения по краткосрочным схемам лечения больных М/ШЛУ-ТБ.....	78
Приложение 2б. Базовые показатели и исследования для клинического мониторинга эффективности и безопасности лечения для больных, получающих лечение по режимам М/ШЛУ-ТБ, включающие новые препараты.....	84
Приложение 3. Форма информированного согласия.....	90
Приложение 4. Стандартные определения.....	92
Приложение 5. Дозировки ПВР для детей.....	99
Приложение 6. Противопоказания и меры предосторожности при использовании лекарств для лечения ЛУТБ.....	105
Список использованной литературы.....	112

Список сокращений

аМБП	Активный мониторинг безопасности препаратов
АЛАТ	Аланин-аминотрансфераза
АСАТ	Аспартат-аминотрансфераза
АРТ	Антиретровирусная терапия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЦЗ	Городской центр здоровья
ИЛУ	Исследование на лекарственную устойчивость
ИМТ	Индекс массы тела
ЛЧТБ	Лекарственно-чувствительный туберкулез
ЛУТБ	Лекарственно-устойчивый туберкулез
МЗ СЗН	Министерство здравоохранения и социальной защиты населения
МЛУТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
М/Ш ЛУТБ	Туберкулез с множественной или широкой лекарственной устойчивостью
НРЛ	Национальная Референс Лаборатория
НТП	Национальная Противотуберкулезная программа
НКЛ	Непосредственно-контролируемое лечение
ПД	Побочное действие (Нежелательное явление)
ПДОИ	Побочное действие, вызывающее особый интерес
ПМЛУТ	Программный менеджмент лекарственно-устойчивого туберкулеза
ППР	Противотуберкулезные препараты 1-го ряда
ПВР	Противотуберкулезные препараты 2-го ряда
Пре ШЛУ	МЛУ ТБ с добавочной устойчивостью к фторхинолонам или инъекционным препаратам второго ряда

Список сокращений

РУ ТБ	Рифампицин-устойчивый туберкулез
СПД	Серьезное побочное действие
СЦЗ	Сельский центр здоровья
ТБ	Туберкулез
ТЛЧ	Тест на лекарственную чувствительность
ТТГ	Тиреотропный гормон
ЦВКК	Центральная врачебная консультативная комиссия
ШЛУ ТБ	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
ЭКГ	Электрокардиограмма
EMA	Европейское агентство по лекарствам (European Medicines Agency)
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration)
GenoType MBTDRplus (LPA на ППП /Hain test на ППП)	Молекулярно - генетический анализ для идентификации <i>M. tuberculosis</i> и её устойчивости к Изониазиду и Рифампицину из клинических образцов и культивируемых образцов
GenoType MBTDRsl (LPA на ПВР/ Hain test на ПВР)	Молекулярно - генетический анализ для идентификации <i>M. tuberculosis</i> и её устойчивости к фторхинолонам, аминогликозидам / циклическим пептидам и / или этамбутолу из клинических образцов и культур
MGIT	Mycobacteria Growth Indicator Tube – показатель роста культуры микобактерий в пробирке, при посеве на жидкие среды
Хpert MTB/RIF	Молекулярно-генетический диагностический тест для выявления <i>M. tuberculosis</i> и устойчивости к рифампицину

Аббревиатура противотуберкулезных препаратов

Am	Амикацин
Amx/Cl	Амоксициллин/клавуланат
Bdq	Бедаквилин
Cfz	Клофазимин
Cm	Капреомицин
CrCl	Клиренс креатинина
Cs	Циклосерин
Dlm	Деламанид
E	Этамбутол
Gfx	Гатифлоксацин
H	Изониазид
Ipm/Cln	Имипинем/Циластатин
Km	Канамицин
Lfx	Левифлоксацин
Lzd	Линезолид
Mpm	Меропенем
Mfx	Моксифлоксацин
Pto	Протионамид
R	Рифампицин
Trd	Теризидон
Z	Пиразинамид
ИПВР	Инъекционные препараты 2-го ряда
ФХ	Фторхинолоны

Аббревиатура антиретровирусных препаратов

№	Название препарата	Аббревиатура
1	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	
	Эфавиренц (Efavirenz)	EFV
	Этравирин (Etravirin)	ETR
	Невиррапин (Nevirapin)	NVP
	Абакавир (Abacavir)	ABC
	Диданозин (Didanosine)	ddI
	Ламивудин (Lamivudine)	3TC
	Ставудин (Stavudine)	D4T
	Тенофовир (Tenofovir)	TDF*
	Зальцитабин (Zalcitabin)	ddC
	Зидовудин (Zidovudine)	AZT
2	Ингибиторы протеазы	
	Атазанавир (Atazanavir)	ATV
	Индинавир (Indinavir)	IDV
	Лопинавир / Ритонавир (Lopinavir/Ritonavir)	LPV/RTV
	Нелфинавир (Nelfinavir)	NFV
	Ритонавир (Ritonavir)	RTV
3	Ингибиторы входа (антагонист рецепторов CCR5 класс)	
	Маравирок (Maraviroc)	MVC

** TDF является нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы, но обычно включается в этот класс препаратов.*

Краткий обзор руководства

Последний международный опыт показывает, что для больных с МЛУ ТБ без дополнительной устойчивости и непереносимости основных препаратов второго ряда (ПВР), т.е. фторхинолонов (ФХ) и инъекционных препаратов второго ряда (ИПВР), длительность лечения может быть существенно сокращена. Это позволит снизить нагрузку на пациентов и программу борьбы с туберкулезом. В мае 2016 года ВОЗ опубликовала рекомендации по использованию краткосрочных режимов для лечения МЛУ ТБ. Для пациентов с устойчивостью к ФХ и/или ИПВР, рекомендовано раннее начало по режимам лечения, включающим новые и перепрофилированные препараты, что может улучшить результаты лечения.

В данном документе описываются шаги, необходимые для внедрения краткосрочных схем и режимов, включающих новые препараты для лечения больных с ЛУ ТБ, включая диагностику и бактериологическое подтверждение лекарственной устойчивости, формирование схемы лечения, мониторинг эффективности лечения и безопасности, а также осуществление программной оценки. Эти шаги подробно описаны в рамках подхода к сортировке по группам лечения пациентов с М/ШЛУ ТБ. Такой подход требует выполнения следующих условий:

- Наличие результатов лекарственной устойчивости (и регулярные результаты исследований для контроля лечения) на основе оптимизированных алгоритмов диагностики для раннего выявления РУ ТБ и устойчивости к ФХ и/или ИПВР. Алгоритмы должны быть адаптированы по мере улучшения доступа к новым диагностическим тестам.
- Назначение режима лечения для РУ ТБ больных зависит от наличия дополнительной устойчивости, установленной и/или предполагаемой непереносимости к ФХ и/или к ИПВР в соответствии с рекомендациями ВОЗ.
- Получение информированного согласия МЛУ ТБ пациентов на лечение, включая предоставление подробной информации о краткосрочных режимах и новых лекарственных препаратах.
- Осуществление рутинного сбора данных о пациентах с РУ ТБ в соответствии с руководствами ВОЗ по ПМЛУТ по использованию новых препаратов и активному мониторингу безопасности препаратов (аМБП).
- Ведение пациентов до, во время и после завершения курса лечения должно осуществляться в соответствии с Руководством ВОЗ по ПМЛУТ и Руководством ВОЗ по использованию новых препаратов.
- Проведение мониторинга и супервизионных визитов для обеспечения качественного программного внедрения с учетом подхода по сортировке больных

Краткий обзор руководства

М/ШЛУТБ по режимам лечения.

Регулярный сбор данных и программные мониторинговые визиты и супервизии позволят наблюдать за внедрением подхода к сортировке пациентов и оценить эффективность и безопасность использования новых режимов лечения.

Введение

В 2014 году в мире 9,6 млн. человек заболело туберкулезом и 1,5 млн. человек умерло от ТБ, в том числе, ТБ был основной причиной смерти пациентов с ВИЧ. Из предполагаемого числа случаев МЛУ ТБ 480 000 чел. в 2014 г. было выявлено и зарегистрировано только 123 000 случая. В общей сложности в 2014 году 111 000 человек начали лечение МЛУ ТБ, в то время как, по оценочным данным, 190 000 пациентов МЛУ ТБ умерло, в основном, из-за отсутствия доступа к эффективному лечению.

Подходы к лечению больных с ЛУ ТБ, применяемые в настоящее время, требуют длительного периода лечения (по меньшей мере, 20 месяцев), больших финансовых и человеческих ресурсов и поэтому очень тяжело реализуются. Показатели эффективности лечения ЛУ ТБ больных остаются на неприемлемо низком уровне и составляют в целом 50% (Глобальный отчет ВОЗ 2015 г.).

Последний международный опыт показывает, что для пациентов с МЛУ ТБ без дополнительной устойчивости и непереносимости ФХ и/или ИПВР, длительность лечения может быть существенно сокращена, что позволит снизить нагрузку на пациентов и на Национальные программы борьбы с туберкулезом. В мае 2016 г. ВОЗ опубликовала рекомендации по применению краткосрочных режимов для лечения пациентов с МЛУ ТБ. Одним из основных требований к успешному внедрению краткосрочных режимов является исключение возможной устойчивости к основным ПВР.

Бедаквиллин (Bdq), разработанный компанией Janssen Pharmaceuticals, является первым новым бактерицидным противотуберкулезным препаратом, разработанным более, чем через 40 лет после внедрения в медицинскую практику последнего противотуберкулезного препарата. Bdq был одобрен Агентством США по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). ВОЗ включила Bdq в перечень основных лекарственных средств и к концу апреля 2016 года он был применен для лечения более 3000 пациентов с МЛУ ТБ во всем мире. USAID запустила программу пожертвования Bdq для лечения пациентов с МЛУ ТБ. Данная программа обеспечит 30000 курсов лечения Bdq для пациентов в более чем 100 странах мира.

Деламанид (Dlm), разработанный Otsuka Pharmaceuticals, это еще один новый противотуберкулезный препарат, одобренный Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и Агентством по медицинским товарам Японии (PMDA). Он также был включен в Модельный список лекарственных препаратов ВОЗ. Dlm доступен через Глобальный фонд лекарственных средств Партнерства

Остановить туберкулез (GDF) для стран, которые получают поддержку Глобального фонда борьбы с туберкулезом, ВИЧ/СПИД и малярией. Оба препарата являются крайне важными дополнениями в страновые стратегии и программы лечения больных с ЛУ ТБ.

ВОЗ опубликовала Руководство по использованию Dlm и Bdqu взрослых больных МЛУ ТБ и Руководство по применению деламаида в лечении ЛУ ТБ у детей и подростков. Оба препарата, согласно рекомендациям ВОЗ, в сочетании с существующими препаратами, дают новую надежду для пациентов с ЛУ ТБ с ограниченными возможностями лечения.

В настоящее время в мире стали доступны быстрые молекулярные тесты для раннего выявления устойчивости к рифампицину (РУ) и устойчивости к ключевым ПВР. Тем не менее, эти тесты не достаточно используются в странах из-за проблем инфраструктуры, а результаты исследований не используются для последовательного принятия клинических решений. Внедрение соответствующих диагностических и лечебных алгоритмов позволит проводить ранний подбор лучшего режима лечения ЛУ ТБ для РУ ТБ пациентов, принимая во внимание дополнительную устойчивость к ПВР, подтвержденную или предполагаемую (например, на основе предшествующего лечения или наличия тесного контакта с пациентом с РУ ТБ, у которого имеется дополнительная устойчивость к ФХ и / или ИПВР).

Пациенты без устойчивости к ФХ и / или ИПВР должны быть выделены в группу, получающую краткосрочный режим лечения ЛУ ТБ. Пациенты с более широкой устойчивостью к основным ПВР будут выделены на лечение по режимам со стандартной продолжительностью (20-24 месяцев) с включением новых и / или перепрофилированных препаратов.

Таджикистан относится к группе стран с высоким бременем МЛУ ТБ и является одной из 18 стран Европейского региона ВОЗ, где борьба с туберкулезом входит в число приоритетных задач. В соответствии с результатами исследования на лекарственную устойчивость, проведенного в 2009-2010 гг., первичная устойчивость составляла 13% и 54% - среди повторных случаев ТБ. Также было установлено, что 10% от всех выявленных МЛУ ТБ больных имели широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ ТБ).

В целях улучшения ситуации с туберкулезом в Республике Таджикистан было принято несколько Национальных программ по борьбе с туберкулезом: «Программа борьбы с туберкулезом в Республике Таджикистан на 1998-2002 гг.»,

Введение

«Программа борьбы с туберкулезом в Республике Таджикистан на 2003-2010 гг.», затем «Национальная Программа защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2010-2015 гг.», а также «Национальный стратегический план борьбы с ТБ на 2015-2020 гг.». Качественная реализация Национальной программы по защите населения от туберкулеза невозможна без непосредственного руководства и участия со стороны областных, городских и районных руководителей всех звеньев службы здравоохранения.

Лечение больных с МЛУ ТБ было начато с 2009 г. в пилотных районах с постепенным расширением на все регионы страны, и к концу 2014 г. страна была полностью покрыта данной программой.

До 2015 года МЛУ ТБ больные получали лечение по стандартному режиму с препаратами второго ряда. Начиная с середины 2015 г. в стране было начато лечение больных ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ). В течение года было взято 5 пациентов на режим с бедаквилином и более 40 больных на режим с перепрофилированными препаратами.

В 2016 году еще 8 пациентов начали лечение по режиму, включающему бедаквиллин.

Внедрение краткосрочных режимов и индивидуальных режимов с включением новых и перепрофилированных препаратов в РТ стало возможным при техническом содействии проекта USAID Challenge TB в программных условиях сначала в пилотных районах проекта: в городе Душанбе, районе Рудаки, на базе специализированных МЛУ и ШЛУ ТБ отделений Национального центра туберкулеза, пульмонологии и грудной хирургии (Мачитон) с последующим расширением на другие регионы страны.

Глава 1



Диагностический алгоритм

Диагностический алгоритм

Диагностика туберкулеза в Республике Таджикистан осуществляется в соответствии с диагностическим алгоритмом (Схема 1), утвержденным Министерством здравоохранения и социальной защиты населения РТ. Учреждения ПМСП играют ключевую роль в выявлении случаев и скрининга лиц с подозрением на ТБ.

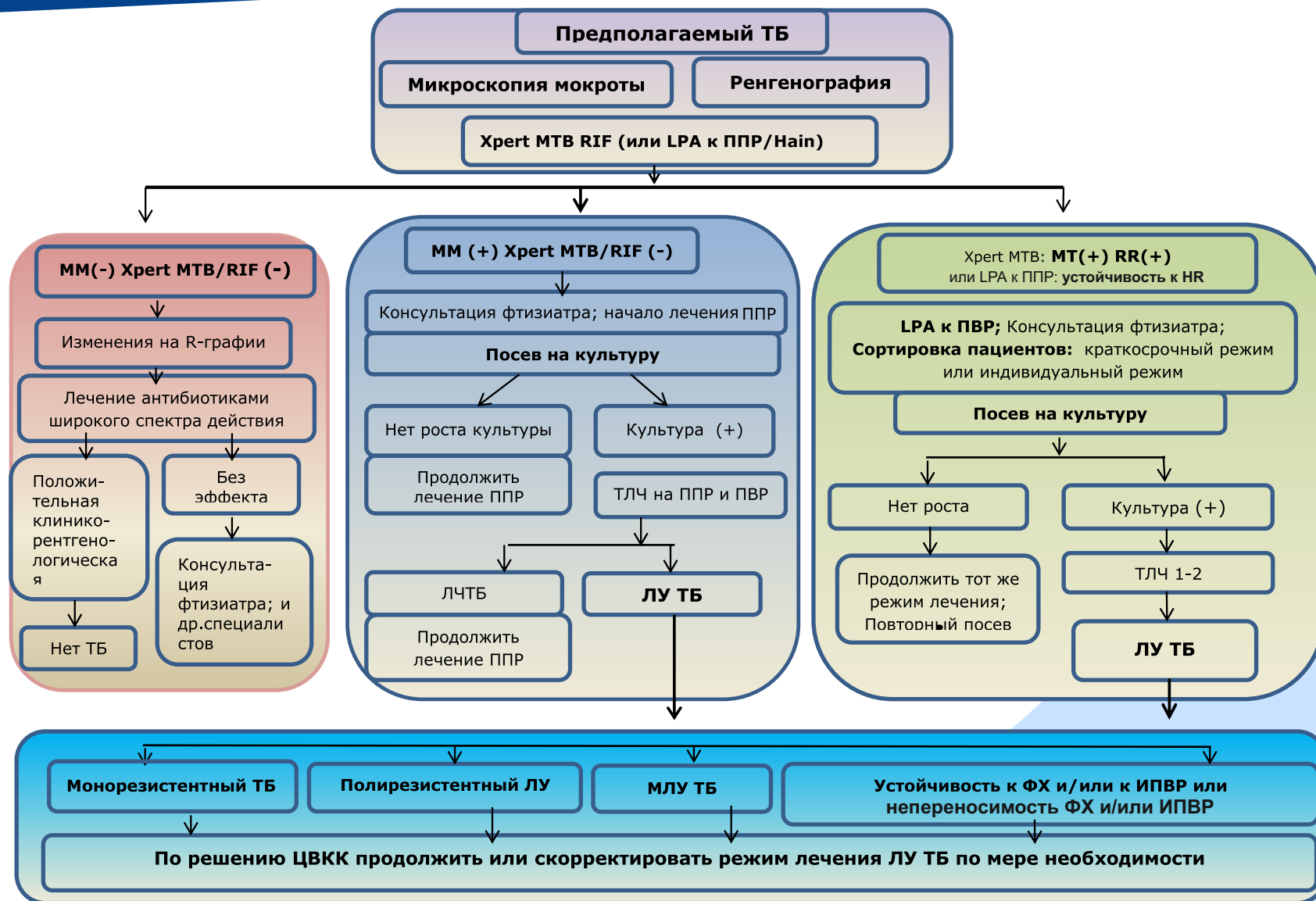
Среди обратившихся за медицинской помощью пациентов и при обследовании лиц из групп риска на ТБ проводится скрининг путем анкетирования. При положительном ответе на один и/или более вопросов, включая ответ о наличии кашля более 2-х недель, пациент расценивается как «предполагаемый случай ТБ».

Для случаев с предполагаемым ТБ с диагностической целью проводится сбор 2-х образцов мокроты для проведения микроскопического исследования и исследования на Xpert MTB/RIF. В разных регионах страны используются разные методы молекулярной диагностики ТБ в зависимости от их доступности: в некоторых регионах будет использоваться Xpert MTB/RIF, в остальных GenoType MBTDRplus (LPA на ППР /Hain test на ППР). Далее материал (мокрота) направляется на посев на культуру и фенотипический ТЛЧ на ППР. Для пациентов с высоким риском по МЛУ ТБ проводятся также ТЛЧ на ПВР*.

При получении положительного результата культуры, исследования на ТЛЧ проводятся в Национальной Референс-Лаборатории (НРЛ). В случае получения РУ на основе Xpert или Hain, проводится ТЛЧ одновременно на ППР и ПВР.

* К пациентам с высоким риском МЛУ ТБ относятся ранее леченные больные, лица из тесного контакта с больными МЛУ ТБ и других групп риска согласно Национальному руководству по ведению пациентов с ЛУ ТБ.

Схема 1. Диагностический алгоритм ведения пациентов с предполагаемым ТБ



*В случае, если MT+, но нет Риф-устойчивости, проводится посев на культуру. Если получен рост, проводится идентификация *M. tuberculosis*. Если подтверждается, что это - микобактерия ТБ, то проводится ТЛЧ на ППР и ПВР.

Глава 2-3



*Критерии включения
пациентов в лечение по
режимам М/ШЛУ ТБ*

*Подход к сортировке
пациентов*

Критерии включения пациентов в лечение по режимам М/ШЛУ- ТБ

1. Больные с подтвержденной рифампицин устойчивостью (РУ)

Все больные, которые будут взяты на лечение, должны иметь подтвержденную РУ и не иметь противопоказаний к лечению ПТП, а также соответствовать критериям, описанным в данном руководстве.

2. Больные с высоким риском РУ

Дети и ВИЧ-инфицированные с клинически установленным ТБ из тесного контакта с пациентами М/ШЛУ ТБ также должны рассматриваться для включения на режим лечения М/ШЛУ ТБ. Молекулярные тесты должны быть использованы как для взрослых пациентов и детей, так и ВИЧ-инфицированных, чтобы подтвердить клинический диагноз. Отсутствие подтверждения не должно означать, что они не подходят для лечения.

1. Для пациентов с подтвержденным РУ или МЛУ ТБ должен быть использован систематический подход в случае, если пациенты должны лечиться по краткосрочному или индивидуальному режимам М/ШЛУ ТБ. Результаты молекулярных и фенотипических тестов на лекарственную чувствительность используются для определения соответствующего режима лечения в процессе сортировки больных. На основе данных клинической оценки риска устойчивости к ФХ и/или ИПВР и/или результатов молекулярного ТЛЧ на ПВР назначается **первоначальный режим лечения**. В случае отсутствия риска непереносимости и/или устойчивости к ФХ и/или ИПВР, основанном на клиническом скрининге и/или подтвержденном результате молекулярных ТЛЧ, пациенту назначается **краткосрочный режим лечения**. В случае непереносимости и/или подтвержденной устойчивости к ФХ и/или ИПВР, назначается **индивидуальный режим лечения**.
2. Данный режим может быть продолжен или пересмотрен в зависимости от полученных результатов фенотипического ТЛЧ на ПВР (Схема 2). Варианты пересмотренных режимов:

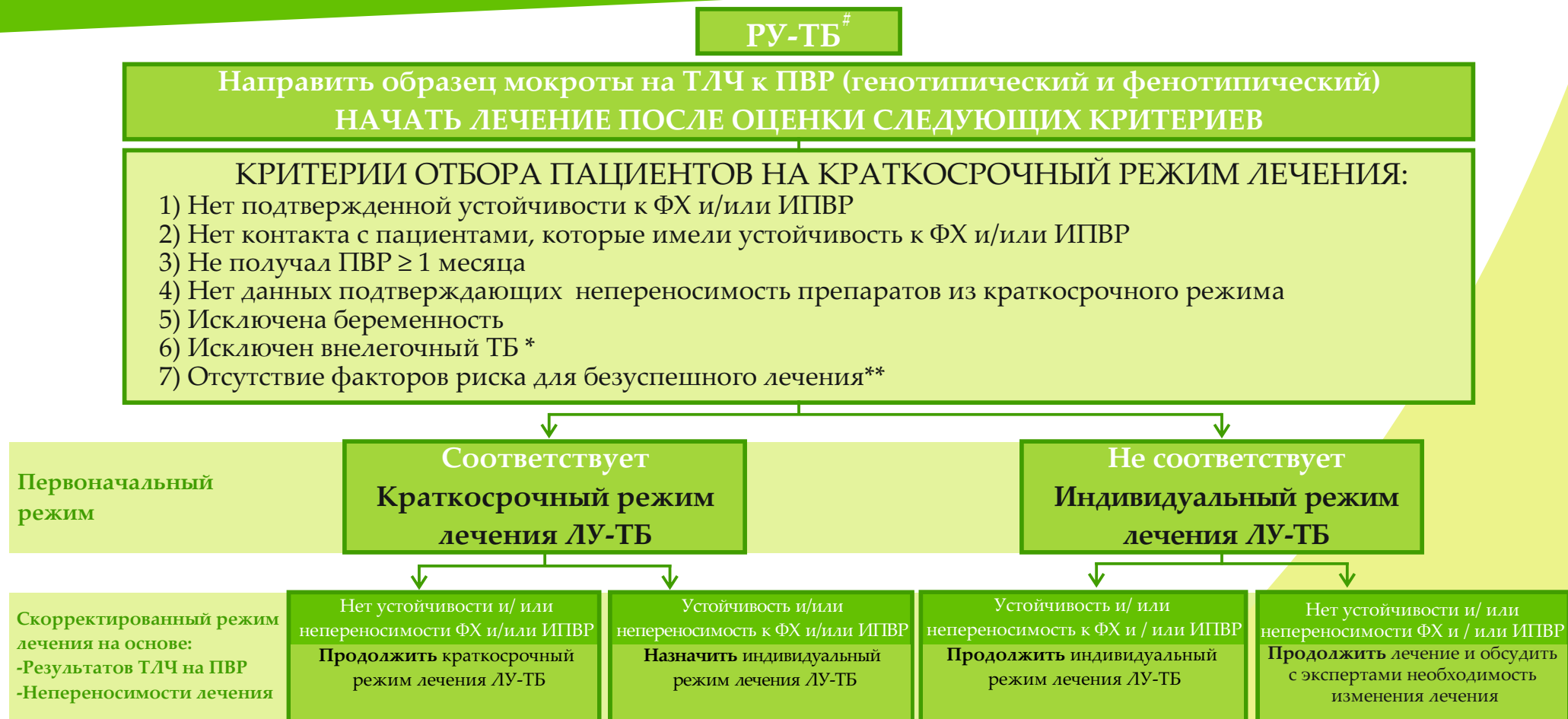
1) Для пациентов, которые начали лечение по краткосрочной схеме и результат фенотипического ТЛЧ не выявил дополнительной устойчивости к ФХ и/или ИПВР, продолжается краткосрочный режим лечения.

2) Пациентов, которые начали лечение по краткосрочной схеме, и результаты ТЛЧ показывают дополнительную устойчивость к ФХ и/или инъекционным ПВР, следует перевести на индивидуальный режим лечения с использованием новых и/или перепрофилированных препаратов.

3) Для пациентов, которые начали лечиться по индивидуальной схеме лечения, основанной на устойчивости к ФХ и / или ИПВР, корректировка режима лечения осуществляется на основе результатов фенотипического ТЛЧ и клинической оценки эффективности лечения.

4) Для пациентов, которые начали индивидуальную схему на основе (предполагаемой) устойчивости к ФХ и / или ИПВР, которая не подтвердилась результатом ТЛЧ, следует продолжать существующую схему лечения и обсудить с экспертами необходимость изменения режима лечения.

Схема 2. Сортировка пациентов с РУ-ТБ



Включая пациентов с высоким риском развития резистентности к рифампицину из-за наличия контакта с больным РУ / МЛУ-ТБ

***** Нетяжелые формы Внелегочного ТБ, которые могут соответствовать критериям включения в краткосрочный режим, включая туберкулезный плеврит (у взрослых и детей) и ТБ внутригрудных лимфоузлов (у детей).

****** Риск нежелательных исходов, включая обширные поражения (множественные полости распада или обширные паренхиматозные поражения)

Все М/ШЛУ ТБ пациенты должны быть протестированы на устойчивость к ФХ и ИПВР до начала лечения, для чего необходимо обеспечить доступ пациентов к генотипическому ТЛЧ на ФХ и ИПВР.

Глава 4



Краткосрочные схемы лечения ЛУ ТБ в РТ

4.1. Критерии отбора пациентов для включения в краткосрочные схемы лечения

В когорту лечения по краткосрочной схеме включаются пациенты, отвечающие следующим критериям:

- Пациенты с диагнозом РУ ТБ и МЛУ ТБ по результатам Xpert MTB/RIF и/или ТЛЧ или предполагаемым МЛУ ТБ, которые ранее не получали лечение ПВР и у которых устойчивость к ФХ и/или ИПВР исключена или считается крайне маловероятной.
- Пациенты с диагнозом РУ ТБ и МЛУ ТБ по результатам Xpert MTB/RIF и/или ТЛЧ или предполагаемым МЛУ ТБ, которые подписали информированное согласие на лечение по краткосрочным схемам и отвечают критериям включения.
- Дети с РУ ТБ или МЛУ ТБ, а также дети из контакта с МЛУ ТБ больными
- Пациенты, отвечающие критериям включения, независимо от их ВИЧ-статуса.

Пациентам, не подписавшим информированного согласия, либо пациентам, у которых отмечается непереносимость к одному или нескольким препаратам в схеме лечения, назначается индивидуальный режим лечения.

Пациенты, которые начали лечение до внедрения новых режимов М/ШЛУ ТБ, не включаются в краткосрочную схему лечения МЛУ ТБ.

4.2. Условия, не позволяющие использование краткосрочных схем

Критерий исключения

- Подтвержденная устойчивость к ФХ и/или ИПВР
- Контакт с пациентом, имеющим устойчивость к ФХ и/или ИПВР
- Лечение ПВР в течение 1 месяца и более
- Известная непереносимость препаратов из краткосрочного режима
- Внелегочной туберкулез
- Другие риски неблагоприятных исходов лечения
- Беременность

Другие аспекты

Пациенты, уже находящиеся на химиотерапии по стандартному режиму лечения МЛУ ТБ (прописанному в национальном руководстве), не могут быть переведены на краткосрочный режим лечения МЛУ ТБ.

Пациентов с высоким риском неудачи лечения, таким как: обширное паренхиматозное поражение, наличие полостей распада, тяжелое течение болезни, также предпочтительно не рассматривать, как подлежащих к взятию на краткосрочные режимы.

4.3. Краткосрочный режим, рекомендуемый для использования в РТ

В Республике Таджикистан для пациентов рекомендуется следующая схема краткосрочного режима:

4 (6) Cm-Mfx-Cfz-Pto-Z-E-H^{высокая доза} / 5 Mfx-Cfz-Pto-Z-E

- Интенсивная фаза состоит из Cm Mfx Cfz Z E H^{BA} Pto. Препараты необходимо принимать ежедневно (6 раз в неделю) в течение четырех месяцев.
- Продолжительность интенсивной фазы составляет четыре месяца. Если в течение 4-х месяцев не достигается конверсия мазка, интенсивную фазу следует продлить до конверсии мазка, но максимум до 6 месяцев. Основанием для перевода пациента на поддерживающую фазу служит конверсия мазка и 1 негативный результат культуры, полученный методом посева на жидкие среды – ВАСТЕС MGIT RIF. Рекомендуется однократный прием ПТП (т.е. доза в течение дня не разделяется). Если конверсия мазка мокроты и 1 негативный результат культуры не достигнуты в течение четырех месяцев, Cm с пятого месяца будет назначен 3 раза в неделю.
- Поддерживающая фаза длится 5 месяцев, и состоит из следующих препаратов: Mfx Cfz Z E Pto.
- Если пациент остается положительным по мазку и/или культуре в течение 6 месяцев, случай объявляется как неудача лечения и подбирается индивидуальная схема лечения с учетом чувствительности. Пациент, у которого невозможно отследить наступление конверсии и результаты микроскопии и/или культуры, также может рассматриваться как неудача лечения с переводом его на индивидуальный режим при отсутствии четкой клинико-рентгенологической динамики.
- В случае регистрации устойчивости к фторхинолонам и/или инъекционным ПВР или появлении нежелательных явлений, требующих изменения 1-го препарата в схеме, больной также регистрируется как случай с неудачей лечения и представляется на ЦВКК для определения дальнейшей тактики лечения.

Глава 5



*Режимы, включающие новые и
перепрофилированные препараты
для лечения ЛУ ТБ в РТ*

5.1. Новые препараты и механизм их действия

Бедаквидин и механизм его действия

Бедаквидин (Sirturo) является бактерицидным препаратом, который относится к новому классу антибиотиков (диарилхинолонов). Несмотря на то, что препарат активен в отношении различных бактерий, он был зарегистрирован специально для лечения больных с МЛУ ТБ. Уникальность данного препарата, отличающая его от других противотуберкулезных препаратов, используемых в настоящее время, в том, что он тормозит функцию фермента, необходимого бактерии туберкулеза для производства энергии и размножения. Препарат был протестирован для лечения больных с МЛУ ТБ в составе схем лечения, включающих дополнительно несколько эффективных препаратов.

Данный препарат:

- Влияет на синтез аденозинтрифосфата (АТФ) микобактерий (фермент, который имеет важное значение для обеспечения энергией *M. Tuberculosis* и многих других микобактерий). **Оказывает сильное бактерицидное и стерилизующее действие на *M. Tuberculosis***, доказанное в доклинических исследованиях и исследованиях на животных.
- Бедаквидин показывает линейную фармакокинетику и более высокую степень всасывания, если препарат принимается с пищей, по сравнению с результатом при приеме натощак (в результате, уровень препарата в сыворотке крови повышается примерно вдвое).
- Для бедаквилина характерен медленный конечный элиминационный период, **конечный период полувыведения составляет примерно 5,5 месяцев**. Длительный период полувыведения объясняется медленным высвобождением бедаквилина из периферических слоев тканей.

Деламанид и механизм его действия

Деламанид (Delamanid) (Delyba)

- Деламанид активен в отношении лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов туберкулеза *M. Tuberculosis*. Ингибирует синтез микобактериальной оболочки клетки, препятствуя биосинтезу метокси-миколовых и кето-миколовых кислот.
- Результаты исследований *in vitro* показали, что препарат почти такой же мощный, как и изониазид. **Оказывает сильное бактерицидное и**

стерилизующее действие на палочки туберкулеза в доклинических исследованиях и исследованиях на животных.

- Препарат высоко активен в отношении внутриклеточных микобактерий туберкулеза в макрофагах человека.
- Не имеет перекрёстную устойчивость с существующими противотуберкулезными препаратами.
- Выводится из плазмы при времени полураспада $T_{1/2}=30-38$ ч (не выводится с мочой).

5.2. Условия для внедрения новых препаратов в режимы лечения пациентов с М/ШЛУ ТБ

Следует принять меры для обеспечения надлежащего использования новых препаратов в режимах лечения М/ШЛУ ТБ больных. Важно приложить все усилия, чтобы избежать бактериальной резистентности к этим новым препаратам в результате неправильного использования. В промежуточном руководстве ВОЗ рекомендует Bdq и Dlm использовать в комбинированной терапии М/ШЛУ ТБ больных, при условии тщательного отбора пациентов, лечения под пристальным мониторингом, с условием, что пациенты хорошо информированы как об ожидаемой пользе, так и возможном вреде от использования препаратов. Особое внимание уделяется регистрации любых побочных действий, которые развиваются в ходе лечения и сообщению о них в соответствующие органы. Как и со всеми другими противотуберкулезными препаратами, бедаквилин и деламамид не должны использоваться в монотерапии, их рекомендовано использовать в составе комбинированной терапии, и никогда не добавлять как единственный эффективный препарат к неэффективной схеме.

5.3. Критерии отбора пациентов для режимов, включающих новые и перепрофилированные препараты

Взятию на режим лечения, включающий новые препараты, подлежат следующие категории пациентов:

- Пациенты с РУ ТБ с высоким риском развития или подтвержденной устойчивостью и / или непереносимостью к ФХ и / или ИПВР, а также пациенты с высоким риском неблагоприятного исхода лечения, таким, как тяжелое течение заболевания и др.

- Взрослые и дети, а также ВИЧ-инфицированные пациенты с клиническим диагнозом ТБ, которые были в тесном контакте с больными М/ШЛУ ТБ, которые не подлежат взятию на краткосрочные режимы, также следует рассматривать для лечения по режимам, содержащим новые и перепрофилированные препараты, как описано в данном руководстве.

5.4. Формирование режимов, включающих новые и перепрофилированные препараты

Формирование схемы лечения по режимам, включающим новые и перепрофилированные препараты:

- Стандартная продолжительность интенсивной фазы будет составлять не менее 8 месяцев и продолжительность поддерживающей фазы будет не менее 12 месяцев;
- В зависимости от эффективности лечения (индикатор – конверсия мазка и культуры) и сохранения чувствительности к препаратам в схеме, будет зависеть продолжительность интенсивной фазы и, следовательно, применение инъекционных препаратов. Если в течение 8 месяцев не достигается конверсия культуры, интенсивная фаза может быть продлена до наступления конверсии, но, в общем, должна составлять не более 10 месяцев;
- Режим составляется на основе самых последних результатов ТЛЧ пациента и истории предыдущего лечения противотуберкулезными препаратами
- Режим должен состоять не менее, чем из 5 препаратов с подтвержденной или высокой вероятностью чувствительности из следующего списка: Bdq или Dlm, Lfx (Mfx), Cm (Am), Pto, Lzd, Cfz, Cs, Z, E, H (высокая доза), PAS, Амоксиклав, Имипенем;
- Bdq или Dlm должны быть использованы в течение 6 месяцев. Использование Bdq или Dlm может быть продлено решением ЦВКК по МЛУ ТБ в тех случаях, когда оставшаяся схема недостаточно эффективна (менее 4-х эффективных лекарственных средств) и отмечается хорошая переносимость данных препаратов.
- Назначать ИПВР следует один раз в день (т.е. не делить суточную дозу в течение дня). Если у пациента появляются побочные явления, инъекционный препарат может быть назначен три раза в неделю, но предпочтительно только после наступления конверсии культуры.
- Для ВИЧ-инфицированных пациентов, АРТ будет назначена в течение

первых 8 недель от начала лечения противотуберкулезными препаратами. Для пациентов, получающих АРТ, рекомендуется использовать деламаид (при наличии в стране) вместо бедаквилина.

Примечание:

- Для пациентов, зарегистрированных для лечения по режимам, включающим новые препараты (Bdq или Dlm), информированное согласие должно быть получено в соответствии с руководящими принципами ВОЗ (Приложение 3).
- Для ВИЧ-инфицированных пациентов АРТ будет назначена в течение первых восьми недель от начала лечения М/ШЛУТБ. Для пациентов, получающих АРТ, деламаид следует использовать вместо бедаквилина.
- Если будет принято решение об использовании деламаида или бедаквилина для детей с надлежащими мерами безопасности, то для детей младше 12 лет деламаид должен быть препаратом выбора.
- Необходимо обеспечить пациента информационно-образовательными материалами на местном, доступном для него языке.
- Дополнительная информация о противопоказаниях и мерах предосторожности при применении ПВР приводится в Приложении 6.
- К пациентам с высоким риском дополнительной устойчивости к ФХ и / или ИПВР относятся лица из тесного контакта с пациентом ШЛУ ТБ и / или пациенты, которые при предыдущем лечении получали ПВР в течение одного и более месяцев.
- Для пациентов, которые отказываются дать согласие на краткосрочный режим лечения МЛУ ТБ или лечение по режиму, включающему новые препараты, следует назначать стандартный режим согласно Национального руководства, в котором предписано: 8 мес. Am (Cm), Lfx (Mfx), Pto, Cs, Z, PAS / 12 Lfx, Pto, Cs, Z, PAS.
- Рекомендации по применению деламаида у детей даны в Руководстве ВОЗ по применению деламаида у детей и подростков (2016 г.)

Таблица 1. Новая классификация противотуберкулезных препаратов, рекомендуемых для лечения РУ ТБ и М/ШЛУ ТБ (ВОЗ, 2016)

А. Фторхинолоны	Левифлоксацин		Lfx
	Моксифлоксацин		Mfx
	Гатифлоксацин		Gfx
В. Инъекционные препараты 2 ряда	Амикацин		Am
	Капреомицин		Cm
	Канамицин		Km
	(Стрептомицин)		(S)
С. Другие препараты 2 ряда	Этионамид/Протионамид		Eto/Pto
	Циклосерин/Теризидон		Cs/Trd
	Линезолид		Lzd
	Клофазимин		Cfz
D. Добавленные препараты (не являются частью основного режима МЛУ ТБ)	D1	Пиразинамид	Z
		Этамбутол	E
		Изониазид	H
	D2	Бедаквилин	Bdq
		Деламанид	Dlm
	D3	Парааминосалициловая кислота	PAS
Имипенем – циластатин		Imp	
Мерапенем		Mpn	
Амоксициллин-клавуланат (Тиоцетазон)		Amx-Clv (T)	

Таблица 2. Пошаговое составление схемы лечения пациентов с РУ и М/ШЛУ ТБ (индивидуальные режимы)

ШАГ 1	Bdq или Dlm	Выбрать новый препарат
ШАГ 2	Выбрать фторхинолон	Lfx Mfx
<p>Помимо определения чувствительности штамма к офлоксацину, при каждом тесте должна быть определена чувствительность также к моксифлоксацину и левофлоксацину:</p> <ul style="list-style-type: none"> - При известной устойчивости только к офлоксацину использовать левофлоксацин (при условии наличия информации, что у данного пациента не было неудачи лечения или не было контакта с больным с подтвержденной устойчивостью к левофлоксацину) 		

Режимы, включающие новые и перепрофилированные препараты для лечения ЛУ ТБ в РТ

<ul style="list-style-type: none"> - При устойчивости к офлоксацину и / или левофлоксацину, но при сохраненной чувствительности к моксифлоксацину (на ТЛЧ), следует рассмотреть вопрос о добавлении моксифлоксацина к режиму - Моксифлоксацин следует использовать только в крайнем случае и при условии тщательного клинического мониторинга. В таком случае, потенциальная польза от моксифлоксацина должна соизмеряться с дополнительной токсичностью по удлинению интервала QT на ЭКГ при одновременном применении с бедаквилином - Если выявлена устойчивость ко всем препаратам 2 группы, следует исключить ФХ из режима <p>Необходимо помнить о том, что Bdq имеет свойство накапливаться в организме, и, даже в случае его отмены, при замене Lfx на Mfx, может усугубляться их совместное токсическое действие на сердце (удлинение интервала QT)</p>		
ШАГ 3	Выбрать инъекционный препарат	Cm Am
<ul style="list-style-type: none"> - В схему включается тот инъекционный препарат, к которому до сих пор сохранена чувствительность - Если отмечается устойчивость ко всем инъекционным препаратам, надо выбрать тот инъекционный препарат, который пациент никогда не получал 		
ШАГ 4	Другие ПТП второго ряда (ПВР)	Pto Lzd Cfz Cs (Trd)
<ul style="list-style-type: none"> - Добавить все препараты, которые отвечают критериям эффективности - Не следует включать тот препарат, к которому нет эффективности или отмечаются серьезные побочные действия - Если сложно/невозможно оценить эффективность препарата, он может быть добавлен к режиму, но не должен рассматриваться как один из эффективных препаратов второго ряда 		
ШАГ 5	ПТП 1 ряда	Z E Isoniazid
Z рутинно добавляется в большинство режимов лечения		
ШАГ 6	Добавить препараты	PAS Amx/Clv Imp/Cln Meropenem
Добавить один или несколько препаратов в случае, если схема не содержит 5 эффективных препаратов.		

Первоначальный индивидуализированный режим будет начат на основе риска устойчивости к ФХ и/или ИПВР или на основании результатов генотипического ТЛЧ (LPA SLD/ Хайн на ПВР) в ожидании результатов фенотипического ТЛЧ на ПВР. Примеры схем первоначальных индивидуальных режимов:

- Для пациентов с риском устойчивости к ФХ и / или ИПВР - будет начат режим с Bdq (Dlm), Lfx (Mfx), Cm, Lzd, Cfz, Pto;
- Для пациентов без риска устойчивости к ФХ и / или ИПВР, где индивидуализированный режим назначается в связи с другими причинами (например, тяжелым течением ТБ), будет начат режим лечения с Bdq (Dlm), Lfx, Cm (Am) Pto, Cfz, Z.

Формирование режима лечения для беременных пациенток с М/ШЛУТБ:

- Большинству беременных больных следует начинать лечение, как только поставлен диагноз. В случаях, если заболевание протекает стабильно и процесс не обширный (минимальный) из-за того, что большинство тератогенных эффектов происходит в первом триместре беременности, лечение может быть отложено до второго триместра. Можно ограничиться тремя или четырьмя пероральными ПВР которые, вероятнее всего, будут весьма эффективными против инфицирующего штамма, с добавлением пиразинамида.
- Сразу после родов режим должен быть усилен применением ИПВР и другими лекарственными препаратами по мере необходимости.
- Следует избегать назначения инъекционных препаратов. Аминогликозиды могут быть особенно токсичны для слуховой системы развивающегося плода. Cm может нести риск ототоксичности, но является инъекционным препаратом выбора в случаях, когда требуется назначение инъекционного ПТП из-за прямой угрозы жизни в результате ЛУ ТБ. Чтобы уменьшить воздействие лекарственного средства на плод, возможно назначение капреомицина с самого начала лечения три раза в неделю.
- Следует избегать назначения Pto (Eto), так как это может увеличить риск тошноты и рвоты, связанных с беременностью, и также имеются данные исследований на животных о тератогенном эффекте данного препарата.
- Несмотря на ограниченные данные о безопасности и возможности продолжительно использовать ФХ, Cs, PAS и Amx / Clv во время беременности, они считаются препаратом выбора для лечения беременных пациенток с ЛУ ТБ.

- Так как у беременных часто трудно определить переход между интенсивной и поддерживающей фазами, инъекционный препарат может быть назначен в течение от трех до шести месяцев после родов, иногда даже в середине лечения. В качестве альтернативы, в случае, если в течение восьми месяцев отмечается улучшение заболевания без инъекционного препарата, добавлять его в схему лечения не обязательно.

5.5. Рекомендуемые дозы препаратов и способы применения

Применение новых препаратов

Рекомендуется применение Vdq максимально сроком до 24 недель (6 месяцев) от начала лечения в форме таблеток по 100 мг. Схема дозировки на 6 месяцев следующая:

- 1-2 неделя: Vdq в дозе 400 мг (4 таблетки по 100 мг) ежедневно (семь дней в неделю)
- 3-24 неделя: Vdq в дозе 200 мг (2 таблетки по 100 мг) 3 раза в неделю (по крайней мере, с интервалом приема не менее 48 часов между дозами) при суммарной дозе 600 мг в неделю.

Всего на 6-месячный курс лечения бедаквилином потребуется 188 таб.

2 нед. x 7 дн. x 4 таб.= 56 таб. }
22 нед. x 3 дн. x 2 таб.= 132 таб. } Всего: 188 таб.

- Фармакокинетика и безопасность Vdq для детей не были официально оценены. Лица в возрасте до 18 лет не были включены во IIb стадию исследований бедаквилина. Пациенты в возрасте 12 лет и старше, как правило, имеют аналогичную фармакокинетическую со взрослыми пациентами. Лекарственные регуляторные органы стран с высоким уровнем надзора согласились, что рекомендуемые дозировки для взрослых могут распространяться и для этой группы населения, но при условии использования этого препарата с осторожностью и после тщательного анализа риска и пользы.
- Все дети и подростки, которым назначается схема с Vdq, должны проходить регулярный клинический контроль с тщательным документированием

Режимы, включающие новые и перепрофилированные препараты для лечения ЛУ ТБ в РТ

хода лечения и результатов.

- Максимальная рекомендуемая продолжительность приема Dlm - 24 недели (6 месяцев). Взрослым и детям в возрасте от 13 лет и старше назначается в стандартной дозе по 100 мг x 2раза/день.
- Dlm можно давать детям с ЛУ ТБ в возрасте 6-14 лет, если их вес составляет 20 кг или больше, так как данные по фармакокинетике и по безопасности доступны для назначения оптимальной дозировки лишь для этой группы населения. Дети в возрасте от 6 до 14 лет должны получать 50 мг препарата два раза в день.

Таблица 3. Ежедневные дозировки противотуберкулезных препаратов для взрослых с учетом веса (для пациентов с весом ≥30 кг)

Наименование препарата	Ежедневная дозировка	30–35 кг	36–45 кг	46–55 кг	56–70 кг	>70 кг
Пиразинамид	20–30 мг/кг один раз в день	800 мг	1000 мг	1200 мг	1600 мг	2000 мг
Этамбутол	15–25 мг/кг один раз в день	600 мг	800 мг	1000 мг	1200 мг	1200 мг
Левифлоксацин	750–1000 мг один раз в день	750 мг	750 мг	1000мг	1000мг	1000мг
Моксифлок-сацин	400 мг один раз в день	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг*	400 мг*
Этионамид	500–750 мг/в день двумя отдельными дозами	500 мг	500 мг	750 мг	750 мг	1000 мг
Протионамид	500–750 мг/в день двумя отдельными дозами	500 мг	500 мг	750 мг	750 мг	1000 мг
Циклосерин	500–750 мг/в день двумя отдельными дозами	500 мг	500 мг	500 мг	750 мг	750 мг
Парааминосалициловая кислота	8 г/в день двумя отдельными дозами	8 г	8 г	8 г	8 г	8–12 г

* Хорошие результаты были достигнуты в отношении тех пациентов, которые принимали краткосрочные схемы лечения МЛУ ТБ в рамках программного лечения и дозировка моксифлоксацина которых составляла 400 мг независимо от веса. В исследовании STREAM доза по 800мг моксифлоксацина использовалась в рамках клинического испытания. До получения дополнительных результатов по безопасности 800 мг моксифлоксацина, проект Challenge TB не рекомендует назначать высокую дозировку.

Режимы, включающие новые и перепрофилированные препараты для лечения ЛУ ТБ в РТ

Бедаквилин	400 мг один раз в день в течение 2 недель, затем по 200 мг 3 раза в неделю					
Деламамид	100 мг два раза в день (общая ежедневная доза 200 мг)					
Клофазимин	200–300 мг ежедневно (2 первых месяца), затем сократить до 100 мг ежедневно (альтернативная доза по 100 мг ежедневно)					
Линезолид	600 мг один раз в день	600 мг	600 мг	600 мг	600 мг	600 мг
Амоксициллин/ клавулановая кислота (7/1)	875 мг амоксициллин/125 мг клавулановая кислота (соотношение 7:1) 80 мг/кг в день двумя раздельными дозами	2600 мг	2600 мг	2600 мг	2600 мг	2600 мг
Амоксициллин/ клавулановая кислота (8/1)	500 мг амоксициллин/62.5 мг клавулановая кислота (соотношение 8/1) 80 мг/кг в день двумя раздельными дозами	3000 мг	3000 мг	3000 мг	3000 мг	3000 мг
Высокая доза Изониазида	10 мг/кг в день, максимальная суточная доза 600 мг	300 мг	400 мг	500 мг	600 мг	600 мг
Имипенем/ Циластатин	1000 имипенем/1000 мг циластатина два раза в день					
Меропенем	1000 мг по три раза в день (альтернативная доза по 2000 мг два раза в день)					

Таблица 4. Ежедневная доза инъекционных ПТП для взрослых с учетом веса (для пациентов с весом ≥ 30 кг)

Наименование препарата	Ежедневная доза	30–33 кг	34–40 кг	41–45 кг	46–50 кг	51–70 кг	>70 кг
Канамицин	15–20 мг/кг один раз в день	500 мг	625 мг	750 мг	875 мг	1000 мг	1000 мг

Амикацин	15–20 мг/кг один раз в день	500 мг	625 мг	750 мг	875 мг	1000 мг	1000 мг
Капреомицин	15–20 мг/кг один раз в день	500 мг	600 мг	750 мг	800 мг	1000 мг	1000 мг

Таблица 5. Дозировка ПТП для детей по весу: см. Приложение 5 по детальному описанию дозировок ПТП для детей

Наименование препарата	Суточная педиатрическая доза в мг/кг (максимальная доза в мг)
Бедаквилин	300 мг в день - в первые 2 недели, затем 200 мг - три раза в неделю
Деламаид	20 – 34 кг - 50 мг два раза в день, в течение 24 недель >35 кг - 100 мг два раза в день, в течение 24 недель
Фторхинолоны	
Левифлоксацин	7.5 – 10 (750)
Моксифлоксацин	7.5 – 10 (400)
Инъекционные препараты 2 ряда	
Канамицин	15 – 30 (1000)
Амикацин	15 – 22.5 (1000)
Капреомицин	15 – 30 (1000)
Другие препараты 2 ряда	
Этионамид/протионамид	15 – 20 (1000) 2 раза в день
Циклосерин/ теризидон	10 – 20 (1000) 2 раза в день
Линезолид	10 мг/кг/доза 2 раза в день для ребенка < 10 лет; 300 мг в день для ребенка ≥ 10 лет (600)
Клофазимин	2 – 3 (200)
Дополнительные препараты	
Пиразинамид	30 – 40
Этамбутол	15 – 25
ПАСК	200 – 300
Амоксициллин – клавуланат	80 (4000 амоксициллина и 500 клавуланата)
Меропенем	20 – 40 (6000)

5.6. Применение режимов, включающих новые и перепрофилированные препараты в особых ситуациях и у отдельных групп пациентов

Применение режимов, включающих новые и перепрофилированные препараты, заслуживают особого внимания при применении у следующих категорий пациентов:

- Женщины в период беременности и грудного вскармливания
- Пациенты с ВИЧ инфекцией - ЛЖВ
- Пациенты с Внелёгочным ТБ
- Пациенты с Гепатитом В или С
- ЛУИН
- Пациенты, находящиеся в заключении.

Применение новых и перепрофилированных препаратов у беременных женщин и в период грудного вскармливания

Нет полных данных о безопасности этих препаратов на развивающийся плод или при грудном вскармливании детей. Поэтому необходимо при применении данных препаратов у беременных или кормящих пациенток, взвесить риск и пользу использования данного препарата.

Исследования на животных с Bdq не выявили репродуктивную токсичность. В то время как исследования на животных с Dlm выявили репродуктивную токсичность.

Линезолид можно использовать при беременности и кормлении грудью.

Sfz аккумулируется в липидах, он будет выделяться во время грудного вскармливания, поэтому его не рекомендуют применять во время грудного вскармливания.

Тестирование на беременность при применении новых препаратов такое же, как и при рутинном программном ведении случаев ЛУ ТБ.

Учитывая длительный период полувыведения Bdq, если пациентка забеременела во время приема препарата, отменять его бесполезно, так как он будет находиться в крови как минимум еще 5,5 месяцев. Обычно к этому времени, как правило, она уже прошла первый триместр беременности, при котором возможно возникновение тератогенного эффекта.

Взаимодействие с различными контрацептивными средствами до конца не изучено.

Применение новых и перепрофилированных препаратов у ЛЖВ

Новые препараты должны быть приоритетными в группе больных с сочетанной инфекцией, учитывая высокую смертность таких больных. Но следует учитывать следующие особенности сочетания применения новых препаратов и антиретровирусной терапии (АРТ):

- АРТ (EFV) может уменьшить уровень всасывания Bdq.
- Bdq не рекомендуется для использования со схемами АРТ, содержащими ингибиторы протеаз (ИП) (см. Аббревиатуру антиретровирусных препаратов).
- Если больной ещё не получает АРТ, тогда начинают режим с NVP независимо от числа клеток Cd4.
- Если пациент уже получает АРТ, включая NVP или Lopinavir/Ritonavir, лечение можно продолжать.
- Если пациент получает EFV, оценивают вирусную нагрузку (ВН).
- Если уровень ВН не определяем, меняют EFV на NVP, пока пациент принимает Bdq. После завершения приема Bdq, можно вновь поменять NVP на EFV.
- Если ВН - определяется, EFV меняют на Lopinavir/Ritonavir и лечение продолжают. Режим, содержащий Raltegravir, также может быть использован с Bdq.
- Таким образом, пациенты на Bdq должны получать NVP или ингибитор интегразы.
- После прекращения приёма Bdq, EFV можно возобновить сразу, поскольку EFV снижает уровень Bdq но не наоборот.
- Dlm может быть использован совместно с большинством схем АРТ.
- Lzd и Cfz не имеют взаимодействия с АРТ.

Применение новых и перепрофилированных препаратов у пациентов с внелёгочным ТБ

Поскольку пациенты с первичным внелёгочным туберкулезом не были включены в проводимые регистрационные исследования, подтвержденных данных об их неэффективности нет. Но по последним рекомендациям ВОЗ нет оснований полагать, что новые и перепрофилированные препараты не могут быть использованы для этой категории пациентов.

Применение новых и перепрофилированных препаратов у пациентов с гепатитами В или С

Нет достаточно информации об использовании Bdq или Dlm у пациентов с гепатитами В или С.

При использовании перепрофилированных препаратов Lzd и Cfz совместно с препаратами для лечения гепатита возможна дополнительная токсичность. Новые ингибиторы протеаз для лечения гепатита С никогда не использовались вместе с Bdq или Dlm.

Если у пациента имеется гепатит В или С, перед назначением новых лекарств нужно убедиться, что нет острого гепатита и уровень трансаминаз не превышает верхнюю границу нормы более, чем в 3 раза (<3 раз), а билирубин не превышает норму более, чем 1,5 раза (<1,5 раза).

При применении новых препаратов у таких пациентов требуется более частый мониторинг функции печени.

Применение новых и перепрофилированных препаратов у ЛУИН

Поскольку у лиц, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН), отмечается хроническая интоксикация и налицо активное поражение печени, следует с осторожностью применять ПВР. Необходимо по возможности, включить пациента в программу опиоидной заместительной терапии и лечения наркотической зависимости.

Применение новых и перепрофилированных препаратов у заключенных

Учитывая высокое число больных с ЛУ ТБ в тюрьмах, новые препараты должны быть доступны для заключённых. Эти препараты рекомендуются ВОЗ для использования и, таким образом, могут быть использованы в тюрьмах. Необходимо лишь организовать в пенитенциарной системе условия для внедрения новых препаратов.

Глава 6



*Ведение пациентов до, во
время и после лечения М/ШЛУ ТБ*

6.1. ЦВКК по ЛУ ТБ

Центральные врачебно-консультативные комиссии (ЦВКК) по ЛУ ТБ созданы при Республиканском центре защиты населения от ТБ, а также на областных/региональных уровнях программы. Состав и функционирование ЦВКК осуществляется согласно «Положения о Центральных врачебно-консультативных комиссиях» (См. Приложение 1).

ЦВКК обеспечивает регистрацию каждого рифампицин-устойчивого случая ТБ и анализ результатов мониторинга лечения, как минимум, каждый месяц с момента начала лечения во время интенсивной фазы химиотерапии до момента завершения интенсивной фазы лечения, и, как минимум, ежеквартально в течение поддерживающей фазы химиотерапии и до момента завершения лечения.

В случае возникновения каких-либо осложнений или реверсии мокроты во время лечения, каждый случай должен быть дополнительно рассмотрен РЦВКК по МЛУТБ.

ЦВКК рассматривает каждый представленный случай ТБ с бактериологически подтвержденной лекарственной устойчивостью, устанавливает клинический диагноз и назначает оптимальную схему лечения. ЦВКК, проводя анализ результатов мониторинга лечения больных с ЛУ ТБ, по мере необходимости, проводит корректировку схем лечения, доз, продолжительности лечения, а также проводит снятие с лечения при завершении курса лечения, либо по медицинским показаниям.

Таблица 6. Задачи ЦВКК по МЛУ-ТБ по оценке состояния пациента на разных этапах лечения

Время от начала лечения	Задачи
Время взятия на лечение («0» месяц) На 2 месяце от начала лечения	Оценка критериев включения, оценка состояния пациента, формирование режима химиотерапии Оценка реакции на лечение (результаты исследований/тестов, клиническая динамика), мониторинг безопасности, корректировка режима на основе результатов ТЛЧ, оценка хирургом (при наличии показаний к вспомогательной хирургии)
На 4, 6 месяце от начала лечения	Оценка реакции на лечение, оценка побочных действий, решение о переводе на поддерживающую фазу

На 3, 6, 9, 12 месяцах поддерживающей фазы	Оценка реакции на лечение, побочных действий, решение о завершении лечения или его продлении при необходимости
Дополнительно	В случае серьезных побочных действий, осложнений и других клинических ситуаций

6.2. Процедура взятия на лечение и форма информированного согласия

Все пациенты с подтвержденным РУ ТБ, должны быть представлены на заседание республиканской ЦВКК на предмет установления диагноза ЛУ ТБ и определения режима лечения с приоритетным взятием на краткосрочный режим лечения.

До представления на ЦВКК, городским/районным фтизиатром должна быть проведена оценка состояния пациента: анамнез заболевания, общий и физикальный осмотр, данные клинических и бактериологических лабораторных исследований, рентгенологических исследований, вес, рост (особенно, у детей), тестирование на ВИЧ (см. Приложении 2а и 2б – базовые тесты и исследования). Необходимо оценить наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний.

Базовые (обязательные) лабораторные исследования включают: микроскопию мазка, посев на культуру, фенотипические и / или генотипические ТЛЧ, а также основные параметры общего клинического и биохимического анализа крови (полный анализ крови, показатели ферментов печени (трансаминаз), электролиты, уровень тиреотропного гормона [ТТГ], уровень глюкозы, креатинина сыворотки крови, уровень калия). Также важным для взятия на лечение является проведение аудиометрии. Для ВИЧ-инфицированных также следует по возможности определить базовый уровень лимфоцитов и уровень вирусной нагрузки у ВИЧ пациентов, которые, по крайней мере, 6 месяцев получают антиретровирусную терапию).

Для женщин детородного возраста следует регулярно проводить тесты на беременность, и обязательно подобрать подходящие методы контрацепции на весь период лечения.

Дополнительные тесты (например, ЭКГ, исследования на вирусный гепатит В и С, уровень клубочковой фильтрации) и консультации (например, врача-психиатра, невропатолога) могут быть применены в зависимости от режима лечения.

После принятия решения на ЦВКК пациенту будет представлена информация о лечении по назначенному режиму и предложено подписать форму информированного согласия на лечение М/ШЛУ ТБ (см. Приложение 3). Врач обязан предоставить пациенту подробную информацию о схеме лечения,

мониторинге и контрольных исследованиях, а также о преимуществах и возможных рисках назначенного режима лечения. Пациенту должно быть предоставлено достаточно времени, чтобы получить ответы на все интересующие вопросы, а врач, соответственно, должен помочь пациенту принять осознанное решение для предстоящего лечения и постараться решить возможные проблемы. Форма информированного согласия на лечение М/ШЛУ ТБ должна быть заверена личной подписью пациента или, в случае неграмотности пациента - подписью доверенного сопровождающего лица, в случае несовершеннолетия пациента, - подписью родителя/опекуна, в соответствии с местным законодательством в Таджикистане.

Пациент при назначении лечения по одному из режимов ЛУ ТБ в обязательном порядке регистрируется в Журнале ТБ-03У, куда вносятся все его данные (паспортные данные, дата начала лечения, исследования, проведенные до начала лечения, а также далее в процессе лечения, данные о назначенной схеме лечения, примечания и др.). Журнал является регистром по устойчивым формам туберкулеза в районе/городе/данном учреждении и находится у фтизиатра. На каждого пациента заполняется «Медицинская карта больного ЛУ ТБ – ТБ-01У», куда вносятся все имеющиеся данные пациента на момент заполнения: паспортные данные, результаты исследований и тестов, подтверждающие диагноз, дата начала лечения, название учреждения, на базе которого начато лечение, схема лечения, тип заболевания, примечания (факторы и группы риска, сопутствующие заболевания и др.). В последующем, в процессе лечения данные о больном, результаты исследований и тестов, данные о консультациях узких специалистов, информация о побочных действиях и др. постоянно дополняются.

6.3. Критерии госпитализации и выписки пациентов из стационара

При получении лечения по краткосрочному режиму лечения МЛУ ТБ, в случае, если нет особых показаний для госпитализации, пациент может проходить лечение в амбулаторных условиях по месту жительства. Но есть ситуации, когда госпитализация в специализированное отделение (МЛУ ТБ) противотуберкулезного стационара является необходимостью.

Критерии госпитализации для пациентов М/ШЛУ ТБ:

1. Пациенты с ТБ легких с положительным результатом микроскопии мокроты

при наличии проблем с условиями проживания или доступа к медицинской помощи (проживание в условиях большого скопления людей, например, многодетная семья, наличие детей до 5 лет, беременных женщин, ВИЧ-инфицированных, проживание в доме престарелых, вынужденное пребывание в казарменных условиях, в пенитенциарных учреждениях, проживание в отдаленных горных районах/кишлаках с отсутствием доступа к медицинской помощи и медицинскому наблюдению, а также социально-дезориентированные группы пациентов, злостно нарушающие режим лечения: БОМЖи, лица, страдающие различными видами химической адикции - алкоголизмом, наркоманией и т.д.);

2. Пациенты с тяжелым клиническим состоянием:

- Гектическая лихорадка, сопровождающаяся повышением температуры выше 38°C, обильным потоотделением, тремором и внезапной потерей сознания.
- Дыхательная недостаточность 2-3 степени.
- Сердечная недостаточность функционального класса 3-4.
- Быстрая потеря веса, кахексия: индекс массы тела меньше, чем 16 (кг/м²) (при норме ИМТ от 18.5 до 25)

3. Осложнения туберкулеза: профузное легочное кровотечение, кровохарканье, спонтанный пневмоторакс, эмпиема плевры и др.

4. Необходимость адаптации к режиму лечения туберкулеза у больных с сопутствующими заболеваниями: декомпенсированный сахарный диабет, хронический гепатит, хроническая почечная недостаточность, депрессия/психоз, отягощенный аллергологический анамнез и др. случаи, требующие адаптации к режиму химиотерапии в стационарных условиях.

5. Диагностика и лечение серьезных побочных действий на ПТП.

6. Вспомогательное хирургическое лечение.

В связи с недостатком опыта ведения больных на новых режимах в амбулаторных условиях, а также необходимостью тщательного клинического мониторинга и мониторинга безопасности препаратов, пациентов на индивидуальных режимах лечения М/ШЛУ ТБ, включающих новые и перепрофилированные препараты, рекомендуется проводить лечение на интенсивной фазе в специализированном отделении ШЛУ ТБ Национального Центра туберкулеза, пульмонологии и грудной хирургии. В исключительных случаях, если пациент не сможет получать ИФ лечения в стационаре, лечение может проводиться в амбулаторных условиях по месту жительства при организации тщательного мониторинга лечения и соблюдения инфекционного контроля.

Условия выписки из стационара

Выписка из стационара осуществляется по решению ЦВКК по ЛУ ТБ/областных ВКК при следующих условиях:

- Больной хорошо переносит ПТП второго ряда в назначенной схеме, либо при наличии ПД, которые хорошо купируются
- Наступила стабилизация процесса, отмечается клинкорентгенологическая динамика процесса и прекратилось бактериовыделение
- Определено учреждение на базе которого больной будет продолжать лечение
- Определено, где и когда будет выполняться мониторинг лечения, включая лабораторные исследования
- Медработники учреждения ПМСП, на базе которого больной будет продолжать лечение, обучены принципам НКЛ и ведения случаев с ЛУ ТБ
- Если имеются общинные помощники (представители/лидеры общины, волонтеры), привлеченные к проведению НКЛ и обученные принципам проведения НКЛ среди больных с М/ШЛУ ТБ
- На уровне первичной медико-санитарной помощи организована система психо-социальной поддержки больных с ЛУ ТБ для обеспечения приверженности к лечению в амбулаторных условиях.

Необходима четкая координация между персоналом стационара и персоналом ПМСП при выписке пациента из стационара. Врач ПМСП обязан обеспечить ежемесячные контрольные визиты пациента к фтизиатру для контрольного осмотра и сдачи анализов. При необходимости в рамках реализуемых грантов и проектов, либо силами самих учреждений ПМСП необходимо найти, обучить и привлечь к НКЛ социальных работников/активистов общины/волонтеров, которые могут обеспечить поддержку лечения пациентов с ЛУ ТБ.

Пациенты, а также члены их семей, должны участвовать в процессе принятия решений с самого начала лечения, чтобы обеспечить оптимальную приверженность к лечению. Вопрос выписки из больницы должен обсуждаться с больным и его семьей. Следует установить дату, когда больной станет подотчетным местному учреждению ПМСП. Также больным следует сообщить название и адрес учреждения ПМСП по месту проживания и подробно проинструктировать о том, как туда добраться и имя контактного работника ПМСП.

Критерии выписки из стационара:

1. Больной не испытывает каких-либо неконтролируемых или тяжелых ПД на препараты или не находится в состоянии, которое не позволяет перевести больного на амбулаторный этап лечения на базе учреждения ПМСП по месту проживания (например, наличие почечной недостаточности или потребность в оксигенотерапии и др.).
2. Больной в состоянии посещать учреждение ПМСП по месту проживания для получения ежедневного контролируемого лечения, под наблюдением ответственного медработника/обученного социального работника/волонтера/члена сообщества.
3. У больного имеются два последовательных отрицательных результата ежемесячного анализа микроскопии мокроты. В качестве исходного документа может служить регистрационный журнал ТБ-03У (регистрации ЛУТБ), содержащий все последовательные результаты лабораторных анализов мокроты.

Тем не менее, в ряде случаев больные ЛУ ТБ могут быть выписаны в условиях отсутствия критериев выписки из больницы. В таких случаях можно договориться с учреждением ПМСП по месту жительства относительно более раннего начала амбулаторного лечения этих больных.

Следует назначить время и организовать первое посещение учреждения ПМСП или визит общинного работника по НКЛ на дом больному. Все необходимые документы должны быть отправлены в учреждение ПМСП (в оригинале или факсом):

- Выписка из истории болезни с рентгенограммами
- Карта лечения больного ТБ 01У.

6.4. Ведение пациентов в амбулаторных условиях

Амбулаторное лечение должно быть организовано по двум различным моделям:

1. Пациент М/ШЛУ ТБ приходит в учреждение ПМСП по месту проживания (ТБ центр, ДОТС-кабинет, кабинет семейного врача, медицинский дом), где под непосредственным наблюдением обученного медицинского работника принимает противотуберкулезные препараты / манипуляции (в случае получения инъекций) и, в случае необходимости другие препараты для профилактики или устранения побочных действий;
2. Противотуберкулезные препараты доставляются больному на дом ответственным лицом (медсестра ТБ центра или семейная/участковая

медсестра, социальный работник /волонтер/обученный активист общины и т.д.), и пациент принимает препараты под непосредственным наблюдением ответственного лица.

Выбор соответствующей модели амбулаторного лечения осуществляется лечащим врачом вместе с пациентом. Каждый пациент, независимо от того, какая модель амбулаторного лечения будет применена, остается под наблюдением фтизиатра городского/районного ТБ центра.

6.5. Непосредственно контролируемое лечение (НКЛ)

В зависимости от решения ЦВКК о месте проведения НКЛ, оно должно проводиться либо ежедневно в условиях стационара, либо в условиях амбулаторного учреждения в течение 6 дней в неделю. Следует ежедневно при каждом посещении больного для получения лечения отмечать прием всех ПТП и данные о приверженности к лечению в Медицинской карте пациента с ЛУ ТБ (ТБ-01У).

К процессу НКЛ в качестве помощников медицинского персонала первичных учреждений на амбулаторной фазе лечения могут привлекаться социальные работники и волонтеры ОО и НПО, лидеры сообществ, представители различных структур, организованных на уровне сообществ: сельских комитетов здоровья и групп поддержки лечения и др.

Лицом, координирующим действия всех участников процесса НКЛ, является фтизиатр городского /районного учреждения, который определяет тактику ведения данного пациента.

Обязанностью врача или среднего медработника первичного учреждения при проведении НКЛ является ежедневный опрос пациентов о побочных действиях, своевременное их выявление и регистрация в приложении ТБ-01У по активному мониторингу безопасности препаратов, а также проведение мероприятий по купированию ПД при их обнаружении. Несмотря на то, что решение по купированию ПД может принимать врач ПМСП, он должен своевременно довести информацию о любом ПД до сведения фтизиатра и обсудить дальнейшие шаги в случае тяжелых ПД. Фтизиатр должен своевременно заполнить желтую карту о СПД и незамедлительно представить случай на ЦВКК.

Во время проведения НКЛ с целью удержания больных на лечении и повышения приверженности к лечению является проведение мероприятий по психосоциальной поддержке.

6.6. Психосоциальная поддержка пациентов (ПСП)

Программа защиты населения от туберкулеза, по мере своих возможностей, должна проводить мероприятия, направленные на поддержку пациентов в преодолении финансовых, психосоциальных и социально-экономических барьеров, которые могут негативно повлиять на приверженность больного к лечению и поставить под угрозу его способность завершить лечение. Это еще более важно для пациентов с РУ и М/ШЛУ ТБ, принимая во внимание, что необходимо успешно завершить более длительное и более токсичное лечение. Наряду с этим, очень важна деятельность по обследованию контактов в целях предотвращения и контроля дальнейшего распространения ТБ.

Приверженностью к лечению называется осознанное решение пациента полностью следовать рекомендованному курсу лечения, принимая все предписанные медикаменты на протяжении всего времени, необходимого для лечения.

«Просто наблюдение за глотанием таблеток», без дополнительных услуг, помогающих пациентам преодолеть препятствия, приводящие к прерыванию лечения, не помогут достигнуть целей ДОТ». (ВОЗ, 2003 г.)

Ряд исследований, изучавших НКЛ, как часть более широкого пакета услуг, направленных на укрепление приверженности пациентов к соблюдению терапевтического режима, показал значительное улучшение исходов лечения:

- повышение успеха лечения
- снижение % отказов от лечения
- снижение уровня заболеваемости ТБ
- снижение развития первичной и приобретенной ЛУ.

Для достижения оптимальной приверженности наиболее эффективен подход, разработанный совместно с пациентом. Методы поддержки лечения, а не сам режим лечения, должны быть индивидуальными, и отвечать специфическим нуждам пациента.

В Республике Таджикистан имеется практика оказания различных видов социальной помощи: ежемесячные продуктовые пакеты, различные виды поддержки больным МЛУ ТБ, оказываемых через программы грантов для местных НПО (оказание помощи в получении льгот на оплату коммунальных услуг, топлива в осенне-зимний период, продуктов питания). Также планируется продолжить положительный опыт мероприятий по адвокации и социальной мобилизации, направленных на вовлечение местных органов самоуправления (хукуматов и джамоатов) в противотуберкулезные мероприятия для создания

устойчивых платформ на уровне общин по поддержке больных ТБ и членов их семей.

Контролируемое лечение, включая частоту и время посещения ответственного лица, будет организовано таким образом, чтобы весь процесс был удобен для больного.

Мероприятия должны быть всесторонними и с вовлечением как можно большего числа сторонников для оказания ПСП больным:

- организовать тесное взаимодействие со специалистами районных/городских/областных ТБ служб и ПМСП
- на основе разработанных критериев, проводить отбор больных, нуждающихся в предоставлении психологической поддержки, с целью удержания их на лечении, регулярно их навещать и проводить психологические беседы с привлечением профессиональных подготовленных психологов или специалистов ЦБТ, прошедших обучение по психо-социальной поддержке
- Регулярно проводить оценку больных с факторами риска на отрыв (или перерыв) от лечения и использовать своевременную систему оповещения о таких случаях районному/городскому фтизиатру
- Проводить информационно-образовательные сессии по вопросам туберкулеза, здорового образа жизни для больных и членов их семей
- Тесно взаимодействовать с органами местной власти по вопросам оказания психосоциальной поддержки больных ТБ и МЛУ ТБ. Проводить пропаганду поддержки модели амбулаторного лечения ТБ и МЛУ ТБ больных в сообществах.

6.7. Контроль эффективности лечения/мониторинг лечения

Клинический мониторинг при получении лечения по краткосрочному режиму будет проводиться для всех пациентов в течение первых 2 недель после начала лечения МЛУ ТБ больных, а затем ежемесячно до окончания интенсивной фазы лечения (в течение 4 месяцев, а при продлении – до 6 месяцев) и ежеквартально – до окончания поддерживающей фазы лечения (в течение 5 месяцев). При индивидуальном режиме клинический мониторинг на интенсивной фазе (длится до 8 и более месяцев) будет проводиться ежемесячно, на ПФ (12 и более мес.) – ежеквартально.

При каждом визите пациента должна проводиться клинико-рентгенологическая

оценка эффективности и безопасности лечения. Лабораторные исследования должны проводиться в соответствии с таблицами: для краткосрочного режима – таблица 2а, а для индивидуального – 2б. Для регистрации данных эффективности и безопасности лечения врачом будет использоваться пересмотренная форма ТБ-01У, куда должны вноситься все данные и результаты диагностических и лабораторных тестов.

Любые клинические события (побочные действия или нежелательные реакции) и любые необходимые дополнительные диагностические тесты или дополнительное лечение будут регистрироваться в этой медицинской форме. В случае возникновения непредвиденных ситуаций, пациент должен иметь номер экстренного телефона, по которому он сможет позвонить ответственному медицинскому работнику.

Врач-фтизиатр при каждом посещении больного должен проводить отслеживание клинико-рентгенологической динамики, результатов бактериологических исследований, мониторинга эффективности лечения и мониторинга ПД и отражать это в дневниках и этапных эпикризах в амбулаторной карте больного, ТБ-01У форме, Журналах регистрации ПД.

Мониторинг эффективности лечения

- Наиболее важным индикатором эффективности назначенной схемы лечения является конверсия культуры мокроты.
- Следует тщательно следить за признаками неэффективности лечения у пациентов.
- Мониторинг эффективности лечения осуществляется посредством регулярного сбора анамнеза, физикального осмотра, рентгенологической динамики и результатов лабораторных тестов. Для детей рекомендуется ежемесячное измерение роста и веса, чтобы убедиться в их нормальном развитии. Для взрослых, вес должен быть записан ежемесячно (рост фиксируется только в начале лечения).
- Рентгенограммы следует повторять в динамике, по крайней мере, один раз в шесть месяцев для документирования прогресса и использования для сравнения с клинической динамикой состояния пациента.
- Тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) может быть повторен для пациентов, у которых остаются положительными мазок и/или посев на культуру или пациенты с неудачей лечения.
- Ключевым компонентом контроля за эффективностью лечения пациента

является лечение под непосредственным наблюдением (НКЛ со стороны лиц, ответственных за НКЛ, которые должны быть обучены признакам неэффективного лечения).

Таблица 7. Мероприятия по мониторингу эффективности лечения

Мониторинг и оценка	Рекомендуемая частота
Оценка /осмотр клинициста	Это клинический осмотр состояния пациентов врачом через 2 недели после начала лечения МЛУ ТБ больного, а затем ежемесячно до окончания лечения. Во время поддерживающей фазы: ежемесячный осмотр, если по медицинским показаниям нет необходимости проводить чаще. Ответственный по НКЛ навещает пациента ежедневно в период между консультациями врача и сообщает немедленно о любых проблемах клиницисту.
Приверженность к лечению	Проводится ежедневно со стороны лица, ответственного за НКЛ (медсестра, соцработник, лидер общины и др.).
Сбор мокроты на мазок и культуру	Исследование мазка и культуры ежемесячно в течение интенсивной фазы, и один раз в квартал – на поддерживающей фазе.
Вес	В начале, затем ежемесячно.
Рост	В начале лечения для всех (если возможно с определением ИМТ); ежемесячно для детей (контроль развития).
ТЛЧ	В начале лечения по режимам 1 и 2. Повторный ТЛЧ для пациентов, у которых нет конверсии культуры после 4-го месяца
Рентгенограмма органов грудной клетки	В начале, затем каждые 6 месяцев.

Оценка исходных условий и клинический мониторинг проводятся в рамках Национальной программы защиты населения от туберкулеза и основаны на рекомендациях ВОЗ. Все рекомендуемые осмотры и консультации, представлены в приложении 2. Все необходимые исследования должны проводиться в

лабораториях гарантированного качества в соответствии с рекомендуемой частотой и осуществляться на бесплатной основе.

6.8. Регистрация эффективности лечения

Исходы лечения пациентов, получавших терапию по одному из режимов лечения М/ШЛУ ТБ, будут вынесены по завершении полного курса лечения и зарегистрированы в специальном разделе медицинской карты ТБ-01У. Данные, полученные со всех учреждений данного района/города, должны быть обобщены и внесены в квартальный отчет по исходам лечения ТБ-08У (пересмотренного с учетом внедрения новых режимов и схем лечения).

Далее квартальные отчеты должны быть представлены на областной, затем национальный уровень.

Стандартные определения должны быть использованы для обобщения и анализа на уровне страны. Перечень минимальных стандартных определений, включая определения исходов лечения, в соответствии с руководящими принципами ПМЛУТ и аМБП, включены в Приложение 4.

Исходная информация для всех пациентов с РУ или М/ШЛУТБ, должна включать:

- демографические данные (возраст, пол, рост, вес и т.д.),
- история лечения туберкулеза,
- истории контакта М/ШЛУ ТБ,
- результаты лабораторных исследований (мазок, культура, ТЛЧ, Xpert MTB / RIF, LPA (Hain test) и т.д.) при диагностике РУ ТБ с указанием даты сбора образца(ов) и даты результата(ов) исследований,
- результаты рентгенограмм органов грудной клетки,
- дата начала и режим лечения,
- ВИЧ-статус и другие сопутствующие заболевания.

Регулярно должна быть собрана информация об эффективности лечения для всех диагностированных РУ ТБ или М/ШЛУ ТБ, начиная от начала лечения:

- Результаты исследований: начальных и контрольных (мазок, культура, ТЛЧ и т.д.),
- Любая корректировка схемы лечения, включая причины корректировки и даты корректировки,
- Результаты лечения,
- В соответствии с руководящими принципами ВОЗ по ПМЛУТ, после окончания лечения последующие визиты должны проводиться на 6 и 12 месяцах,

когда будут проводиться клинической осмотр и микроскопия мазка мокроты и культуры. Данные этих визитов должны быть записаны, как отдаленные исходы лечения (рецидив, отсутствие рецидивов).

6.9 . Клинический мониторинг и управление побочными действиями

Как уже отмечалось ранее, при каждом визите больного должна проводиться оценка безопасности принимаемых им препаратов. С целью предупреждения появления некоторых ПД и своевременного их выявления, регистрации и устранения должна проводиться лабораторные исследования в соответствии с Приложение 2. Во время лечения должен быть организован учет побочных реакций. Регистрация ПД должна проводиться в специальном приложении ТБ-01У по аМБП, затем в Журнале регистрации ПД пациентов с ЛУ ТБ. При незначительных ПД должны быть проведены мероприятия по их купированию, а также регулярные разъяснительные беседы для повышения приверженности больных к лечению. Врач ПМСП, обученный по программному ведению случаев ЛУ ТБ, может самостоятельно принимать решение и применять тактику купирования ПД, но он обязан своевременно довести информацию о любом ПД до сведения фтизиатра и обсудить дальнейшие шаги в случае тяжелых ПД. Фтизиатр должен своевременно заполнить Желтую карту о СПД и незамедлительно представить случай на ЦВКК для определения дальнейшей тактики ведения больного. Желтая карта заполняется в 3-х экземплярах: 1 экземпляр остается у врача, 2-ой экземпляр передается в ЦВКК, 3-ий экземпляр предоставляется в Отдел фармаконадзора Службы Государственного надзора за фармацевтической деятельностью. Оттуда сигнал передается в международный центр по мониторингу побочных действий в Упсале.

Порядок и процедуры проведения всех мероприятий по безопасности препаратов прописаны в **«Положении о порядке проведения активного мониторинга безопасности препаратов в учреждениях противотуберкулезной службы»**.

При ПД, требующих проведения дополнительных исследований или медикаментозного лечения, необходимо обеспечить доступ к бесплатным дополнительным исследованиям и вспомогательным препаратами для устранения ПД. Поскольку в стране утвержден промежуточный пакет по активному мониторингу безопасности препаратов (аМБП), в случае появления каких-либо серьезных побочных действий или побочных действий, вызывающих

особый интерес, их следует регистрировать в медицинской карте больного ТБ-01У, в Журнале регистрации ПД для пациентов с М/ШЛУ ТБ и в амбулаторных карточках пациентов.

- Мониторинг побочных действий должен проводиться систематически и своевременно. На каждой встрече НКЛ, медработник должен спрашивать пациента о наличии каких-либо симптомах ПД, включая кожные высыпания, желудочно-кишечные расстройства, психического расстройства (головная боль, тревога, депрессия, раздражительность, изменение поведения), желтуху, нарушения вестибулярного аппарата (тошнота, головокружение, атаксия), периферическую невропатию и симптомы электролитного дисбаланса (мышечные судороги, сердцебиение). Ототоксичность (потеря слуха) требует особого внимания.
- Лабораторные исследования следует проводить в соответствии с перечнем, указанным в Приложениях 2а и 2б.
- Для своевременного обнаружения и профилактики ПД, систематически должен проводиться мониторинг лабораторных и диагностических исследований, изложенных в Приложениях 2а и 2б. Особое внимание должно быть уделено мониторингованию ЭКГ, так как Mfx и Cfz, а также новые препараты Vdq и Dlm могут вызвать удлинение интервала QT на ЭКГ.
- Клинические осмотры врачом всех пациентов, необходимо проводить как минимум через 2 недели после начала лечения М/ШЛУ ТБ больных, а затем ежемесячно до окончания лечения. При каждом визите должна проводиться клиническая оценка с оценкой эффективности лечения и ПД. Безопасность лечения будет оцениваться врачом и / или медсестрой и регистрироваться в определенных формах по аМБП (вкладыш ТБ-01У, Журнал регистрации ПД, Желтая карта и др.).
- Следует регистрировать любые клинические события (ПД или реакции), а также любые ПД, которые потребуют дополнительных диагностических исследований и / или дополнительной терапии.
- При управлении ПД следует принять меры по устранению ПД и пересмотру схемы лечения для обеспечения безопасности. При незначительных ПД необходимо назначить препараты, для их устранения. При ПД, требующих дополнительных исследований и / или медицинского лечения, необходимо пересмотреть режим и схему лечения (представление на ЦВКК), и обеспечить доступ к дополнительным исследованиям и вспомогательным препаратам на бесплатной основе.
- Если предполагается, что препарат(ы) как полагают, вызывает СПД, они

должны быть удалены из схемы. Замена может потребоваться, особенно в интенсивной фазе, когда бактериальная нагрузка высока. При замене/отмене препаратов следует принять во внимание клиническое состояние и бактериологический статус пациентов. Необходимо следовать тактике, описанной в таблице 2, и обеспечить, по крайней мере, в схеме лечения 4 препарата с известной эффективностью. Любое решение должно быть принято на основе тщательного рассмотрения случая на ЦВКК.

Сбор данных о безопасности режима лечения М/ШЛУ ТБ больных будет включать в себя регистрацию всех серьезных побочных явлений (СПД) и побочных действий, вызывающих особый интерес (ПДОИ). Для всех пациентов с диагнозом М/ШЛУ ТБ из исследуемой когорты для регистрации возникших СПД и ПДОИ, необходимо регистрировать следующую информацию:

- Кодировка возникших побочных действий (meDRA или WHO-ART)
- Тип СПД (Приложение 4)
- Тип ПДОИ (Приложение 4)
- Дата появления ПД
- Принятые клинические меры (в том числе, назначение вспомогательных препаратов, изменение режима лечения)
- Результат оценки причинно-следственной связи (СПД, связанные с применением одного/нескольких противотуберкулезных препаратов или препаратов для лечения сопутствующих заболеваний).

Процедуры регистрации ПД, использование форм по активному мониторингу безопасности препаратов и механизмы взаимодействия с органами фармаконадзора, а также функционирование группы по оценке причинно-следственной связи описаны в «Положении о порядке проведения активного мониторинга безопасности препаратов в учреждениях противотуберкулезной службы».

6.10. Последующие действия после завершения лечения

После завершения курса лечения в период до 12 месяцев все М/ШЛУ ТБ больные должны будут находиться под наблюдением врача-фтизиатра или семейного/участкового врача. Через 6 и 12 месяцев после окончания лечения, а также в любое время при возникновении каких-либостораживающих жалоб/симптомов, пациент должен пройти обследование для оценки его клинического состояния.

Мониторинг после завершения лечения включает:

- рентгенологическое обследование 1 раз в 6 мес.

- при подозрении на рецидив ТБ (при наличии бронхо-легочного синдрома и/или возникновении изменений на рентгенограмме) должно быть проведено микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты.

Дальнейшее диспансерное наблюдение должно осуществляться согласно процедурам, прописанным в Национальном руководстве по ведению пациентов с ЛУ ТБ (2014 г.).

Глава 7



*Мониторинг и оценка
реализации программы.
Когортный анализ
данных и супервизия.*

7.1. Мониторинг и супервизия

Программные мониторинговые визиты и супервизия будут проводиться с целью содействия выполнению диагностических и лечебных алгоритмов, проведения тщательного клинического мониторинга до и во время лечения, контроля за правильным ведением учета и отчетности, а также для сбора стандартизированной информации, которая позволит своевременно определять проблемы на местах для своевременного их устранения. Поддерживающая супервизия должна быть организована НТП и партнерами для оказания технической помощи специалистам на местах. Особенно это важно в начале внедрения, когда начнется зачисление пациентов на новые режимы, чтобы своевременно реагировать на возникающие проблемы и обеспечить непрерывное обучение на рабочем месте. Будет проводиться мониторинг каждого случая ЛУТБ, зарегистрированного в пилотных учреждениях и взятых на краткосрочный или индивидуальный режим лечения, проверка соблюдения алгоритмов, клинических протоколов и сверка данных по больным, зарегистрированным в электронном регистре и бумажных носителях.

Сбор информации будет осуществляться с помощью чек-листов, заполненных в ходе мониторинга и супервизий. Собранная информация будет использоваться для постоянного улучшения качества.

Чек-лист, представленный в таблице 8, следует заполнять в процессе мониторинга для выявления проблем и выработки рекомендаций по их решению.

Таблица 8. Чек-лист по внедрению новых режимов

Компоненты	Проблемы внедрения (есть/нет)	Если есть, описание деталей	Условия и барьеры для решения вопроса (ов)	Рекомендации для дальнейших решений и последующего наблюдения
1. Применение диагностического алгоритма				
2. Формирование режима				
3. Психосоциальная поддержка пациентов				

**Мониторинг и оценка реализации программы.
Когортный анализ данных и супервизия.**

4. Клинический мониторинг и эффективность				
5. Клинический мониторинг и управление безопасностью				
6. Фармаконадзор				
7. Обеспечение и управление ЛС				
8. Учет и отчетность				

Для оценки соблюдения рекомендаций данного руководства, фактические процедуры будут сравниваться с действиями, описанными в данном документе путем анализа по крайней мере, 10 историй болезни пациентов, в том числе сравнение записи на бумажных носителях и в электронной базе, используя контрольный список (таблица 9).

Таблица 9. Чек-лист по приверженности - на основе обзора всех имеющихся форм /регистров, по крайней мере, 10 пациентов находящихся на лечении в течение последнего месяца

	Внедрение согласно рекомендациям руководства*	Внедрение не соответствует рекомендациям руководства^	Если нет, почему нет соответствия руководству?	Проведенные изменения	Рекомендации по дальнейшим решениям и последующему наблюдению
1. Диагностический алгоритм					
2. Начало лечения					
3. Клинический мониторинг эффективности лечения					

4. Клинический мониторинг безопасности лечения				
5. Фармаконадзор				
6. Учет и отчетность#				

* Да/Нет/частично

^ Если нет или частично внедрено, список того, что было проведено согласно руководству

основанный на анализе, по крайней мере, 10 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в последний месяц, том числе сравнение записи на бумажном носителе и электронной базе,

Информация, собранная в ходе мониторинга и супервизии, будет включена в ежеквартальные отчеты по МиО и использована для принятия соответствующих решений.

7.2. Квартальный когортный анализ

Когорта пациентов с РУ ТБ, начавших лечение по краткосрочному или индивидуальному режимам, будет постоянно мониториться путем обзора и анализа квартальных сводных результатов на первоначальном режиме лечения, отслеживания мазка мокроты и коэффициента конверсии культуры и микроскопии (за месяц с момента начала лечения), результатов лечения; частоты появления СПД и ПД, представляющих особый интерес.

В ходе анализа, описательной статистики для количественных первичных, вторичных и (где возможно) дополнительных данных будут предоставлены, как общие, так и по подгруппам на основе истории лечения, спектра устойчивости и режима лечения.

Непрерывные переменные будут оценены для равномерного распределения. Если данные будут равномерно распределены, то будут описаны с использованием среднего значения и стандартной погрешности. Если не будут распределены равномерно, то они будут описаны с использованием медианы и межквартального диапазона.

Категориальные переменные будут получены путем суммирования чисел и процентов.

Распределение категориальных переменных между двумя группами будут сравниваться с использованием Кси-квадрата или точного теста Фишера.

Сравнение непрерывных переменных между 2 группами будет выполняться с

использованием Т-теста или теста суммы степеней Уилкоксона в зависимости от их распределения. Все оценки будут выражены с 95% доверительным интервалом. В таблице ниже приведено описание конечных результатов для ключевых показателей.

Таблица 10. Применение ключевых показателей эффективности и безопасности

	Индикатор	Операционализация
	Эффективность	
1.	Распределение режимов лечения МЛУ ТБ подобранных в процессе диагностического алгоритма	<p>Группы первоначального режима лечения МЛУ ТБ по группам (на основе начального результата РУ): краткосрочный режим, индивидуальный режим</p> <p>Группы скорректированного режима лечения МЛУ ТБ (основанного на результатах фенотипического ТЛЧ): краткосрочный режим, индивидуальный режим, стандартный режим лечения ЛУ ТБ.</p>
2.	Промежуточные результаты лечения по группам режимов лечения М/ШЛУ ТБ (конверсия культуры на 6 месяце лечения) и конечные результаты лечения, включая количество и пропорцию пациентов, нуждавшихся в изменении режима лечения из-за возникновения ПД или недостаточной эффективности режима	<p>Промежуточные результаты лечения (6 месяцев после начала первоначального режима): Конверсия культуры, Отсутствие конверсии культуры; Реверсия культуры после предварительной конверсии; Умер; Потерян для последующего наблюдения; Не оценен; Не доступен</p> <p>Конечный результат лечения (в конце лечения): Вылечен, Лечение завершено; Неудача лечения; Умер; Потерян для последующего наблюдения; Не оценен</p> <p>Пациенты, нуждавшиеся в изменении режима: Количество и % пациентов, переведенных с одного на другой режим МЛУ-ТБ или/и нуждавшихся в замене, по крайней мере, 2-х ПТП</p>

3.	Частота рецидива на 6 и 12 месяце после успешного завершения курса лечения по каждой группе больных на новых режимах лечения	Рецидив: Пациент с МЛУ-ТБ, который отвечает критериям исхода «Вылечен» или «Лечение завершено», и в любое время в течение 12 месяцев после завершения лечения вновь поставлен диагноз, по крайней мере, 1 бактериологически подтвержденный положительный МЛУ-ТБ по культуре и ТЛЧ.
4.	Частота и время конверсии мазка и культуры по каждой отдельной группе больных на новых режимах лечения	<p>Конверсия мазка (для пациентов с положительным мазком в начале лечения): Два мазка стали отрицательными из двух образцов, взятых, по меньшей мере, с разницей в 7 дней. Дата сбора образца первого отрицательного мазка используется в качестве даты конверсии.</p> <p>Конверсия культуры (для пациентов с положительной культурой в начале лечения/на исходном уровне): Культура оказалась отрицательной из образцов, взятых, по крайней мере, с разницей 30 дней друг от друга. Дата сбора образца первой отрицательной культуры используется в качестве даты конверсии.</p> <p>Время до наступления конверсии мокроты (для пациентов с положительным мазком в начале лечения): Время (количество дней) от начала лечения МЛУ ТБ до даты сбора первого отрицательного мазка после начала лечения.</p> <p>Время до наступления конверсии культуры (для пациентов с положительной культурой в начале лечения): Время (дни) между началом лечения МЛУ ТБ и дату сбора образца первой отрицательной культуры после начала лечения.</p>

Безопасность		
5.	Частота возникновения серьезных побочных действий (СПД) по группам режимов лечения МЛУ ТБ	СПД: описание СПД. Виды СПД: врожденные аномалии и пороки развития; стойкая или значительная инвалидность; смерть; госпитализация или продление госпитализации; угроза жизни.
6.	Частота возникновения ПД, вызывающих особый интерес по группам режимов МЛУ ТБ	ПДОИ: описание ПД, вызывающих особый интерес.

Будут сделаны однофакторные и многофакторные анализы, чтобы исследовать факторы, связанные с эффективностью и безопасностью результатов, по режимам лечения (краткосрочный режим и индивидуальный режим и т.д.). Возможные коварианты включают в себя: демографические характеристики, сопутствующие заболевания в анамнезе лечения, тяжесть заболевания, частота СПД и модели лекарственной устойчивости. Время до наступления события (время корректировки диагноза, выделение правильного режима лечения, начала лечения, конверсии мазка, конверсии культуры) анализ данных будет выполняться с использованием оценок Каплана-Мейера и кривых, а также факторы риска будут изучены с использованием пропорциональной модели Кокса. Статистическая значимость будет определяться при p -значении $<0,05$.

Пациенты без диагноза РУ ТБ не являются частью этой когорты. Но на всех больных следует собирать данные из лабораторных и ТБ регистров для получения информации о том, сколько больных туберкулезом было диагностировано (с или без бактериологического подтверждения), сколько пациентов начало получать лечение, сколько (предположительно) больных ТБ было протестировано на РУ, сколько подтверждено с РУ и все ли они включены в когорты больных на новых режимах. Результаты лечения когорты пациентов, относящихся к режиму лечения I можно улучшить, если больше пациентов с РУ ТБ будет диагностировано как можно раньше. Таким образом, следует собирать рутинные данные по результатам лечения пациентов по режиму лечения I для оценки потенциальных различий во времени до и после введения сортировки пациентов с МЛУ ТБ по группам режимов в пилотных сайтах.

Количественный статистический анализ будет проводиться с использованием стандартного статистического программного обеспечения, такого как Stata 13 (Stata Corporation, Колледж-Стейшн, штат Техас, США).

Исключение из анализа

Из анализа будут исключены пациенты, которые по результатам предыдущего лечения начали лечение по режимам лечения МЛУ ТБ, а затем оказались чувствительными к рифампицину в соответствии с фенотипическим ТЛЧ. Также из анализа будут исключены пациенты, которые должны получать лечение в ТБ центрах, где не может быть обеспечена соответствующая помощь МЛУ ТБ в соответствии с данным руководством.

7.3. Промежуточная электронная база данных по аМБП

- На уровне пилотных учреждений будут установлены промежуточные электронные базы данных по активному мониторингу безопасности противотуберкулезных препаратов (аБМП). Это поможет на месте проводить обновление и дополнение данных, включать недостающие элементы данных, связанные с мониторингом безопасности лекарственных средств
- Данные должны вводиться ответственным обученным персоналом из существующих форм и регистров, а также должны регулярно обновляться для каждого пациента. По мере того, как поступает новая информация о появлении ПД в ходе лечения или результатов ТЛЧ. При объявлении исхода лечения будет проводиться окончательная проверка для подтверждения того, что все данные введены.
- Приложение ТБ-01У по аМБП является примером формы, в которой перечислены все элементы данных, которые должны быть включены.
- Данные электронной базы используются для обмена данными между НТП и Органами фармаконадзора для обеспечения отчетности по СПД и для включения результатов оценки причинно-следственной связи в систему сбора данных НТП.

7.4 Программные индикаторы по эффективности и безопасности лечения М/ШЛУ ТБ

Индикаторы Программы по эффективности лечения

- Распределение пациентов М/ШЛУ ТБ по группам лечения на основе диагностического алгоритма
- Результаты лечения по группам М/ШЛУ ТБ: промежуточные (по результатам конверсии мазка и культуры на 6-ом и 12-ом месяцах лечения) и окончательные исходы лечения, включая количество и пропорцию больных, которым

потребовалось изменение режима по причине появления ПД или неэффективности режимов

- Частота рецидивов на 6-ом и 12-ом месяце после успешного завершения лечения по режиму М/ШЛУ ТБ
- Частота и время конверсии культуры и мазка по каждой группе пациентов М/ШЛУ ТБ
- Время от направления материала на исследование на устойчивость до получения результата лечебным учреждением.

Примечания

Пациенты с диагнозом РУ ТБ, которые не могут начать лечение по любому из режимов М/ШЛУ ТБ, регистрируются в регистре ТБ-03У с указанием причины невозможности лечения: критическое состояние, смерть, отсутствие необходимых препаратов для комплектации схемы лечения для данного пациента и др.

Индикаторы программы по безопасности лечения

- Частота возникновения серьезных побочных действий (СПД) по группам режимов лечения М/ШЛУ ТБ
- Частота побочных действий, вызывающих особый интерес (ПДОИ) по группам режимов лечения М/ШЛУ ТБ.



Приложения

Приложение 1.

Положение о центральных врачебно-консультативных комиссиях

1. Общее положение

- 1.1. Положение определяет порядок деятельности ЦВКК, направленный на обеспечение качества выявления случаев ТБ, диагностики и лечения выявленных больных туберкулезом.
- 1.2. Положение о РЦВКК и ОЦВКК и их персональный состав утверждаются директорами РЦЗНТ и ОЦЗНТ соответственно.
- 1.3. Центральные врачебно-консультативные комиссии являются высшими комиссиями, включающими ведущих штатных и внештатных специалистов в области туберкулеза.
- 1.4. В своей деятельности ЦВКК руководствуются настоящим Положением и утвержденными нормативно-правовыми документами в области туберкулеза.
- 1.5. Работа ЦВКК организуется в форме заседания по утвержденному графику работы.

2. Цели и задачи ЦВКК

- 2.1. Целью ЦВКК является обеспечение качества выявления случаев ТБ, диагностики и лечения выявленных больных с туберкулезом.
- 2.2. Основной задачей ЦВКК является рассмотрение документации по представленным случаям и принятие соответствующего решения по регистрации, взятию на лечение, дальнейшего наблюдения на всем этапе лечения больных ТБ.
- 2.3. Для выполнения основной задачи Центральные врачебно-консультативные комиссии проводят:
 - отбор больных для лечения по I-IV категориям;
 - определение режима и места лечения;
 - разбор клинических случаев при возникновении серьезных побочных действий, требующих соответствующих вмешательств (отмена, изменение дозировки препаратов и т.д.);

- определение сроков окончания интенсивной фазы лечения;
- определение исходов лечения;
- наблюдение за ходом лечения (контроль за лечением);
- консультативные мероприятия с больными по снижению отрывов во время лечения.

3. Структура ЦВКК

- 3.1. ЦВКК созданы при Республиканском центре защиты населения от туберкулеза (РЦВКК) и при областных центрах борьбы с туберкулезом (ОЦВКК в Областных центрах борьбы с ТБ Согдийской, Хатлонской (2 региональных) и ГБАО).
- 3.2. РЦВКК осуществляет централизованный контроль за деятельностью всех ЦВКК, включая областные центры ТБ, и ВКК, организованные в крупных противотуберкулезных учреждениях (НЦТПиГХ) и ГЦБТ. Члены данной комиссии при необходимости участвуют в проведении заседаний ЦВКК на областных уровнях, координируют их деятельность, оказывают консультативно-методическую помощь, своевременно информируют об изменениях в директивных документах, относящихся к сфере деятельности ЦВКК.
- 3.3. РЦВКК рассматривает документацию по представленным случаям пациентов из г. Душанбе и 13 районов республиканского подчинения, а также больных с ТБ, находящихся на лечении в НЦТПиГХ и принимают соответствующие решения. В исключительных случаях РЦВКК рассматривает спорные в диагностическом и клиническом плане случаи больных из других регионов страны.
- 3.4. РЦВКК проводит рассмотрение документаций больных представленных из медицинских учреждений Главного управления исполнения уголовных наказаний (ГУИУН) Министерства юстиции РТ, Министерства обороны и Министерства внутренних дел РТ.
- 3.5. ОЦВКК Областного центра борьбы с ТБ №2 Хатлонской области г.Куляба проводит рассмотрение документации пациентов из 11 городов и районов Кулябского региона Хатлонской области, включая г. Куляб, а также больных, представленных из медицинских учреждений ГУИУН, МО, МВД, расположенных на территории Кулябского региона.
- 3.6. ОЦВКК Областного центра борьбы с ТБ Хатлонской области (г. Курган-тюбе) проводит рассмотрение документации пациентов из 15 городов и районов Курган-тюбинского региона Хатлонской области, а также больных,

представленных из медицинских учреждений ГУИУН, МО, МВД, расположенных на территории Курган-тюбинского региона.

- 3.7. ОЦВКК Областного центра борьбы с ТБ Согдийской области проводит рассмотрение документации пациентов из 18 городов и районов Согдийской области, а также больных, представленных из медицинских учреждений ГУИУН, МО, МВД, расположенных на территории Согдийской области.
- 3.8. ОЦВКК Областного центра борьбы с ТБ ГБАО проводит рассмотрение документации пациентов из 8 городов и районов ГБАО, а также больных, представленных из медицинских учреждений ГУИУН, МО, МВД, расположенных на территории ГБАО.
- 3.9. ВКК ГЦЗНТ г. Душанбе проводит рассмотрение документации больных с чувствительным ТБ из 14 городских центров здоровья г. Душанбе. Устойчивые формы ТБ по г. Душанбе рассматриваются на заседаниях РЦВКК.
- 3.10. ВКК НЦТПиТХ проводит рассмотрение для представления на ЦВКК документации больных с чувствительным ТБ, госпитализированных на лечение в данное учреждение. Устойчивые формы ТБ госпитализируются в НЦТПиТХ по направлению ЦВКК.

4. Состав ЦВКК

- 4.1. В состав ЦВКК входят Председатель, заместитель, секретарь и члены комиссии.
- 4.2. Председателем ЦВКК является руководитель медицинского учреждения, при котором организована комиссия.
- 4.3. Заместителем председателя врачебной комиссии является заместитель директора Центра ТБ по лечебной работе.
- 4.4. Секретарь и другие члены врачебной комиссии назначаются председателем ЦВКК из числа сотрудников медицинских учреждений.
- 4.5. Членами врачебной комиссии являются ведущие специалисты противотуберкулезных учреждений: фтизиатры, фтизиохирурги, рентгенологи, лабораторные специалисты, координаторы по ЛУ-ТБ, и лекарственному менеджменту. По мере необходимости на заседания ЦВКК приглашаются узкопрофильные специалисты, а также специалисты Отдела фармаконадзора Службы Государственного надзора за фармацевтической деятельностью.
- 4.6. Члены ЦВКК должны быть ознакомлены со своими функциональными обязанностями и учетными документами.

- 4.7. В заседаниях ЦВКК на правах наблюдателей могут участвовать специалисты партнерских международных организаций, работники НПО, участвующих в противотуберкулезных мероприятиях на местах.
- 4.8. Для замены временно отсутствующих членов предусматривается привлечение запасных специалистов.

5. Организация работы ЦВКК

- 5.1. Комиссии рассматривают (очно или заочно) все представленные случаи туберкулеза в стране. В исключительных случаях (при сложных диагностических случаях, при появлении серьезных побочных действий на ПТП и ПВР и при отказе от лечения) предусматривается проведение очной консультации.
- 5.2. Заседания ЦВКК проводятся на базе республиканского и областных ЦЗНТ, а также в форме выездных заседаний. Целью выездных заседаний ЦВКК является оказание консультативно-методической помощи местным специалистам, а также проведение очных консультаций.
- 5.3. На ежеквартальной основе предусматривается проведение заседаний РЦВКК путем использования телекоммуникационных технологий (скайп-конференции) со всеми областными ЦВКК. Частота проведения он-лайн заседаний ЦВКК может быть увеличена по мере необходимости.
- 5.4. До начала ЦВКК проводится подготовительная работа. Предварительно на местах собирается информация о представляемых случаях ТБ, на основании чего планируется проведение заседания. Все необходимые документы представляются ТБ координаторами во время заседания ЦВКК.
- 5.5. Заседания ЦВКК для ЛУ ТБ больных проводятся отдельно, поскольку рассмотрение ЛУ случаев ТБ требует большего внимания и времени.
- 5.6. Заседания ЦВКК считаются правомочными в случае участия в них не менее 2/3 членов комиссий.
- 5.7. Комиссии заседают не менее 2 раз в неделю, в строго фиксированные дни, согласно утвержденному графику. При необходимости возможна организация внеочередных заседаний ЦВКК. С графиками проведения заседаний ЦВКК должны быть ознакомлены все члены ЦВКК и ТБ координаторы на местах, которые представляют случаи ТБ на рассмотрение.

6. Учетная документация ЦВКК

- 6.1. Ход заседаний ЦВКК регистрируется в виде протокола в специальном учетном

"Журнале заседаний ЦВКК". Протоколы заседаний ЦВКК подписываются членами ЦВКК, участвовавшими на данных заседаниях.

- 6.2. При регистрации в журнале каждому впервые выявленному больному и больному с рецидивом туберкулеза присваивается индивидуальный номер (регистрационный номер ЦВКК), который сохраняется за ним в течение всего периода наблюдения.
- 6.3. По результатам каждого рассмотренного случая заполняется решение ЦВКК. Решения ЦВКК подтверждаются подписями членов ЦВКК. Решения ЦВКК также переносятся в амбулаторную карту больных, представленных на ЦВКК.

7. Обсуждения и принятие решений

- 7.1. Каждый представленный случай обсуждается членами ЦВКК для принятия соответствующих решений.
- 7.2. Решения врачебных комиссий считаются принятыми, если они поддержаны большинством из числа присутствующих на заседании членов комиссий.

Приложение 2а. Базовые показатели и исследования для клинического мониторинга эффективности и безопасности лечения по краткосрочным схемам лечения больных М/ШЛУ ТБ

Исследование	Базовые показатели (на начало лечения М/ШЛУ ТБ)	Количество исследований на курс лечения по краткосрочной схеме (9-12 мес.) по фазам		Исследование после завершения лечения	Примечание
		Интенсивная фаза (4-6 мес.)	Поддерживающая фаза (5мес.)		
Приверженность к лечению и толерантность		Ежедневно при каждой встрече с целью проведения НКЛ со стороны лица, представляющего НКЛ			
Оценка клиницистом	√	Ежедневно в течение 1 недели при стационарном лечении и как минимум еженедельно каждую неделю при амбулаторном лечении в случае хорошей переносимости. После стабилизации состояния, больной осматривается один или 2 раза в месяц	Осмотр раз в месяц, если нет необходимости чаще осматривать пациента	На 6 и 12 месяце	Лицо, ответственное за НКЛ ежедневно встречается с пациентом, консультирует его, сообщает обо всех проблемах больного клиницисту.

Обучающие, психосоциальные и социальные консультации	√	Повторяются по мере необходимости	Повторяются по мере необходимости	Повторяются по мере необходимости	Обучающие, психосоциальные и социальные консультации
Психиатр/инфекционист (ВИЧ)/нарколог и др.	Когда необходимо	Когда необходимо	Когда необходимо	Повторяется при необходимости	
Вес	√	Ежемесячно	Как минимум ежеквартально	На 6 и 12 месяце	Более часто для детей для корректировки доз по весу
Рост	√	Ежемесячно для детей	Ежемесячно для детей		Более часто для детей (для оценки развития и ИМТ)
Осмотр невропатолога	Когда необходимо	Когда необходимо	Когда необходимо	Когда необходимо	Особое внимание пациентам, принимающим Линезолид
Аудиометрия	√	В начале и ежемесячно во время приема инъекционных препаратов (4)	По показаниям	Когда необходимо	Необходимо спрашивать пациентов об изменении слуха при каждом посещении клиники и оценивать их возможность участвовать в нормальном диалоге.
Рентгенография		В начале, а затем 1 раз в 6 месяцев (1)	каждые 6 месяцев (1)	На 6 и 12 месяце по показаниям	

ЭКГ		- Ежемесячно при использовании препаратов, удлиняющих QT (4)	- Ежемесячно при использовании препаратов, удлиняющих QT (5)		Особое внимание пациентам, получающим более одного препарата, удлиняющего QT (Mfx,Lfx,Cfz). Проведение более частого мониторинга в случаях наличия болезней сердца, гипотиреоза, расстройства электролитного баланса или при низком альбумине (3,4g/dl)
Исследование остроты зрения с помощью диаграммы Снеллена и	Для пациентов, длительно принимающих Этамбутол и Линезолид	Когда необходимо	Когда необходимо	Когда необходимо	
Бактериологические исследования					
Микроскопия	√	Ежемесячно	Ежеквартально	На 6 и 12 месяце по показаниям	
Культура	√	Ежемесячно	Ежеквартально	На 6 и 12 месяце по показаниям	
Фенотипический ТЛЧ на ПТП 2 ряда	√	Когда необходимо. Пациент остается положительным по культуре или реверсия культуры после 4-го месяца лечения	Когда необходимо: реверсия культуры пациента после конверсии	Когда культура положительная	Повтор ТЛЧ для пациентов, у которых остается положительная культура или реверсия после 4 месяцев.

GenoType®MTB DR sl (Hain 2 ряда) или LPA Sl	√				Повтор для пациентов, у которых остается положительная культура или реверсия после 4 месяцев. низко альбумине (3,4g/dl)
Лабораторные исследования					
Гемоглобин и белые клетки крови	√	Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов (5)	По крайней мере, 1 раз в квартал	Когда необходимо	Для ВИЧ-инфицированных больных, получающих AZT, изначальный мониторинг следует проводить ежемесячно, а затем по мере необходимости в зависимости от симптомов.
Креатинин в сыворотке крови	√	Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов (5)	По показаниям	Когда необходимо	Каждые 1-3 недели у ЛЖВ, больных с сахарным диабетом и др. группы риска
Тест на беременность	Перед началом лечения	По показаниям (1)	По показаниям (1)	Когда необходимо	
Тест на ВИЧ (экспресс/ИФА)	Перед началом лечения	По показаниям (1)	По показаниям (1)	Когда необходимо	Повторять по клиническим показаниям, 2 раза в год в группах риска на ВИЧ
Трансаминаза - АЛТ/Трансаминаза АСТ	√	Ежемесячно	Ежеквартально	Когда необходимо	Для пациентов с вирусными гепатитами - каждые 1-2 недели в течение первого месяца лечения, затем 1 раз в 4 недели

Калий в сыворотке крови	√	По показаниям	По показаниям	Когда необходимо	Каждые 1-3 недели у ЛЖВ, больных с сахарным диабетом и др. группы риска
Глюкоза в сыворотке крови	√	Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов (5)	По показаниям	Когда необходимо	При лечении гатифлоксацином следует часто (еженедельно) проверять уровень глюкозы и информировать больного о признаках и симптомах гипогликемии и гипергликемии
Клубочковая фильтрация (по показаниям) проба Реберга (фильтрационная функция почек)	Когда необходимо	Ежеквартально	Ежеквартально	Когда необходимо	В группах риска (пожилым, с диабетом, при приеме нефротоксических препаратов и др.)
Тест на беременность	Перед началом лечения	Ежеквартально	Ежеквартально	Когда необходимо	
Кальций и магний в сыворотке крови (по показаниям)	√	По показаниям	По показаниям	Когда необходимо	Определять уровень магния и кальция сыворотки крови при гипокалиемии.
Липаза/амилаза (по показаниям)		По показаниям	По показаниям	Когда необходимо	Особенно при приеме АРТ: D4T, ddl или ddc на основании факторов риска (для ЛЖВ)

Молочная кислота (Лактатдегидро- геназа)	По показани- ям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	Для отслеживания лактоацидоза у пациентов, получающих Lzd и АРТ
Серологические пробы на вирусные гепатиты В и С (по	Перед началом лечения	По показаниям	По показаниям	Когда необходимо	На основе наличия факторов риска

Приложение 2б. Базовые показатели и исследования для клинического мониторинга эффективности и безопасности лечения для больных, получающих лечение по режимам М/ШЛУ ТБ, включающие новые препараты

Исследование	Базовые показатели (на начало лечения М/ШЛУ ТБ)	Количество исследований на курс лечения новыми препаратами (20-24 мес.) по фазам		Исследования после завершения лечения	Примечание
		Интенсивная фаза (6-9 мес.)	Поддерживающая фаза (14-15 мес.)		
Приверженность к лечению и толерантность		Ежедневно при каждой встрече с целью проведения НКЛ со стороны лица, представляющего НКЛ			
Оценка клиницистом	√	Ежедневно в течение 1 недели при стационарном лечении и как минимум еженедельно каждую неделю при амбулаторном лечении в случае хорошей переносимости. После стабилизации состояния, больной осматривается один или 2 раза в месяц	Осмотр раз в месяц, если нет необходимости осматривать пациента чаще	На 6 и 12 месяце	Лицо, ответственное за НКЛ ежедневно встречается с пациентом, консультирует его, сообщает обо всех проблемах больного клиницисту.

Обучающие, психосоциальные и социальные консультации	√	Повторяются по мере необходимости	Повторяются по мере необходимости	По необходимости	Включая основные моменты от информированного согласия, предоставить новую информацию, когда имеющиеся сведения о лекарственных средствах и схемах
Психиатр/инфекционист (ВИЧ)/нарколог и др.	Когда необходимо	Когда необходимо	Когда необходимо	По необходимости	
Вес	√	Ежемесячно	Как минимум ежеквартально	На 6 и 12 месяце	Более часто для детей для корректировки доз по весу
Рост	√	Ежемесячно для детей	Ежемесячно для детей		Более часто для детей (для оценки развития и ИМТ)
Осмотр невропатолога	Когда необходимо	Когда необходимо	Когда необходимо	Когда необходимо	Особое внимание пациентам, принимающим Линезолид
Аудиометрия	√	Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов	Ежеквартально	Когда необходимо	
Рентгенография		Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев	На 6 и 12 месяце	

ЭКГ	√	- На 2, 4, 8, 12 и 24 неделях лечения после начала новыми препаратами - Ежемесячно, если пациент получает другие препараты, которые удлиняет QT	Ежемесячно, если пациент получает режим с Bdq или Dlm		Особое внимание пациентам, получающим более одного препарата, удлиняющего QT
-----	---	--	---	--	--

Бактериологические исследования

Микроскопия	√	Ежемесячно	Ежеквартально	На 6 и 12 месяце по показаниям	
Культура	√	Ежемесячно	Ежеквартально	На 6 и 12 месяце по показаниям	
Фенотипический ТЛЧ на ПТП 2 ряда	√	Когда необходимо. Пациент остается положительным по культуре или реверсия культуры после 4-го	Когда необходимо: реверсия культуры пациента после конверсии	Когда культура положительная	Повтор ТЛЧ для пациентов, у которых остается положительная культура или реверсия после 4 месяцев.
GenoType®MTB DR sl (Hain 2 ряда) или LPA Sl	√				Повтор для пациентов, у которых остается положительная культура или реверсия после 4 месяцев.

Лабораторные исследования					
Гемоглобин и лейкоциты	√	Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов	Ежеквартально		Если в схеме Lzd, то в 1-ый месяц 1 раз в неделю, далее ежемесячно
Тромбоциты	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	Показан для пациентов, получающих Lzd
Креатинин в сыворотке крови	√	Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов	Ежеквартально	Когда необходимо	Каждые 1-3 недели у ЛЖВ, больных с сахарным диабетом и др. группы риска
Тест на беременность	Перед началом лечения	По показаниям	По показаниям	Когда необходимо	
Тест на беременность	Перед началом лечения	По показаниям	По показаниям	Когда необходимо	Повторять по клиническим показаниям, 2 раза в год в группах риска на ВИЧ
Тест на ВИЧ (экспресс/ИФА)	√	Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов	По показаниям	Когда необходимо	Для пациентов с вирусными гепатитами - каждые 1-2 недели в течение первого месяца лечения, затем 1-4 недели

АЛТ/АСТ	√	Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов	Ежеквартально	Когда необходимо	Каждые 1-3 месяца для пациентов, длительно получающих Z, и пациентов с риском или симптомами гепатита. Ежемесячно для ЛЖВ и пациентов, получающих Bdq. Для пациентов с вирусным гепатитом мониторинг каждые 1-2 недели в течение 1 месяца, затем каждые 1-4 недели.
Глюкоза в сыворотке крови	√	По показаниям	По показаниям	Когда необходимо	Если имеется сахарный диабет, то ежемесячно. При приеме гатифлоксацина необходимо измерять глюкозу в крови натощак в начале и ежемесячно
Альбумин в сыворотке крови	√	Каждые 2 месяца для пациентов, принимающих Деламамид	Каждые 2 месяца для пациентов, принимающих Деламамид	Когда необходимо	Только для пациентов, принимающих Деламамид
Клубочковая фильтрация (по показаниям) проба Реберга (фильтрационная функция почек)	Когда необходимо	Ежеквартально	Ежеквартально	Когда необходимо	В группах риска (пожилым, с диабетом, при приеме нефротоксических препаратов и др.)

ТТГ гормон (по показаниям)	Когда необходимо	Ежеквартально	Ежеквартально	Когда необходимо	Об-но при приеме Eto/Pto и/или PAS. Каждые 3 месяца при приеме ПТП обеих групп, каждые 6 мес. при приеме ПТП одной из групп
Кальций и магний в сыворотке крови (по показаниям)	√	Ежемесячно	Ежемесячно		Определять уровень магния и кальция сыворотки крови при гипокалиемии. В начале и затем ежемесячно в случае приема Bdq или Dlm.
Липаза/амилаза (по показаниям)		По показаниям	По показаниям		Особенно при приеме Bdq, lzd, D4T, ddl или ddc на основании факторов риска (для ЛЖВ)
Молочная кислота (Лактатдегидрогеназа)		По показаниям	По показаниям	Когда необходимо	Для отслеживания лактоацидоза у пациентов, получающих lzd и APB.
Серологические пробы на вирусные гепатиты В и С	Перед началом лечения	По показаниям	По показаниям	Когда необходимо	В группах риска

Приложение 3. Форма информированного согласия

Информированное согласие пациента с М/ШЛУ ТБ

Я, _____

фамилия, имя (полностью)

проинформирован(а), что у меня лекарственно-устойчивая форма туберкулеза и мне предложена схема лечения. Я обязуюсь принимать противотуберкулезные препараты под непосредственным контролем медицинского работника организации здравоохранения.

Со мной проведена беседа:

- о продолжительности курса лечения противотуберкулезными препаратами второго ряда (9-24 месяца);
- о возможных побочных действиях при приеме препаратов и о том, что в случае возникновения побочных действий, я должен(а) немедленно сообщать лечащему врачу;
- о необходимости контролируемого лечения и регулярного/ежемесячного сбора патологического материала (мокроты и др.) для проведения микроскопии и посева на весь период лечения;
- о последствиях прерывания приема препаратов;
- о соблюдении правил личной и общественной гигиены, включая гигиену кашля и ношение хирургических масок;
- при отсутствии возможности принимать противотуберкулезные препараты ежедневно в присутствии медработника, я немедленно должен(а) сообщить в лечебное учреждение по месту жительства.

Дополнительный пункт для пациенток-женщин:

я предупреждена, что нежелательно планировать беременность во время курса лечения, необходимо подобрать и использовать один из наиболее подходящих методов контрацепции (профилактики нежелательной беременности).

Настоящим заявлением подтверждаю, что информация была предоставлена на понятном языке, я получил ответы на свои вопросы. Подтверждаю свое желание и осознанное согласие пройти полный курс лечения противотуберкулезными препаратами, назначенные врачом-фтизиатром.

Подтверждаю согласие на использование моих персональных данных, полученных в процессе лечения.

Фамилия и имя

пациента _____

Подпись пациента _____ Дата _____

Фамилия и имя свидетеля (опекуна в случае, если пациент ребенок или инвалид): _____

Подпись свидетеля (опекуна) _____ Дата _____

Приложение 4. Стандартные определения

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ): Устойчивость по меньшей мере к двум препаратам – изониазиду и рифампицину.

Изменение режима: Изменение дозы препарата(ов) в схеме лечения, частоты приёма препарата (кратности) в связи с отрывом от лечения или прекращением лечения/приема препарата или включением дополнительного препарата.

Изменение дозировки препарата: Изменение дозировки препаратов в связи с изменением веса, возникновением побочных эффектов и по другим причинам.

Лечение/Отрыв: Временное прекращение приема препарата/ нарушение режима со стороны больного или по предписанию клинициста.

Прекращение лечения/приема препаратов: Временное прекращение режима/приема лекарств. Это может быть связано с исходами лечения (например, «Вылечен», «Лечение завершено», «Неудача лечения», «Потерян для дальнейшего наблюдения» или «Умер») или побочными явлениями.

Побочное действие (ПД): Любое побочное явление, возникшее в связи с приемом лекарственных препаратов в ходе лечения, но не имеющие причинно-следственную связь с лечением.

Серьезное побочное действие (СПД): Любое побочное действие в связи с приемом препарата независимо от дозы и кратности приема, которые:

- Приводят к смертельным исходам.
- Опасны для жизни; в данном контексте имеются в виду риски смертельного исхода больного при возникновении реакции на препараты, не относится к реакциям, которые гипотетически могут привести к смерти в случае осложнений.
- Требуют госпитализации или продления госпитализации.
- Приводят к различным группам инвалидности /тяжести.
- Врожденным порокам или аномалиям.
- Другим, имеющим медицинское значение явлениям; медицинские и

научные заключения должны практиковаться в решении о присутствии любых ситуаций, которые могут привести к серьезным реакциям, как например, серьезные медицинские явления являющиеся неопасными на данный момент, не смертельными или не требующие госпитализации, но могут подвергнуть больного риску, либо потребуют вмешательств по предотвращению перечисленных выше результатов.

- Подозрение на заражение инфекционным агентом (напр. патогенные или непатогенные) через прием препаратов всегда относят к СПД.

Побочное действие, имеющее клинический интерес:

Любое побочное действие, которое:

- Подходит определению СПД.
- Приводит к следующим побочным действиям:

1. Периферическая нейропатия
2. Миелосупрессия - подавление ростков кроветворения (анемия, тромбоцитопения, нейтропения)
3. Удлинение интервала QT
4. Неврит зрительного нерва
5. Гепатит
6. Ототоксичность
7. Острая почечная недостаточность
8. Гипокалиемия
9. Гипотиреоз

- Приводит к временному отрыву, прекращению или изменению дозировки одного или более препаратов, назначенных врачом.
- Другое клиническое явление по заключению лечащего врача.

Конверсия культуры: Две культуры с отрицательным результатом анализа двух образцов, проведенных с интервалом минимум 30 дней. Дата сбора образца первой отрицательной культуры используется как дата конверсии.

Реверсия культуры: После предшествующей конверсии, две культуры с положительным результатом анализов, проведенных с интервалом минимум 30 дней.

Исходы лечения:

- **Вылечен:** Лечение завершено в соответствии с принятым национальным руководством без каких-либо признаков неудачи и с отрицательным результатом 3 и более последовательных культуральных исследований,

каждый с интервалом как минимум 30 дней после интенсивной фазы лечения.

Лечение завершено: Лечение завершено в соответствии с принятым национальным руководством без каких-либо признаков неудачи, ОДНАКО отсутствуют данные об отрицательных результатах 3 и более последовательных культуральных исследований, каждый с интервалом как минимум 30 дней после интенсивной фазы лечения.

Неудачное лечение: Лечение прервано или необходимо постоянное изменение режима по меньшей мере двух противотуберкулезных препаратов в связи с:

- Отсутствием конверсии в конце интенсивной фазы; или
- Бактериологической реверсией в поддерживающей фазе после наступившей ранее конверсии;
- Наличием дополнительно приобретенной устойчивости к фторхинолонам и/или инъекционным препаратам второго ряда;
- Побочными действиями (ПД).

Умер: Больной, умерший по какой-либо причине в течение лечения.

Потерян для дальнейшего наблюдения: Больной, прервавший лечение в течение двух или более последовательных месяцев.

Результат не оценен: Больной, которому не установлен результат лечения (включает больных 'переведенных' в другие лечебные учреждения или чьи результаты не известны).

Успешное излечение: Все вылеченные больные и завершившие лечение .

Желательные исходы лечения: Все больные с результатами «Вылечен» или «Завершил лечение».

Нежелательные исходы лечения: Все больные с результатами «Неудачное лечение», «Потерян для дальнейшего наблюдения» и «Умер».

Приобретенная дополнительная устойчивость: Устойчивость ин-витро к одному или более препаратам, которая наблюдалась после, а не до лечения с отсутствием молекулярных признаков смешанной и повторной инфекции.

Появление дополнительной устойчивости: устойчивость ин-витро к одному или более препаратам, которая наблюдалась после, а не до лечения. Это должно быть

определено/решено Супра-национальной референс-лабораторией.

Относящиеся к ПД: ПД, имеющее причинно-следственную связь с одним или более ПТП считается, по меньшей мере, с предполагаемой вероятностью причинно-следственной связи. Все НЯ, о которых представлена недостаточная информация для полной оценки причинно-следственной связи с ПТП будут учтены условно консервативным методом.

Не относящиеся к ПД: ПД считается не связанным с одним или более противотуберкулезным препаратом в ситуациях, когда не существует никакой разумной причины, что препарат(ы) вызвал(и) ПД. Это означает, что существует более убедительная альтернативная причина ПД, которая лучше объясняет возникновение ПД или которая значительно путает причинно-следственную связь между лекарственным средством (средствами) и ПД.

Медикаментозная ошибка: Непреднамеренные ошибки в предписании, дозировке и введении препарата, которые могут причинить вред пациенту (например, назначение неправильного препарата, передозировка).

Определения результатов/исходов лечения:

- Для промежуточного и заключительного анализов на ежеквартальной основе будут проанализированы оба результата конверсии и по микроскопии и по культуре, а также по окончании исследования будет проведено сопоставление обоих показателей с первичными результатами.
- Конверсия мокроты: Два последовательных отрицательных результата: микроскопии и культуры из образцов, собранных, по крайней мере, с интервалом 30 дней. Дата сбора первого образца из отрицательных культур и мазков будет использоваться в качестве даты конверсии. Оба бактериологических метода (микроскопия и культура) будут мониторироваться и документироваться на протяжении всего курса лечения. Мазок будет основным средством определения продолжительности интенсивной фазы, как описано выше. Для пациентов, которые остаются положительными по мазку, будут приняты во внимание также результаты культуры. Тем не менее, будут проводиться анализы конверсии как микроскопии так и культуры для вторичного анализа исследования заключительного анализа на ежеквартальной основе, а также по окончании исследования будет проводиться корреляция обоих показателей с первичными результатами.

Результаты лечения больных туберкулезом в конце курса лечения определяются следующим образом (Пересмотренные дефиниции и определения для МЛУ ТБ программ, Всемирная организация здравоохранения, 2008г., экстренное обновление руководств по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза):

Излечен: Больной с МЛУ ТБ, который завершил лечение в соответствии с протоколом программы и имеет, по меньшей мере, четыре отрицательных результата культур из образцов, собранных по крайней мере с интервалом 30 дней в течение последних 5 месяцев лечения, в случае, если была положительная культура за ней должно следовать, как минимум, три последовательных отрицательных результата культуры, собранных, по крайней мере, с интервалом 30 дней в течение последних 3-х месяцев лечения.

Лечение завершено: Пациент с МЛУ ТБ, который закончил лечение в соответствии с протоколом программы, но не соответствует определению «излечен» из-за отсутствия подтверждающих бактериологических результатов (т.е. были проведены менее пяти культур в последние месяцы лечения) или, в ситуации, если по завершению лечения имеется документально подтвержденная конверсия, сохраняющаяся до конца лечения, но менее пяти отрицательных культур. Завершение лечения будет исходом также для пациентов, которые не могут выделять мокроту; в случае пациентов, где отсутствие бактериологических результатов объясняется другими причинами, результат будет зарегистрирован как "другой", чтобы избежать неправильной классификации.

Смерть: Больной МЛУ ТБ, который умирает по какой-либо причине во время курса лечения МЛУ ТБ и уже не классифицируется как неудачный исход лечения из-за смерти. Должны быть записаны предполагаемые причины смерти.

Неудача лечения: Лечение будет считаться неудачным, когда нет результатов бактериологии, который будет определен следующим образом:

- К концу 5 месяца интенсивной фазы не наступает конверсии культуры.
- Результат культуры остается положительным в поддерживающей фазе: два положительных результата культуры в поддерживающей фазе или одна положительная культура в течение последних 3-х месяцев лечения.
- Лечение также будет считаться неудачным, если было принято клиническое решение о прекращении лечения на раннем этапе из-за плохой клинико-рентгенологической динамики или возникновения ПД (включая удлинение интервала QT на ЭКГ), когда ЦВКК выносит решение о неудаче данного

режима и изменяет режим лечения. Все случаи неудач с документированной положительной культурой будут исследоваться на ТЛЧ и спектр устойчивости покажет уровень прогрессирования устойчивости, особенно появления устойчивости к ФХ или устойчивость к Cm/Am.

Потерян для дальнейшего наблюдения: Больной с МЛУ ТБ, лечение которого было прервано в течение двух или более месяцев подряд по любой причине без медицинского заключения и которые не подходят критериям «отказа от лечения»

Переведен: Больной с МЛУ ТБ, который был переведен в другое учреждение с другой отчетно-учетной документацией, у которого результат лечения неизвестен. Пациенты, которые нуждаются в переводе, должны быть проинформированы, что очень маловероятно, что они могут продолжать тот же режим, и они будут переведены на стандартный режим лечения МЛУ ТБ.

Благоприятный исход по сравнению с неблагоприятными исходами: Результат будет рассматриваться как благоприятный в случае результатов «Излечен» или «Лечение завершено». Все остальные результаты в конце лечения (по умолчанию, смерть, отказ) будут рассматриваться, как неблагоприятный исход.

В конце контролируемого периода исследования, окончательный результат будет оцениваться и определяется следующим образом:

Нет рецидива: Пациент с МЛУ ТБ, который отвечает критериям «вылечен» или «завершил короткий курс лечения и в конце периода наблюдения у него не наблюдается симптомов заболевания (в рамках исследования один год после окончания лечения).

Рецидив: Пациент с МЛУ ТБ, который отвечает критериям «Вылечен» или «Завершил короткий курс лечения» и в любое время в течение периода наблюдения (первый год / после окончания лечения) вновь поставлен диагноз, и имеется, по крайней мере, один бактериологически подтвержденный положительный образец по культуре МЛУ ТБ или ТЛЧ.

Приложение 5. Дозировки ПВР для детей с учётом веса

Название препарата	Суточная педиатрическая доза в мг/кг (максимальная доза в мг)
Бедаквилин 3	300мг в день- в первые две недели, затем 200 мг – три раза в неделю
Деламанид	Детям с весом менее 20 кг – не рекомендовано 20 – 34 кг 50 мг два раза в день, в течение 24 недель >35 кг 100мг два раза в день, 24 недели
Фторхинолоны	
Левифлоксацин	15 – 20 (750)
Моксифлоксацин	7.5 – 10 (400)
Инъекционные препараты второго ряда	
Канамицин	15 – 20 (1000)
Амикацин	15 – 20 (1000)
Капреомицин	15 – 20 (1000)
Другие основные препараты второго ряда	
Этионамид/Протионамид	15 – 20 (1000) 2 раза в день
Циклосирин/Теризидон	15 – 20 (1000) 1-2 раза в день
Линезолид	10мг/кг/два раза в день детям младше 10 лет; 300 мг в день для детей старше 10 лет (600)
Клофазимин	2-3 мг/кг (максимальная доза 200 мг)
Дополнительные препараты	
Пиразинамид	30 – 40 мг/кг (максимальная доза 2000 мг)
Этамбутол	15 – 25 мг/кг (максимальная доза 1200 мг)
Изониазид	7-15 (300)
Изониазид (высокая доза)	15-20 (600)
ПАСК	150 – 200 (8000)
Амоксициллин – клавуланат	80 (4000 амоксициллин и 500 клавуланат)
Меропенем	20 – 40 (6000)

Группа А. Фторхинолоны

Левифлоксацин (Lfx) 15-20 мг/ кг (один раз в день)				
кг	Таблетка по 250мг		Суспензия 25 мг/мл	
1,0 - 2,9	Не рекомендуется			
3,0 – 4,9	0,25	таб.	2,5	мл
5,0 – 8,9	0,5	таб.	5	мл
9,0 – 11,9	0,75	таб.	7,5	мл
12,0 – 16,9	1	таб.	10	мл
17,0 – 24,9	1,5	таб.	15	мл
25,0- 29,9	2	таб.	20	мл

Моксифлоксацин (Mxf) 7.5- 10 мг/кг				
кг	Таблетка по 400мг		Суспензия 20 мг/мл	
1,0 - 2,9	Не рекомендуется			
3,0 – 3,9	Не рекомендуется		1,5	мл
4,0 – 4,9	Не рекомендуется		2	мл
5,0 – 7,9	Не рекомендуется		2,5	мл
8,0 – 13,9	Не рекомендуется		5	мл
14,0 – 14,9	0,5 таб.		5	мл
15,0- 19,9	0,5 таб.		7,5	мл
20,0- 26,9	0,5 таб.		10	мл
27,0- 29,9	0,5 таб.		12,5	мл

Группа В. Инъекционные препараты 2 ряда

Препарат	Суточная доза	Частота	Максимальная суточная доза
Амикацин	15-20 мг/кг один раз в день	5 - 7 раз в неделю (6 раз в неделю предпочтительно)	1000 мг
Канамицин	15-20 мг/кг один раз в день	5 - 7 раз в неделю (6 раз в неделю предпочтительно)	1000 мг
Капреомицин	15-20 мг/кг один раз в день	5 - 7 раз в неделю (6 раз в неделю предпочтительно)	1000 мг

Для уменьшения боли при введении инъекционных препаратов ВОЗ рекомендует использование ЛИГНОКАИНА ХЛОРИДРАТА. Лигнокаин может быть добавлен предварительно перед смешиванием действующего вещества с раствором для инъекций, или может быть добавлен к разведенному препарату перед введением.

Вес (кг)	2% Лигнокаин
10 - 19.9	0.2 мл = 4 мг = 0.2-0.4 мг/кг
20 - 20.9	0.3 мл = 6 мг = 0.2-0.3 мг/кг
30 - 30.9	0.4 мл = 8 мг = 0.2- 0.27 мг/кг
40 - 40.9	0.5 мл = 10 мг = 0.2- 0.25 мг/кг
≥ 50	0.5 мл = 10 мг = ≤0.2 мг/кг

Группа С. Другие препараты 2 ряда

Клофазимин (Cfz) 2-3 мг/кг один раз в день, желатиновые капсулы не могут быть поделены на меньшие дозы. Для малолетних детей: - доза может быть увеличена до 5 мг/кг/день; - может быть назначена через день или один раз в три дня

кг	50 мг капсулы	100 мг желатиновые капсулы
<12.5	0.3 мл = 6 мг = 0.2-0.3 мг/кг	
12.6- 25.0	0.4 мл = 8 мг = 0.2- 0.27 мг/кг	1 через день (в случае, если дозировка 50 мг в капсулах является недостаточной)
25.0- 33.9	0.5 мл = 10 мг = 0.2- 0.25 мг/кг	1 ежедневно
34.0- 49.9	0.5 мл = 10 мг = ≤0.2 мг/кг	2 ежедневно

> 50 кг: используются дозы для взрослых: 100 мг два раза в день в течение первых 2-х месяцев, а затем дозу снизить до 100 мг в день

Протионамид/Этионамид (15-20 мг/кг)		
Вес, кг	Таб. по 250 мг	
1,0-2,9	Не рекомендуется	
3,0 – 4,9	0,25	таб.
5,0 – 8,9	0,5	таб.
9,0 – 11,9	0,75	таб.
12,0 – 16,9	1	таб.
17,0 – 24,9	1,5	таб.
25,0- 29,9	2 таб.	таб.

Циклосерин / Теризидон (Cs/Trd) 15/20 мг/кг				
Вес, кг	Капсула по 250мг		1 капсула в 10 мл воды	
1,0 - 2,9	Не рекомендуется			
3,0 – 4,9	0,25	кап	2,5	мл
5,0 – 8,9	0,5	кап	5	мл
9,0 – 11,9	0,75	кап	7,5	мл
12,0 – 16,9	1	кап	10	мл
17,0 – 24,9	1,5	кап	15	мл
25,0- 29,9	2	кап	20	мл

Линезолид (Lzd)
Дети < 10 лет: 10 мг/кг/ два раза в день
Дети ≥ 10 лет: 10 мг/кг/ один раз в день (максимальная доза 600 мг)
Имеется форма препарата в суспензии
Всегда дополнительно назначать витамин B6
Примечание: оптимальные дозы линезолида для детей в процессе изучения. Для большей информации см обновленные руководства по лечению детей

Группа D. Далее добавляемые препараты D1

Пиразинамид				
Вес, кг	Таблетка по 400мг		Таблетка по 500 мг	
1,0 - 2,9	Не рекомендуется			
3,0 – 4,9	0,25	таб.	0,25	таб.
5,0 – 5,9	0,5	таб.	0,25	таб.
6,0 – 9,9	0,5	таб.	0,5	таб.
10,0 – 11,9	1	таб.	0,5	таб.
12,0 – 14,9	1	таб.	1	таб.
15,0- 18,9	1,5	таб.	1	таб.
19,0- 20,9	1,5	таб.	1,5	таб.
21,0- 25,9	2	таб.	1,5	таб.
26,0- 26,9	2	таб.	2	таб.
27,0- 29,9	2,5	таб.	2	таб.

Изониазид высокая доза (H ^{hd}) 15-20 мг/кг (Максимальная доза 600 мг)		
кг	100 мг таб	300 мг таб
1,0-2,9	Не рекомендовано	
3,0- 4,9	0,5 таб	-
5,0-8,9	1 таб	-
9,0-12,9	2 таб	-
13,0-20,9	3 таб	1 таб
21,0- 25,9	4 таб	1 таб + 100 мг
26,0-29,0	5 таб	1 таб + 200 мг

Этамбутол (15-25 мг/кг)		
Вес, кг	Таб. по 100 мг	
1,0-2,9	Не рекомендуется	
3,0 – 7,9	1	таб.
8,0 – 12,9	2	таб.
13,0 – 15,9	3	таб.
16,0 – 26,9	4	таб.
27,0- 29,9	5	таб.

Группа D2

Деламанид	
Весовой диапазон	Доза
20-34 кг	50 мг 2 раза в день
35 кг и выше	100 мг 2 раза в день

Бедаквилин (Bdq)	
Возраст 12 - 13 лет	400 мг ежедневно в течение 2-х недель, затем по 200 мг три раза в неделю

Группа D3

ПАСК (200-300 мг/кг)				
Вес,кг	Гранулы ПАСЕР по 4 г в пакетице			
	1 раз в день		2 раза в день	
1,0 - 2,9	Не рекомендуется			
3,0 – 3,9	500	мг	250	мг
4,0 – 5,9	1000	мг	500	мг
6,0 – 8,9	1500	мг	750	мг
9,0 – 12,9	2000	мг	1000	мг
13,0 – 15,9	2500	мг	1250	мг
16,0- 20,9	3000	мг	1500	мг
21,0- 24,9	4000	мг	2000	мг
25,0- 28,9	5000	мг	2500	мг
29,0- 29,9	6000	мг	3000	мг

Меропенем (Мгр)	
Суточная доза	Максимальная суточная доза
20-40 мг/кг каждые 8 часов	6000мг

Амоксициллин/ Клавулоновая кислота	
Суточная доза	Максимальная суточная доза
80мг/кг в два приема, основа на компоненте амоксициллина	4000 мг амоксициллин и 500мг клавулоновая кислота

Приложение 6. Противопоказания и меры предосторожности при использовании лекарств для лечения ЛУ ТБ

Противопоказания и меры предосторожности	
Фторхинолоны	
Левифлоксацин	<p>Противопоказания: Непереносимость фторхинолонов</p> <p>Меры предосторожности: Удлинение интервала QT или при приеме вместе с препаратами, также вызывающими удлинение интервала QT; для больных, предрасположенных к судорожным припадкам.</p> <p>Использование при почечных заболеваниях: Рекомендуется регулирование дозировки, в случае если креатинкиназа < 50 мл/мин.</p> <p>Использование при печёночных заболеваниях: Предполагается, что безопасно при тяжёлых заболеваниях печени.</p> <p>Использование при беременности/кормлении грудью: Класс безопасности С. Фторхинолоны не рекомендуются во время кормления грудью из-за возможной артропатии (поражения суставов).</p>
Моксифлоксацин	<p>Противопоказания: Непереносимость фторхинолонов; Удлинение интервала QT.</p> <p>Использование при почечных заболеваниях: Предполагается, что препарат безопасен.</p> <p>Использование при печёночных заболеваниях: В редких случаях токсическое воздействие на печень; используйте с осторожностью.</p> <p>Использование при беременности/кормлении грудью: Класс безопасности С. Фторхинолоны не рекомендуются во время кормления грудью из-за возможной артропатии.</p>
Гатифлоксацин	<p>Противопоказания: Непереносимость фторхинолонов.</p> <p>Меры предосторожности: Диабет. Гатифлоксацин может усугубить диабет и гликемический контроль. Удлинение интервала QT или совместный прием препаратов, также вызывающих удлинение интервала QT.</p> <p>Использование при почечных заболеваниях: Больным с почечной недостаточностью дозировка гатифлоксацина должна быть снижена.</p> <p>Использование при печёночных заболеваниях: Предполагается, что препарат безопасен.</p> <p>Использование при беременности/кормлении грудью: Класс безопасности С. Фторхинолоны не рекомендуются во время кормления грудью из-за возможной артропатии.</p>

Инъекционные препараты второго ряда	
Амикацин	<p>Противопоказания: Непереносимость аминогликозидов.</p> <p>Меры предосторожности: Вестибулярные или слуховые расстройства.</p> <p>Использование при почечных заболеваниях: Используйте с осторожностью.</p> <p>Использование при печёночных заболеваниях: Предполагается, что препарат безопасен.</p> <p>Использование при беременности/кормлении грудью: В основном, не используется во время беременности во избежание врождённой глухоты, также как при приёме стрептомицина и канамицина. Препарат можно использовать во время кормления грудью.</p>
Капреомицин	<p>Противопоказания: Непереносимость аминогликозидов.</p> <p>Меры предосторожности: Вестибулярные или слуховые расстройства.</p> <p>Использование при почечных заболеваниях: Используйте с осторожностью.</p> <p>Использование при печёночных заболеваниях: Предполагается, что препарат безопасен.</p> <p>Использование при беременности/кормлении грудью: В основном, не используется во время беременности во избежание врождённой глухоты, как при приёме стрептомицина и канамицина. Есть свидетельства безопасного приёма препарата во время беременности (отсутствие влияния на новорождённых). Препарат можно использовать во время кормления грудью.</p>
Канамицин	<p>Противопоказания: Непереносимость аминогликозидов</p> <p>Меры предосторожности: Вестибулярные или слуховые расстройства и у пациентов с кишечной непроходимостью.</p> <p>Использование при почечных заболеваниях: Использовать с осторожностью.</p> <p>Использование при печёночных заболеваниях: Предполагается, что препарат безопасен.</p> <p>Использование при беременности/кормлении грудью: В основном, не используется во время беременности из-за имеющихся свидетельств врождённой глухоты у новорождённых. Препарат можно использовать во время кормления грудью.</p>

<p>Этионамид / Протионамид</p>	<p>Противопоказания: Непереносимость этионамида / протионамида</p> <p>Использование при почечных заболеваниях: Предполагается, что препарат безопасен.</p> <p>Использование при печёночных заболеваниях: Используйте с осторожностью при печёночных заболеваниях.</p> <p>Использование при беременности/кормлении грудью: В основном, не используется во время беременности из-за свидетельства тератогенности; есть свидетельства использования препарата во время кормления грудью – в 20% случаях терапевтическая доза передавалась младенцам через грудное молоко (в этом случае младенцам, находящимся на грудном вскармливании, назначается витамин B6).</p>
<p>Циклосерин/ Теризидон</p>	<p>Противопоказания: Непереносимость циклосерина/теризидона</p> <p>Меры предосторожности: Эпилепсия, психиатрические заболевания или алкоголизм.</p> <p>Использование при почечных заболеваниях: Циклосерин выводится почками, поэтому требуется регулирование дозировки при почечной недостаточности.</p> <p>Использование при печёночных заболеваниях: Предполагается, что препарат безопасен.</p> <p>Использование при беременности/кормлении грудью: До конца не изучено, но случаи тератогенности не зарегистрированы. Препарат используется, если нет другого выбора. Препарат можно использовать во время кормления грудью (младенцам, находящимся на грудном вскармливании, назначается витамин B6).</p>
<p>Линезолид</p>	<p>Противопоказания: Непереносимость линезолида. Симптомы невропатии.</p> <p>Меры предосторожности: Больные с феохромоцитомой, принимающие в настоящее время апраклонидин, бримонидин; Больные с неконтролируемой гипертонией, тиреотоксикозом, карциноидным синдромом, сахарным диабетом или эпилепсией.</p> <p>Использование при почечных заболеваниях: Коррекция дозировки не рекомендуется.</p> <p>Использование при печёночных заболеваниях: Предполагается, что препарат безопасен.</p> <p>Использование при беременности/кормлении грудью: Не рекомендуется во время беременности или кормления грудью из-за отсутствия данных.</p>

<p>Клофазимин</p>	<p>Противопоказания: Непереносимость клофазимина. Использование при почечных заболеваниях: Коррекция дозировки не рекомендуется Использование при печёночных заболеваниях: Используйте с осторожностью / или регулируйте дозировку в случае серьёзной печёночной недостаточности. Использование при беременности/кормлении грудью: Не рекомендуется из-за отсутствия данных (по некоторым свидетельствам, препарат не оказывает влияния, по другим отчётам – является причиной неонатальной смертности). Необходимо избегать использование препарата во время кормления грудью, т.к. он вызывает пигментацию младенца.</p>
<p>Пиразинамид</p>	<p>Противопоказания: Непереносимость пиразинамида и подагра. Использование при почечных заболеваниях: Препарат пиразинамид выводится почками; пациентам после диализа назначается для приёма 3 раза в неделю. Использование при печёночных заболеваниях: Использовать с осторожностью / пиразинамид вызывает гепатотоксичность у 1% больных. Это может достаточно серьёзно осложнить процесс лечения. Использование при беременности/кормлении грудью: В США, избегают назначать пиразинамид во время беременности при ТБ из-за отсутствия данных по тератогенности, однако препарат должен использоваться в случаях ЛУ-ТБ, если результат посева культуры показал чувствительность к пиразинамиду (нет данных по тератогенности). Препарат можно использовать во время кормления грудью.</p>
<p>Этамбутол</p>	<p>Противопоказания: Непереносимость этамбутола и случаи неврита зрительного нерва. Использование при почечных заболеваниях: Используйте с осторожностью / Препарат выводится почками, поэтому требуется регулирование дозировки при почечной недостаточности. Препарат повышает риск токсичности и почечной недостаточности. При необходимости использования в рамках назначенного режима необходим терапевтический мониторинг. Использование при печёночных заболеваниях: Применение препарата безопасно при заболеваниях печени. Использование при беременности/кормлении грудью: Препарат безопасен во время беременности; может быть использован при кормлении грудью</p>

<p>Изониазид</p>	<p>Противопоказания: Непереносимость изониазида.</p> <p>Меры предосторожности: При употреблении алкоголя, использовании инъекционных наркотиков, предрасположенности к невропатии и при недостаточном питании.</p> <p>Использование при почечных заболеваниях: Не требуется коррекции дозировки при почечной недостаточности, но необходимо использовать пиридоксин как нутритивную поддержку.</p> <p>Использование при печёночных заболеваниях: Препарат может усилить печёночную недостаточность. Используйте с осторожностью.</p> <p>Использование при беременности/кормлении грудью: Препарат безопасен во время беременности и кормления грудью (мать и ребёнок должны получать пиридоксин как нутритивную поддержку).</p>
<p>Бедаквилин</p>	<p>Противопоказания: Непереносимость бедаквилаина, клинически значительная желудочковая аритмия, интервал QTcF >500 мсек (подтверждённый повторной ЭКГ) и серьёзное заболевание печени.</p> <p>Меры предосторожности: При использовании с другими препаратами, вызывающими удлинение интервала QT на ЭКГ (см. взаимодействие лекарств)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Наличие в анамнезе эпизодов двунаправленной желудочковой тахикардии - В случае врождённого синдрома удлинённого интервала QT - В случае гипотиреоза с брадиаритмией - В случае некомпенсированной сердечной недостаточности - Если уровень сывороточного кальция, магния или натрия ниже пределов нормы. <p>Использование при почечных заболеваниях: Больным с лёгкой (до средней) почечной недостаточностью коррекции дозировки не требуется</p> <p>Использование при печёночных заболеваниях: Больным с лёгкой (до средней) печёночной недостаточностью коррекции дозировки не требуется. Дозировка и токсичность не установлена при серьёзной печёночной недостаточности; но использовать с осторожностью и только в том случае, если преимущества превосходят риски.</p> <p>Использование при беременности/кормлении грудью: Не рекомендуется во время беременности или кормления грудью из-за отсутствия данных. Результаты исследования репродуктивных функций, проведённых на крысах и кроликах, не показали негативного воздействия на плод.</p>

Деламаид	<p>Противопоказания: Непереносимость деламаида, больные с интервалом QT с F >500 мсек или кардио-вентрикулярными аритмиями.</p> <p>Меры предосторожности: Больные с такими факторами риска, как приём медицинских препаратов, вызывающих удлинение интервала QT</p> <p>Использование при почечных заболеваниях: Нет данных</p> <p>Использование при печёночных заболеваниях: Использовать с осторожностью при серьёзной (и при средней тяжести) печёночной недостаточности.</p> <p>Использование при беременности/кормлении грудью: Использование препарата детьми, беременными и кормящими женщинами в настоящее время не рекомендуется из-за отсутствия данных по безопасности, эффективности и надлежащей дозировке для этих групп</p>
----------	---

Приложение 7. Расчет препаратов на курс лечения одного случая пре-ШЛУ ТБ и ШЛУ ТБ для индивидуальных режимов лечения с включением новых препаратов (для средней весовой категории 56-70 кг)

Наименование препарата, дозировка (мг)	Ед. изм.	Суточная доза (мг)	Кол-во таблеток на суточную дозу	В базовых дозах			
				В базовых дозах		В таблетках/ флаконах на курс	
Интенсивная фаза - 8 месяцев (1 месяц=26 дней)							
Sm - капреомицин 1000 мг	Фл.	1000	1	208*		208	
Am – амикацин 500 мг	Фл.	1000	2	208*		416	
Lfx – левофлоксацин 250 мг	Фл.	1000	4	208*		832	
Mfx – моксифлоксацин 400 мг	Тба.	400	1	208*		208	
Pto – протионамид 250 мг	Тба.	750	3	208*		624	
Cs – циклосерин 250 мг	Тба.	750	3	208*		624	
PAS – Парааминосалициловая кислота (ПАСК) 4000 мг	Капс.	8000	2	208*		416	
Z – пиразинамид 400 мг	Пор.	1600	4	208*		832	
E – этамбутол 400 мг	Тба.	1200	3	208*		2	
Bdq – бедаквилин -100 мг (14 дней – ежедневный прием без перерыва)	Тба.	400	4	14*	80*	56	188
Bdq – бедаквилин -100 мг (3-24 нед. – прием 3 раза в неделю)	Тба.	200	2 3 р/нед#	66*		132	
Dlm – деламанид – 50 мг (6 мес. x 28 дней. По 100мг 2 раза в день)	Тба.	200	4	168*		672	
Cfz –клофазимин – 100 мг (2 мес. -52 дня)	Капс.	200	2	14*	208*	104	260
Cfz –клофазимин – 100 мг (6 мес)	Капс.	100	1	156*		156	
Lzd – линезолид – 600 мг	Тба.	600	1	208*		208	
Imp/Cls – Имипенем 500 мг/Циластатин 500 мг (по 1000 мг 2 раза в день)	Фл.	2000/2000	4	208*		832	
Amx/Clv – Амоксициллин 875 мг/Клавулонат 125 мг –(По 125 мг Клавулоната 2 раза в день)	Тба.	250 (Клавулоната)	2	208*		416	

Поддерживающая фаза 12 /14 месяцев (1 месяц=26 дней)					
Lfx – левофлоксацин 250 мг	Таб.	1000	4	312/364**	1248/1456
Mfx – моксифлоксацин 400 мг	Таб.	400	1	312/364**	312/364
Pto –протионамид 250 мг	Таб.	750	3	312/364**	936/1092
Pto –протионамид 250 мг	Капс.	750	3	312/364**	936/1092
PAS – Парааминосалициловая кислота (ПАСК) 4000 мг	Пор.	8000	2	312/364**	624/728
Z – пиразинамид 400 мг	Тба.	1600	4	312/364**	1248/1456
E – этамбутол 400 мг	Тба.	1200	3	312/364**	936/1092
Cfz –клофазимин – 100 мг	Капс.	100	1	312/364**	312/364
Lzd – линезолид – 600 мг	Тба.	600	1	312/364**	312/364
Курсовая доза 20 /22 месяца (сумма интенсивной и поддерживающей фаз)					
Sm - капреомицин 1000 мг	Фл.	1000	1	208*	208
Am – амикацин 500 мг	Фл.	1000	2	208*	416
Lfx – левофлоксацин 250 мг	Тба.	1000	4	520/572***	2080 (2288)"
Mfx – моксифлоксацин 400 мг	Тба.	400	1	520/572***	520 (572)"
Pto – протионамид 250 мг	Тба.	750	3	520/572***	1560 (1716)"
Cs – циклосерин 250 мг	Капс.	750	3	520/572***	1560 (1716)"
PAS – Парааминосалициловая кислота (ПАСК) 4000 мг		8000	4	520/572***	1040 (1144)"
Z – пиразинамид 400 мг	Таб.	1600	4	520/572***	2080 (2288)"
E – этамбутол 400 мг	Таб.	1200	3	520/572***	1560 (1716)"
Bdq – бедаквилин -100 мг	Таб.	400/200	4/2 3 р/нед	80*	188
Dlm – деламанид – 50 мг	Таб.	200	4	168*	672
Cfz –клофазимин – 100 мг	Капс.	200/100	2/1	520/572***	572 (624)"
Lzd – линезолид – 600 мг	Таб.	600	1	520/572***	520 (572)"
Imp/Clс – Имипенем 500 мг/Циластатин 500 мг (по 1000 мг 2 раза в день)	Фл.	2000/2000	4	208*	832
Amx/Clv – Амоксициллин 875 мг/Клавулонат 125 мг –(По 125 мг Клавулоната 2 раза в день)	Таб.	250 (Клавулоната)	2	208*	416

Примечание:

* - 8 месяцев интенсивной фазы лечения 208 доз (26 x 8 = 208 доз);

** - в 12 месяцах поддерживающей фазы лечения 312 доз (26 дней x12 месяцев = 312 доз);

- в 14 месяцах поддерживающей фазы лечения 364 доз (26 дней x14 месяцев = 364 доз);

***- количество доз препарата на 20 месяцев лечения 520, на 22 месяца лечения 572 доз;

" - количество курсовой дозы препарата на 20 месяца лечения, в скобках – на 22 месяцев лечения;

Расчет курсовых доз бедаквилина и деламанида указан на 6 месяцев без продления лечения.

- Прием бедаквилина, начиная с 3 недели до конца 24 недели (конца 6 месяца) – интермитирующий, то есть 3 раза в неделю, что обозначено таким образом 2 3 р/нед. , то есть по 2 таблетки 3 раза в неделю (например, понедельник, среда, пятница).

Расчет препаратов на курс лечения одного случая МЛУ ТБ для краткосрочного режима лечения

Наименование препарата, дозировка (мг)	Ед. изм.	Суточная доза (мг)	Кол-во таблеток на суточную дозу	В базовых дозах			
				В базовых дозах		В таблетках/ флаконах на курс	
Интенсивная фаза – 4/6 месяцев (1 месяц=26 дней)							
Сm – капреомицин 1000 мг	Фл.	1000	1	104/156*		104/156	
Mfx – моксифлоксацин 400 мг	Фл.	400	1	104/156*		104/156	
Sfz –клофазимин – 100 мг (2 мес. - 52 дня)	Капс.	200	2	52*	104/156*	104	156/208
Sfz –клофазимин – 100 мг (2/4 мес.)	Капс.	100	2	52/104*		52/104	
Pto – протионамид 250 мг	Тба.	750	3	104/156*		312/468	
Z – пиразинамид 400 мг	Таб.	1600	4	104/156*		416/624	
E – этамбутол 400 мг	Таб.	1200	3	104/156*		312/468	
Hvd – изониазид (высокая доза) 300мг	Таб.	600	2	104/156*		208/312	
Поддерживающая фаза 5 месяцев (1 месяц=26 дней)							
Mfx – моксифлоксацин 400 мг	Фл.	400	1	130**		130	
Sfz –клофазимин – 100 мг	Капс.	100	1	130**		130	
Pto –протионамид 250 мг	Таб.	750	3	130**		390	
Z – пиразинамид 400 мг	Таб.	1600	4	130**		520	
E – этамбутол 400 мг	Таб.	1200	3	130**		390	
Курсовая доза 9/11 месяцев (сумма интенсивной и поддерживающей фаз)							
Сm - капреомицин 1000 мг	Фл.	1000	1	234/286***		234 (286)"	
Mfx – моксифлоксацин 400 мг	Таб.	400	1	234/286***		234 (286)"	
Sfz –клофазимин – 100 мг	Капс.	200/100	2/1	234/286***		286 (338)"	
Pto – протионамид 250 мг	Таб.	750	3	234/286***		702 (858)"	
Z – пиразинамид 400 мг	Таб.	1600	4	234/286***		936 (1144)"	
E – этамбутол 400 мг	Таб.	1200	3	234/286***		702 (858)"	
Hvd – изониазид (высокая доза) 300мг	Таб.	600	2	234/286***		468 (572)"	

Примечание:

* - в 4 месяцах интенсивной фазы лечения 104 дозы (26 x 4 = 104 доз);

- если интенсивная фаза продлена до 6 месяцев - лечение состоит из 156 доз (26 x 6 = 156 доз)

** - в 5 месяцах поддерживающей фазы лечения 130 доз (26 дней x 5 месяцев = 130 доз);

*** - количество доз препарата на 9 месяцев лечения 234, на 11 месяцев лечения - 286 доз;

" - количество курсовой дозы препарата на 9 месяцев лечения, в скобках – на 11 месяцев.

Приложение 8. Временные определения результатов/исходов лечения для краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ

(адаптировано из Справочника ВОЗ по ПМЛУТ 2016 года, могут быть пересмотрены после анализа промежуточных результатов)

Исход	Определение
Вылечен	Пациент считается вылеченным в случае отсутствия доказательств неудачи лечения и при получении после интенсивной фазы трёх отрицательных результатов посевов культуры, сделанных последовательно с промежутками в 30 дней.
Лечение завершено 400 мг	Лечение считается завершённым в случае отсутствия доказательств неудачи лечения, но после интенсивной фазы нет никаких данных о получении трёх отрицательных результатов посевов культуры,
Неудача лечения	Исход лечения рассматривается как «Неудача лечения» и требует прекращения лечения или изменение режима лечения (по крайней мере, одного противотуберкулёзного препарата в схеме) в следующих случаях: <ul style="list-style-type: none"> - К концу интенсивной фазы краткосрочного режима, которая была продлена (6 месяцев) отсутствует не менее двух* отрицательных результатов культуры (но не после положительного результата); или - Мазок мокроты остается положительным через 6 и более месяцев лечения; или - Отмечается реверсия культуры # в фазе продолжения лечения после наступившей конверсии; или - Имеется подтверждение дополнительно приобретённой устойчивости к ФХ или ИПВР; или - Отмечается нежелательная реакция на лекарственный препарат в схеме
Умер	Пациент, умерший по любой причине в течение курса лечения.
Потерян для последующего наблюдения	Пациент, лечение которого было прервано на период двух или более месяцев подряд.
Не оценён	Пациент, которому не вынесен исход/результат лечения. (К ним относятся случаи «Переведён в другое лечебное учреждение» и те случаи, когда результат лечения не известен).
Успех лечения	Сумма исходов «Вылечен» и «Лечение завершено»

* Реверсия культуры (в сторону положительного результата) - реверсия в сторону положительного результата культуры после первоначальной конверсии, в случае, если два последовательно проведённых посева культуры, выполненных с промежутком не менее 30 дней, дали положительный результат.

Для подтверждения конверсии культуры рекомендуется ежемесячно делать посев культуры из двух образцов во время интенсивной фазы или через 4, 6, 8, 12 и 16 недель во время лечения.

Примечание – в любой другой ситуации, если предполагается неудача лечения, стратегия ведения пациентов и регистрация результатов должны обсуждаться экспертной комиссией.

Список использованной литературы

1. Руководство по программному ведению Лекарственно-устойчивого туберкулеза (ВОЗ, издание, пересмотренное в 2016 г.).
2. Активный мониторинг безопасности и управления противотуберкулезными препаратами (аМБП). План внедрения, ВОЗ (Ноябрь 2015 г.).
3. Практическое руководство по фармаконадзору лекарственных средств, используемых при лечении туберкулеза, ВОЗ (2012 г.).
4. Использование бедаквилина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Промежуточное руководство ВОЗ (2013 г.).
5. Использование деламаида в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Промежуточное руководство ВОЗ (2014 г.).
6. Пакет/сборник документов для реализации политики внедрения новых противотуберкулезных препаратов. ВОЗ (2014 г.).
7. Сопроводительный справочник к Руководству ВОЗ по программному ведению Лекарственно-устойчивого туберкулеза. ВОЗ (2014 г.).
8. Внедрение бедаквилина для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью на страновом уровне. План реализации. ВОЗ (2015 г.).
9. Оценка и безопасность краткосрочного стандартизованного режима лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью туберкулеза. ВОЗ (Май 2015 г.).

