****

**Клинический протокол**

**по внедрению и применению краткосрочного режима лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью**

**в Республике Казахстан**

Проект

8 августа 2017 года

****

Оглавление

1. Основные положения 5

2. Введение 7

3. Международные требования для перехода на краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ 8

4. Спектр препаратов для лечения МЛУ ТБ в рамках краткосрочного режима 8

5. Пациенты и методика 10

5. Модель лечения 12

7. Регистрация, и протоколы мониторинга и лечения, 13

8. Протоколы контроля за нежелательными явлениями 17

9. Процедуры по прекращению приема препаратов 19

10. Сбор данных 20

11. Этические вопросы 20

12. Оценка бюджета и кадровых ресурсов 21

*Приложение A. Классификация нежелательных явлений* 21

Приложение B – Таблица дозировок препаратов для педиатрических случаев МЛУ ТБ 23

Приложение C – Оценка ЭКГ 24

Список литературы 26

*Создание данного документа стало возможным благодаря щедрой помощи американского народа через Агентство США по международному сотрудничеству (USAID) в рамках проекта TB CARE II.*

*Данный протокол разработан организацией «Партнеры во имя здоровья» (Partners In Health) с адаптацией в соответствии с Планом действий Международной организации «Врачи без границ» (MSF, Амстердам), для внедрения краткосрочного режима лечения на основе моксифлоксацина в Королевстве Свазиленд и Республике Узбекистан.*

**Сокращения**

АЛТ Аланинаминотрансфераза

АРТ Антиретровирусная терапия

Аm Амикацин

ВД Высокая доза

ВИЧ Вирус иммунодефицита человека

ВН Вирусная нагрузка

ВОЗ Всемирная организация здравоохранения

Е Этамбутол

ИМТ Индекс массы тела

ЛУ-ТБ Лекарственно-устойчивый туберкулез

МЗ Министерство здравоохранения

МЛУ-ТБ Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

МТБ Микобактерия туберкулеза

НМЛ Национальная метрологическая лаборатория

ННЦФ Национальный научный центр фтизиопульмонологии

ОИ Оппортунистические инфекции

ПВИЗ Партнеры во имя здоровья

ПВР Лекарственные препараты второго ряда

ПМЛУ-ТБ Программный менеджмент лекарственно-устойчивого туберкулеза

ППР Лекарственные препараты первого ряда

РР-ТБ Рифампицин-резистентный ТБ

СПИД Синдром приобретенного иммунодефицита человека

ТБ Туберкулез

ТЛЧ Тест на лекарственную чувствительность

ТТГ Тиреотропный гормон

ШЛУ-ТБ Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

ЭКГ Электрокардиограмма

Cfz Клофазимин

Cm Капреомицин

Gfx Гатифлоксацин

H Изониазид

Hb Гемоглобин

IUATLD Международный союз по борьбе с туберкулезом

Km Канамицин

Mfx Моксифлоксацин

MGIT Индикаторная трубка роста микобактерий

MIC Минимальная ингибирующая концентрация

PIH Partners In Health или Партнеры во имя здоровья

Pto Протионамид

TdP Пируэтная тахикардия

Z Пиразинамид

# 1. Основные положения

В мае 2016 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала Руководство для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Обновленное Руководство 2016 года отличается от предыдущих рекомендаций ВОЗ по программному менеджменту лекарственно-устойчивого туберкулеза (ПМЛУ-ТБ), изданных в 2011 году. В рекомендации не вошли те аспекты политики ПМЛУ-ТБ, которые имели второстепенный приоритет, или не имели новых доказательных данных с момента ревизии руководства в 2011 году. К ним относятся следующие вопросы: экспресс-диагностика РР-ТБ (рифампицин-резистентный ТБ), мониторинг ответа на лечение, срок продолжительных (традиционных) режимов лечения МЛУ-ТБ, задержка начала АРТ у больных с сочетанной патологией МЛУ-ТБ и ВИЧ, и модели лечения. В Руководстве ВОЗ 2016 года была дана квалификация значимости и достоверности полученных доказательств. Достоверность доказательств была разбита на четыре категории: высокая, средняя, низкая и очень низкая; в зависимости от категории рекомендации рассматривались как обязательные и условные. Помимо достоверности доказательств, значимость рекомендации оценивалась в рамках баланса между благоприятными и неблагоприятными реакциями, с учетом ценности и преимуществ, а также затрат на распределение ресурсов.

Одной из ключевых рекомендаций является внедрение краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ у взрослых и детей: ***“Пациентам с РР-ТБ или МЛУ-ТБ, не принимавшим ранее лекарственные противотуберкулезные препараты второго ряда, и у которых исключено или маловероятно наличие лекарственной устойчивости к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда, можно назначать краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ сроком на 9-12 месяцев, вместо продолжительных схем лечения (условная рекомендация, очень низкая степень достоверности доказательства)”***.

Краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ включает проведение минимум 4-месяцев интенсивной фазы с назначением Пиразинамида (Z) + Этамбутола (E) + высокой дозы Изониазида (H-ВД) + Моксифлоксацина (Mfx) + Канамицина (Капреомицина или Амикацина) (Km/Cm,Am) + Протионамида (Pto) + Клофазимина (Cfz), и фазу продолжения лечения пероральными препаратами Z-E-Mfx-Pto-Cfz. Пациенты должны находиться под наблюдением до конца курса лечения, и в течение 12 месяцев после его завершения для оценки показателя рецидивов.

Критерием оценки первичных результатов (исходов) является показатель эффективности в конце курса лечения и показатель рецидивов/ре-инфекции в течение 6 и 12 контрольных месяцев после завершения курса лечения. К критериям вторичных результатов (исходов) относятся показатель побочных явлений, промежуточные результаты с микроскопией мокроты и показатели конверсии по посеву через 2, 3 и 6 месяцев. ЭКГ-мониторинг осуществляется у всех пациентов в соответствии с графиком клинического мониторинга (Таблица 3).

Пациентам, у которых не удалось достичь конверсии мокроты методом посева в течение 6 месяцев терапии, или у которых наблюдается клиническое ухудшение в ходе лечения, краткосрочный курс лечения должен быть остановлен с последующим переводом на индивидуальный или традиционный режим лечения МЛУ-ТБ, включающий возможность применения новых препаратов - бедаквилина или деламанида.

Данные заносятся в истории болезни и регистрационные формы пациента, в соответствии с Национальным протоколом. В зависимости от потребностей проекта, должны быть разработаны дополнительные формы, например, форма согласия на лечение, форма ЭКГ, форма клинического мониторинга и другие приложения.

**Критерии оценки первичных результатов (исходов) лечения**

* Устойчивый благоприятный исход на уровне выше 75%: благоприятный исход определяется как отсутствие положительных посевов мокроты (по результатам MGIT или посева на среде Левенштейна-Йенсена) за последние 16 недель лечения (4 месяцев) и в течение периода контрольного наблюдения. Выполняются минимум 3 посева (с минимальным интервалом в 2 недели) за последние 16 недель лечения (4 месяца), и минимум 2 посева в течение периода контрольного наблюдения через 6 и12 месяцев после лечения.

**Критерии вторичных результатов (исходов) лечения**

* Прекращение назначенного лечения до срока завершения по протоколу, в связи с одной из следующих причин: смерть (независимо от причины), любое серьезное нежелательное явление (СНЯ) или нежелательное явление (НЯ), заслуживающие внимания (например, кардиотоксичность). Может рассматриваться отмена, как отдельного препарата, так и всего назначенного курса лечения.
* Оценка тяжелого (выше 3 степени тяжести) НЯ (см. Классификацию нежелательных явлений в Приложении В).
* Оценка интервала QTcF и определение средней длины пролонгации QTcF, доля пациентов с увеличением QT интервала на >60 мс от исходного уровня, и доля пациентов с QTcF при пролонгации интервала > 450 мс и > 500 мс.
* Оценка показателя неудач в лечении, смерти, несоблюдения режима лечения, и пациентов без наблюдения.

# 2. Введение

Отсутствие доступа к эффективному лечению МЛУ-ТБ является глобальной проблемой. Согласно оценочным данным, в 2012 году из 450,000 пациентов с МЛУ-ТБ фактически только у 94,000 (21%) была правильно поставлен диагноз заболевания, и только 77,000 больных (17%) получили лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда. Еще ниже процент пациентов, которые получили лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда гарантированного качества. Современное лечение токсичными, плохо переносимыми и малоэффективными лекарственными препаратами в течение 20-24 месяцев привело к глобальному показателю излечения от ТБ не более 50% и показателю отрывов от лечения в более чем 20%[[1]](#endnote-1).

Заинтересованность в сокращении продолжительности лечения МЛУ-ТБ стала причиной учреждения ряда инициатив, направленных на лечение пациентов в течение более короткого периода в условиях программ и исследований. Опыт и данные в отношении эффективности сокращенных схем лечения МЛУ-ТБ были ограничены буквально до недавнего времени. До выхода обновленного руководства ВОЗ в 2016 году, было рекомендовано использование краткосрочных схем лечения только в условиях операционных исследований при тщательном мониторинге эффективности и безопасности во время и после окончания лечения. За прошедшие несколько лет были опубликованы результаты трех исследований с охватом пациентов с МЛУ-ТБ на краткосрочных режимах лечения, дополнительно были инициированы другие исследования с наблюдением и рандомизированные контролируемые исследования в различных группах. Ранние результаты мониторинговых исследований в Бангладеш, Камеруне и Нигере с применением схем лечения менее 12 месяцев показали более высокую вероятность достижения успеха лечения, по сравнению с более продолжительными схемами лечения пациентов с особыми критериями отбора (например, отсутствие предыдущего лечения противотуберкулезными лекарственными препаратами второго ряда).

До получения обширной доказательной основы, ВОЗ рекомендует не использовать краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ у пациентов, ранее получавших лекарственные препараты второго ряда более одного месяца, или у которых были обнаружены или предполагается наличие штаммов микобактерий туберкулеза, устойчивых к препаратам, включенным в схему лечения. Желательно, чтобы устойчивость, как минимум, к фторхинолонам и инъекционным препаратам, используемым в схеме лечения, исключалась до начала лечения с помощью тестов *in vitro*. При ограничении доступа к ТЛЧ, для пациентов с низкой вероятностью инфицирования устойчивыми штаммами на основе анамнестических данных, применение краткосрочного режима лечения является возможным. Дополнительно для назначения краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ в расчет могут быть приняты последние данные по надзору за лекарственной устойчивостью.

# 3. Международные требования для перехода на краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ

С целью воспроизведения высоких показателей излечения, достигнутых в исследованиях, включенных в обзор данного протокола, необходимо сфокусировать все усилия для предупреждения развития дополнительной лекарственной устойчивости, путем обеспечения тщательного отбора пациентов и их эффективной поддержки для полной приверженности к лечению. До назначения краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ обязательным является проведение ТЛЧ к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда, которые могут присутствовать в схеме лечения. Пациентам, имеющим лекарственную устойчивость к любой из двух групп препаратов, должен назначаться продолжительный (традиционный) режим лечения МЛУ-ТБ.

Доступность и наличие надежных и быстрых тестов определения лекарственной чувствительности играет большую роль в принятии решения (в течение нескольких часов/дней) о том, какие пациенты отвечают требованиям для назначения краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ, и какие изменения необходимо внести в длительные, индивидуальные схемы лечения МЛУ-ТБ, основываясь на данных ТЛЧ. В настоящее время, у пациентов с подтвержденным РР-ТБ или МЛУ-ТБ, ВОЗ рекомендует применение тестирования GenoType (MTBDR*sl*) для определения устойчивости микобактерий туберкулеза к препаратам второго рядав качестве прямого первичного теста, вместо фенотипического ТЛЧ на основе посева культуры, для определения резистентности к фторхинолонам и инъекционным лекарствам второго ряда (условная рекомендация; достоверность доказательства низкая или средняя). Данный подход применим к тестированию детей, подростков и взрослых. В то время как мутации, приводящие к развитию лекарственной устойчивости к фторхинолонам, и обнаруженные с помощью теста MTBDR*sl,* в значительной степени совпадают с фенотипической устойчивостью к офлоксацину и левофлоксацину, корреляция с моксифлоксацином остается не до конца ясной, поэтому применение моксифлоксацина в схему лечения МЛУ-ТБ базируется только на данных фенотипического ТЛЧ.

Пациентам, получающим краткосрочный режим лечения по поводу МЛУ-ТБ необходимо проводить тщательный мониторинг во время и после завершения курса терапии в соответствии с графиком клинических и лабораторных тестов, которые успешно применялись при проведении операционных исследований. Для обеспечения соответствующих мер мониторинга и немедленного реагирования на нежелательные явления, следует руководствоваться концепцией ВОЗ для активного мониторинга и контроля за безопасностью противотуберкулезных лекарственных препаратов (aDSM).

# 4. Спектр препаратов для лечения МЛУ ТБ в рамках краткосрочного режима

В данном клиническом протоколе по применению краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ вместо гатифлоксацина используется моксифлоксацин, также протионамид в течение курса терапии, и применяются только препараты гарантированного качества. В Казахстане предполагается расширение краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ, в соответствии с дозами препаратов, представленных в Таблице 1. (Примечание: доза моксифлоксацина выше дозы, рекомендованной ВОЗ).

**Таблица 1. Дозировки противотуберкулезных препаратов для применения в краткосрочном режиме лечения МЛУ-ТБ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Месяц лечения | Препарат | Вес в кг\* |
|  |  | 24-32 | 33-50 | >50\*\* |
| 1-4 (6) (ежедневно)Возможно продление | Mfx (400 мг) | 1 | 1.5 | 2 |
| Z (400 мг) | 2.5 | 4 | 5 |
| E (400 мг) | 1.5 | 2 | 3 |
| H (300 мг) | 1 | 1.5 | (>55) 2 |
| Pto (250 мг)# | 1 | 2 | (>55) 3 |
| Cfz (100 мг) | 0.5 | 1 | 1 |
| Km$  | 500 мг. | 750 мг.–1000 мг. | 1000 мг. |
|  |  |  |  |  |
| 5(6) (ежедневно)фиксированная схема | Mfx (400 мг) | 1 | 1.5 | 2 |
| Z (400 мг) | 2.5 | 4 | 5 |
| E (400 мг) | 1.5 | 2 | 3 |
| Pto (250 мг) | 1 | 2 | (>55) 3 |
| Cfz (100 мг) | 0.5 | 1 | 1 |
|  |  |  |  |

\* При массе тела менее 24 кг. схема побирается индивидуально, на основании дозы, приведенной в Приложении В.

\*\* Высокие дозы Pto и H назначаются при массе тела выше 55кг.

# Pto можно назначать два раза в сутки во время интенсивной фазы, если используются максимальные дозы, и наблюдаются выраженные побочные эффекты со стороны ЖКТ, не купирующиеся приемом противорвотных средств.

$ При устойчивости к канамицину и чувствительности к капреомицину, капреомицин может назначаться в той же дозировке, что и канамицин. В случае непереносимости или отсутствия канамаицина возможно использование амикацина.

Таким образом, в Казахстане предполагается использование трех режимов лечения МЛУ-ТБ:

1. **Продолжительный (традиционный) 20-месячный режим лечения ВОЗ:**

**8 Km (Cm)-Lfx-Eto-Cs-Z/12 Lfx-Eto-Cs**.

1. **Краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ**

**4-6 Km(Am/Cm)-Mfx-Pto-H-E-Z-Cfz/5-6 Mfx-Pto-E-Z-Cfz**

*[В пилотных областях для использования краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ – ознакомьтесь с программными документами проекта Глобального Фонда по борьбе со СПИД, Туберкулезом и Малярией в Казахстане]*.

**3. Индивидуальный режим лечения МЛУ-ТБ, который может включать новые ПТП бедаквилином и/или деламанидом.**

*.*

Аналогичный подход к программному ведению пациента, включая лечение под непосредственным наблюдением, протоколы для лечения на амбулаторном этапе и мероприятия по повышению приверженности к лечению (социально-экономическая помощь) должны оказываться всем пациентам, получающим лечение МЛУ-ТБ вне зависимости от вида режима лечения.

# 5. Пациенты и методика

Критерии включения на начальном этапе:

Следующим категориям пациентов будет назначена терапия краткосрочным режимом лечения (КРЛ) МЛУ-ТБ:

|  |  |
| --- | --- |
| **Показания** | **Комментарии** |
| Новые случаи с предположительным диагнозом МЛУ-ТБ (взрослые и дети), у которых в результате проведения тестирования на GeneXpert получен положительный результат Xpert MTB/RIF+, взятый из свежего образца мокроты или подтвержденный при необходимости при повторном исследовании |  |
| Дети (<18 лет) с подозрением на МЛУ-ТБ без бактериологического подтверждения, но зарегистрированные как имевшие близкий семейный контакт с пациентом, у которого подтвержден диагноз МЛУ-ТБ |  |
| Имеется информированное согласие на лечение краткосрочным режимом лечения, подписанное пациентом или ответственным опекуном для пациентов <18 лет. | В соответствии с действующим Законодательством Республики Казахстан. |

Краткосрочный режим лечения (КРЛ) не может быть назначен пациентам, получавшим или получающим лечение по поводу МЛУ-ТБ с применением препаратов второго ряда более 1 месяца. Наличие положительного результата ВИЧ не является препятствием для назначения КРЛ.

Противопоказания для применения на начало лечения:

|  |  |
| --- | --- |
| **Противопоказания** | **Комментарии** |
| Исходные противопоказания к любому из лекарственных препаратов КРЛ, когда по заключению лечащего врача преимущества режима не перевешивают вероятный риск. | Непереносимость одного из лекарственных препаратов в схеме КРЛ. |
| Наличие лекарственной устойчивости к препаратам второго ряда, подтвержденной ТЛЧ на среде Левенштейна-Йенсена и/или MGIT BACTEC-960 в соответствии с национальным диагностическим протоколом:* Пациенты с документально подтвержденной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам;
* Пациенты с документально подтвержденной лекарственной устойчивостью ко всем инъекционным препаратам второго ряда, канамицину/амикацину и капреомицину;
* Пациенты с документально подтвержденной лекарственной устойчивостью к этионамиду/протионамиду (включая мутации в гене inhA при проведении исследования Hain® MTBDRsl).
* Пациенту с подозрением или документально подтвержденной лекарственной устойчивостью к фторхинолону и инъекционным препаратам второго ряда (ШЛУ-ТБ);
* Пациенты, имеющие близкий семейный контакт с вышеперечисленными группами больных.
 | Применение экспресс метода Hain® MTBDRsl является базовым (приоритетным) тестом диагностики лекарственной чувствительности к ПВР, при котором в случае определения молекулярной мутации к ПВР, назначение КРЛ противопоказано. |
| Имеют один или более факторов риска для удлинения интервала QT:* ЭКГ на начальном этапе (до начала лечения по схеме), демонстрирующая интервал QTcF (по формуле Фридерика) > 450 мс у мужчин и 470 мс у женщин;
* Один или более факторов риска для удлинения интервала QT (за исключением возраста и пола), или другие неконтролируемые факторы риска пируэтной тахикардии TdP;
* Эпизоды обморока в анамнезе, симптоматические или бессимптомные аритмии (за исключением синусовой аритмии);
* Пациенты с другими клинически значимыми отклонениями ЭКГ, обнаруженными при скрининге, например, аритмия, ишемия или сердечная недостаточность.
* Пациенты с синдромом удлиненного интервала QT в семейном анамнезе.
 | Применять с осторожностью при QTcF > 450/470 мс у пациентов мужского/женского пола. Необходимо проводить еженедельный ЭКГ мониторинг и исследование уровня электролитов. |
| Тяжелая почечная недостаточность с расчетным клиренсом креатинина <30 мл/мин при исходном обследовании (рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта). |  |
| Пациенты в критическом состоянии, которые по заключению лечащего врача вряд ли смогут прожить более 2 недель (такие пациенты могут начать лечение МЛУ-ТБ в соответствии с Национальным руководством по лечению МЛУ-ТБ). |  |
| Пациенты с внелегочным ТБ. | Не имеется достаточных данных. |
| Отсутствие одного из препаратов, используемых в схеме краткосрочного режима лечения. |  |

Пациенты, которые не могут начать лечение краткосрочным режимом по одной или более причин, перечисленных выше, должны быть переведены на лечение индивидуализированным режимом с применением новых ПТП, бедаквилина или деламанида, или стандартным режимом лечения МЛУ-ТБ в соответствии с Национальным руководством по МЛУ-ТБ. В частности, пациенты с наличием документально подтвержденной лекарственной устойчивости к препаратам второго ряда, пре-ШЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ, должны в обязательном порядке начать лечение индивидуализированным режимом лечения с применением по-меньшей мере одного из двух новых ПТП (бедаквилина и/или деламанида), линезолидом и в большинстве случаев с клофазимином.

Пациенты с наличием документально подтвержденной устойчивости к этионамиду/протионамиду, но отсутствием устойчивости к фторхинолону и/или инъекционному препарату второго ряда (пре-ШЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ) могут также начать лечение новыми ПТП, в особенности при одновременной лекарственной устойчивости к другим препаратам второго ряда, таким как циклосерин и/или ПАСК. К пациентам из близких семейных контактов должен применяться аналогичный подход при выборе режима лечения. Дополнительно, пациенты с высоким риском развития неблагоприятного исхода в лечении, в частности, при распространенном поражении легочной паренхимы или диссеминированном туберкулезе, или с наличием клинически значимого сопутствующего заболевания, также могут начать лечение индивидуализированным режимом с применением новых ПТП (бедаквилина и/или деламанида), в соответствии с руководством ВОЗ (2016).

Следует отметить, что беременность и кормление грудью не являются критериями для исключения, но требуют внесения корректировок в режим лечения в соответствии с описанием, представленным в Разделе 7 «Регистрация и протоколы лечения». Беременным женщинам будет предложено рассмотрение вопроса о начале лечения после первого триместра беременности (первые 12 недель беременности), аналогично со стандартным 20-месячным курсом лечения МЛУ-ТБ после сбора полной информации и проведения консультирования для оценки возможных рисков и преимуществ.

 Предварительные условия перед началом лечения в рамках проекта:

1. Больной должен проживать или быть готовым находиться на протяжении всего курса лечения МЛУ-ТБ в пилотных регионах Республики Казахстан, внедряющих КРЛ в рамках проекта ГФ (Акмолинская, Актюбинская, Восточно-Казахстанская области и/или ННЦФ МЗ РК).
2. Отсутствие критериев исключения;
3. Завершение предварительного обследования (в соответствии с разделом 10 ниже);
4. Завершение одного предварительного консультирования по вопросам приверженности лечению.

# Модель лечения

Модель лечения включает поведение ежедневного непосредственное контролируемое лечение (НКЛ) в течение 7 дней в неделю. Лечение может быть начато в стационаре с последующей выпиской пациентов на амбулаторный этап, при уверенности в осуществлении НКЛ на дому с участием обученного принципам НКЛ персонала. Видео-НКЛ и лечение на дому силами мобильной группы медработников доступно в качестве альтернативы обязательным ежедневным визитам в кабинеты НКЛ или противотуберкулезный диспансер. Необходимые медикаменты для других заболеваний, включая препараты для АРТ, будут предоставляться вместе с другими препаратами для лечения МЛУ-ТБ, насколько это возможно с медицинской точки зрения, и осуществимо на практике, в соответствии с требованиями национального протокола.

# 7. Регистрация, и протоколы мониторинга и лечения,

Ознакомьтесь с дозировками препаратов в Таблице 1 выше, и описанием интенсивной и поддерживающей фазы в рамках краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ в Таблице 2 ниже.

**Таблица 2. Стандартизированный краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ и его продолжительность.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Интенсивная фаза** | **Поддерживающая фаза**  |
| **Продолжительность** | Пиразинамид + Этамбутол + Изониазид высокая доза + Моксифлоксацин + Канамицин (Капреомицин или Амикацин) + Протионамид + Клофазимин минимум 4 месяца, до получения отрицательного результата мазка мокроты и посева на жидких питательных средах (MGIT-960). Если по истечении 4 месяцев лечения, конверсия методом микроскопии или посева на жидких питательных средах (MGIT-960) не наступила, интенсивная фаза должна быть продлена до получения первого отрицательного результата посева мокроты до 6 месяцев, не более. В случае отсутствия конверсии мокроты к 6 месяцу лечения, КРЛ должен быть остановлен и начато лечение индивидуализированной схемой лечения с применением новых ПТП. | Пиразинамид + Этамбутол + Моксифлоксацин + Протионамид + Клофазимин на протяжении 5 (6) месяцев. Необходимо подтверждение бактериологической конверсии методом микроскопии мокроты и посева на жидких питательных средах (MGIT-960), взятых последовательно с интервалом 30 дней. В случае возобновления бактериовыделения КРЛ должен быть остановлен и начато лечение индивидуализированной схемой лечения с применением новых ПТП. |
| **Описание**  | Семь препаратов; включает инъекционный препарат и высокую дозу изониазида. | Пять лекарственных препаратов; Только пероральные лекарства в стандартной дозировке. |

Полные дозы препаратов начинают принимать с первого дня. Однако, при возникновении тошноты, которая не поддается купированию противорвотными средствами, возможно снижение дозы протионамида с последующим увеличением до полной в течение 7 дней. Лечение продолжается **7 дней в неделю** (за исключением инъекционного препарата второго ряда – канамицина, или амикацина, или капреомицина, которые будут назначаться не менее 6 дней в неделю в зависимости от организационных возможностей региональной противотуберкулезной программы), и все дозы будут выдаваться под непосредственным наблюдением со стороны медицинского персонала. Специалисты НКЛ должны быть обучены по вопросам программного менеджмента лекарственно-устойчивого ТБ.

Общие комментарии:

* Пиридоксин в дозировке не менее 25-50 мг/сут добавляется к схеме лечения с целью профилактики периферической нейропатии во время приема высокой дозы изониазида (повышенный риск развития отмечается у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, истощенных и голодающих пациентов, диабетиков, злоупотребляющих алкоголем и беременных женщин). При возникновении признаков периферической нейропатии, необходимо увеличить дозу пиридоксина до максимально возможной (100-200 мг/сут).
* Моксифлоксацин должен применяться отдельно от антацидов, препаратов железа, магния и витаминов с минимальным интервалом 4 часа.
* В случае почечной или печеночной недостаточности, дозировка некоторых лекарственных препаратов подлежит коррекции (см. Национальное руководство по МЛУ-ТБ Республики Казахстан или Руководство ПВИЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, 2-ое издание, 2013 г.).
* Оценка результатов посева проводится после проведения исследования на жидких питательных средах на системе BACTEC MGIT-960.

Женщины детородного возраста, беременные и кормящие грудью:

* Женщинам фертильного возраста необходимо использовать один из видов доступной контрацепции, включая гормональные и/или барьерные методы;
* Женщине, которая забеременела во время лечения, не будет автоматически прекращено лечение краткосрочным режимом. Тем не менее, коррекция схемы лечения должна быть проведена с учетом результатов анализа возможных рисков и преимуществ, проводимого лечащим врачом совместно с ведущим экспертом по МЛУ-ТБ;
* Беременные женщины во время первого триместра на момент постановки диагноза МЛУ-ТБ, не должны получать лечение до завершения первых 12 недель беременности, при этом, таким женщинам вместо канамицина назначается капреомицин;
* Женщины, кормящие грудью или на сроке беременности более 12 недель, могут быть включены в программу лечения краткосрочным режимом. До начала терапии необходимо проинформировать и провести консультацию по возможным рискам и преимуществам КРЛ. Моксифлоксацин, клофазимин и капреомицин являются препаратами класса безопасности C. В том числе клофазимин выводится с грудным молоком. В связи с чем, женщины, кормящие грудью или беременные, должны быть проинформированы и проконсультированы о потенциальных рисках и преимуществах и подписать отдельную форму информированного согласия.

Дети в возрасте < 18 лет:

* См. Приложение С дозировки МЛУ-ТБ препаратов и назначение для педиатрических случаев, весом <25 кг.

Тесты на начальном уровне и мониторинг пациентов:

В Таблице 3 приведено описание тестов на начало лечения и мониторинга во время и после лечения.

***Таблица 3*: График клинического мониторинга при краткосрочном режиме лечения МЛУ-ТБ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Первоначальная оценка** | **Наблюдение в период лечения**  | **После завершения краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ**  |
| *Через 6 месяцев после завершения лечения*  | *Через 12 месяцев после завершения лечения*  |
|  |  | 2 недели | 1M | 2M | 3M | 4M - окончание ИФ | Поддерживающая Фаза (ПФ) |  |  |
| **Оценка клинического состояния** |  |  |  |  |
| Анамнез и физический осмотр (включая вес) | X | Ежемесячно | X | X |
| Оценка нежелательных явлений |  | На каждой клинической консультации | X | X |
| Оценка результата лечения |  | В конце курса лечения |  | X |
| **Лабораторная** |  |  |  |  |
| Xpert® МБТ/RIF | X |  | В случае рецидива | В случае рецидива |
| Генотип MTBDR*sl* | X | В случае получения положительного результата посева после конверсии по культуре или сохранении положительного результата посева в конце интенсивной фазы лечения (4й месяц) | В случае рецидива | В случае рецидива |
| Микроскопия | X |  | X | X | X | Ежемесячно | Ежемесячно | X | X |
| Посев\* | X |  | X | X | X | Ежемесячно | Ежемесячно | В случае рецидива | В случае рецидива |
| ТЛЧ (к препаратам 1 и 2 ряда) | X |  |  |  | Если посев + | В случае положительного посева после конверсии | В случае рецидива | В случае рецидива |
| ЭКГ | X | X | X | Повторить при обмороках, учащенном сердцебиении, или слабости/головокружениях |  |  |
| Общий анализ крови | X | По клиническим показаниям | В случае рецидива | В случае рецидива |
| Креатинин\*\* | X |  | X | X | X | В конце ИФ |  | По клиническим показаниям |
| Калий | X |  | X | X | X | Ежемесячно до конца ИФ | Ежемесячно при необходимости |  |  |
| АЛТ и АСТ | X |  | X | X | X | При развитии медикаментозного гепатита |  |  |
| Глюкоза | X |  | X | X | X | X | Ежемесячно |  |  |
| ТТГ | X | Один раз в 6 месяцев и если у пациента появляются признаки/симптомы гипотиреоз |
| Антиген HepBs | X | Повтор только по показаниям |
| Антитела гепатита C | X |
| ВИЧ | X |
| Тест на беременность | X | Если тест отрицательный – предложить провести повторно, при наличии показаний |  |  |
| CD4, если ВИЧ+ | X | На 6 и 12-м месяцах |  | X |
| RNA VL\*\*\*, если ВИЧ+ | X | На 6 и 12-м месяцах |  | X |
| **Другие дополнительные исследования** |  |  |  |  |
| Рентгенография органов грудной клетки | X | В соответствии с Национальным протоколом | В случае рецидива | В случае рецидива |
| Клиническая оценка слуха | X | Ежемесячная клиническая оценка в течение ИФ и направление на аудиометрию по показаниям |  |
| Аудиометрия | X | Для пациентов с подозрением на снижение/потерю слуха (при наличии необходимого оборудования) |  |
| Визуальный тест (тест Ишихары) | X | Ежемесячная клиническая оценка (при наличии теста Ишихары) |  |

\* проведение посева мокроты для пациентов на КРЛ проводится на жидких питательных средах (BACTEC MGIT-960).

\*\* для пациентов с высоким риском почечной недостаточности возможно необходимо частое проведение контроля уровня креатинина. Это относится и к пациентам с сахарным диабетом, людей в пожилом возрасте, и у кого была определена дисфункция почек на начало лечения и в случае совместного применения Тенофовира.

\*\*\* если во время проведения АРТ, то, по крайней мере, в течение первых 6 месяцев лечения по поводу МЛУ-ТБ.

**Исходы**

Промежуточные результаты:

* Конверсия мокроты определяется как получение двух последовательных отрицательных результатов посевов, собранных с интервалом в 30 дней. Дата сбора первого образца с отрицательным результатом мазка и культуры должны использоваться в качестве даты конверсии.
* Доля пациентов с отрицательным результатом посева мокроты на 8-й неделе: получение по крайней мере, 1 отрицательного результата посева мокроты на жидких питательных средах (MGIT-960) в течение первых 8 недель терапии КРЛ.

Завершение лечения (обратите внимание на существование дополнительного результата «отмена краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ», который не является частью стандартных определений ВОЗ):

* *Вылечен:* отсутствие положительного результата посева образцов мокроты (MGIT) в течение последних 16 недель лечения (4 месяцев). Не меньше 3 посевов (собранных с интервалом не менее 30 дней) в течение последних 16 недель лечения (4 месяцев);
* *Лечение завершено:* завершение лечения при отсутствии данных о его неудаче, НО при отсутствии регистрации о том, что три или более последовательных посева, взятых с интервалом не менее 30 дней, имеют отрицательный результат в течение последних 16 недель лечения (4 месяцев);
* *Эффективное лечение:* сочетание исходов «Вылечен» и «Лечение завершено»;
* *Неудача в лечении:* Лечение прекращено из-за отсутствия ответа, на что указывает:
	+ Отсутствие конверсии посева к 20 неделе лечения, *или*
	+ Бактериологическая реверсия через 8 недель в рамках лечения после конверсии в отрицательный результат, *или*
	+ Данные о дополнительной приобретенной лекарственной устойчивости к фторхинолонам или любым другим лекарственным препаратам (ТЛЧ при MGIT или MTBDR*sl*);
	+ Лечение прекращено из-за серьезных нежелательных явлений (СНЯ);
* *Смерть:* смерть по любой причине в рамках лечения;
* *Пациенты исчезнувшие из наблюдения:* невозможность последующего наблюдения из-за утраты связи с пациентом; пациент, лечение которого было прервано в течение 2 месяцев подряд или более;
* *Отмена краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ:* пациент был снят с краткосрочного курса лечения по любой причине, кроме неудачи лечения (исходная лекарственная устойчивость к препаратам второго ряда, отказ от информированного согласия пациента, тяжелые побочные реакции и другие причины), и переведен на традиционный режим лечения МЛУ-ТБ.
* Повторное инфицирование МБТ и рецидив заболевания после лечения:
* *Повторное инфицирование:* образец штамма МБТ при последующих положительных посевах культуры с наличием роста отличается от исходного штамма МБТ (последний результат посева перед началом лечения) на основе молекулярного анализа.
* *Рецидив заболевания:* образец штамма МБТ при последующих положительных посевах культуры с наличием роста идентичен с исходным штаммом МБТ (последний результат посева перед началом лечения) на основе молекулярного анализа.

# 8. Протоколы контроля за нежелательными явлениями

Мониторинг пациентов с нежелательными явлениями будет проводиться в соответствии с Национальным руководством. Возможно внесение изменений и дополнений в раздел Национального руководства по тактике диагностики и лечения нежелательных явлений. Должная подготовка медицинских работников, участвующих в лечении пациентов с МЛУ-ТБ является обязательной.

В данном протоколе представлено детальное описание проведения ЭКГ исследования для своевременной диагностики и лечения кардиотоксического действия некоторых противотуберкулезных препаратов, в виду того, что ЭКГ мониторинг не является рутинной частью Национального руководства. Оценка электрокардиограмм и дополнительная информация представлены в Приложении С.

* ЭКГ проводится на начальном этапе лечения, через 2 недели и 4 недели, и далее при проявлении симптомов аритмии (тахикардия, обморок, сердцебиение, слабость или головокружение).
* В случае обнаружения удлинения интервала QT следует определить уровень сывороточного калия (K +), ионизированного кальция (Ca ++) и, если возможно, магния (Mg ++).
* Изменение уровня электролитов обычно представлено снижением их уровня в виду приема инъекционных препаратов второго ряда, дозы которых подлежат коррекции.
* В случае обнаружения низкого уровня калия, следует незамедлительно начать лечение гипокалиемии с частым контролем содержания калия в крови (многократно ежедневно). При регистрации гипокалиемии параллельно следует провести оценку уровня магния (по возможности) и ионизированного кальция, и при необходимости провести коррекцию. (При отсутствии возможности определения сывороточного магния и кальция, следует предусмотреть их восполнение эмпирически per os).
* При обнаружении удлинения интервала QTcF (более 450 мс или увеличении на > 50 мс от базовой линии):
	+ Следует сделать повторную ЭКГ для подтверждения удлинения интервала.
	+ Следует проверить уровень сывороточных K+, Mg++ и ионизированный Ca++, провести коррекцию при отклонении от нормы, приостановить прием моксифлоксацина и инъекционного препарата (в случае приема) до тех пор, пока уровень электролитов не будет восстановлен до нормальных показателей.
	+ Если интервал QTcF составляет более 450 мс (состояние пациента стабильное и уровень электролитов находится в пределах нормы), необходимо еженедельно проводить ЭКГ для подтверждения стабильности интервала QTcF.
	+ Если интервал QTcF более 500 мс (подтверждение на повторной ЭКГ), необходимо **прекратить** прием моксифлоксацина и не возобновлять его прием до тех пор, пока интервал QT не станет менее 450 мс (при ежедневном мониторинге ЭКГ), и далее заменить на левофлоксацин в дозировке в соответствии с весом.
* Следует **прекратить** краткосрочный курс МЛУ-ТБ, если у пациента развивается клинически значимая желудочковая экстрасистолия, или если интервал QTcF остается более 500 мс, несмотря на замену моксифлоксацина на левофлоксацин;
* При появлении кардиологических симптомов (тахикардия, обморок, сердцебиение, слабость или головокружение) необходимо сделать ЭКГ для оценки интервала QTcF и исключения аритмии.

# 9. Процедуры по прекращению приема препаратов

Краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ может быть прекращен при наличии одной из трех основных причин:

1. Спектр лекарственной устойчивости по результатам фенотипического ТЛЧ образца, полученного в начале лечения, указывает на наличие риска развития неудачи лечения;
2. Пациент страдает от тяжелых побочных реакций, которые не могут быть устранены при проведении адекватной терапии;
3. Пациент отзывает свое согласие на продолжение лечения.

В таблице 4 указано, каким пациентам необходимо прекратить терапию коротким режимом лечения МЛУ-ТБ с последующим переводом на продолжительный курс лечения МЛУ-ТБ, основываясь на данных ТЛЧ от начала лечения.

**Таблица 4. Показания для прекращения КРЛ на основе исходного ТЛЧ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ИСХОДНЫЕ результаты лекарственной устойчивости и клиническая ситуация | Клинический контроль | Результат лечения с использованием КРЛ |
| Отсутствие устойчивости к рифампицину согласно фенотипическому тесту, но наличие устойчивости согласно XpertRIF  | Продолжение краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ. | Оценка результатов согласно определениям для краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ |
| Монорезистентность к рифампицину (лекарственная устойчивость к рифампицину с сохраненной чувствительностью к изониазиду) и отсутствие дополнительной устойчивости к инъекционным препаратам второго ряда (ИПВР) и фторхинолонам. | Продолжение краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ. | Оценка результатов согласно определениям для краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ. |
| Лекарственная устойчивость к фторхинолонам. | Применение краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ должно быть прекращено. Принятие решения о дальнейшей тактике лечения на ЦВКК. | Отмена и перевод на продолжительный режим лечения МЛУ-ТБ/ШЛУ ТБ с применением новых ПТП. |
| Лекарственная устойчивость к этионамиду/протионамиду. | Применение краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ должно быть прекращено. Принятие решения о дальнейшей тактике лечения на ЦВКК. | Отмена и перевод на продолжительный режим лечения МЛУ-ТБ/ШЛУ ТБ с применением новых ПТП. |
| Устойчивость ИПВР присутствует. Наличие результата ТЛЧ только к одному или к двум ИПВР (аминогликозид и капреомицин). | Применение краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ должно быть прекращено. Принятие решения о дальнейшей тактике лечения на ЦВКК. | Отмена и перевод на продолжительный режим лечения МЛУ-ТБ/ШЛУ ТБ с применением новых ПТП. |
| Присутствует устойчивость к ИПВР. Наличие результата ТЛЧ к двум ИПВР; устойчивость к аминогликозиду (Am или Km) и сохраненная чувствительность к Cm. | Продолжение краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ с заменой Km на Cm. | Оценка результатов согласно определениям для краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ. |
| Посев без роста культуры или произошла его контаминация, ТЛЧ для ИПВР и фторхинолонов не проводился, но у пациента отмечается положительный клинико-рентгенологический ответ на краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ. | Продолжение краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ. | Оценка результатов согласно определениям для краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ. |

За пациентами, у которых режима лечения был изменен по причине нежелательных явлений, по-прежнему будет проводиться мониторинг в соответствии с протоколом, однако оценка будет проводиться в рамках отдельной категории (в Разделе 8 указаны случаи прекращения КРЛ ввиду удлинения интервала QT).

Пациенты могут отозвать свое согласие на продолжение лечения краткосрочным режимом лечения МЛУ-ТБ. Таким пациентам лечение должно быть продолжено стандартным или индивидуализированным режимом МЛУ-ТБ в соответствии с Национальным руководством.

# 10. Сбор данных

Все формы, используемые в программе применения краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ, будут адаптированы по необходимости и включены в данный протокол. Для максимального повышения качества данных будут внедрены:

1. Форма согласия каждого пациента до начала лечения краткосрочным режимом МЛУ-ТБ. Процесс согласия гарантирует, что пациент:
	1. Ознакомлен с новым форматом лечения и сроками терапии по сравнению с традиционным (обычным) режимом лечения МЛУ-ТБ;
	2. Признает потенциальные преимущества и потенциальный вред;
	3. Информированное согласие заверяется подписью пациента. Для несовершеннолетних или недееспособных пациентов, согласно законодательства Республики Казахстан, дополнительно требуется согласие законного представителя/опекуна.
2. Врач, ответственный за лечение пациентов, должен заполнить форму ежемесячной оценки для всех пациентов. (Пример регистрационной формы можно найти в приложении к руководству организации «Partners In Health» по клиническому ведению больных с МЛУ-ТБ).
3. Стандартные формы лечения (форма направления на микроскопию мокроты, посев мокроты, ТЛЧ, лабораторный регистр, ТБ01 и прочие) будут использоваться и модифицироваться по мере необходимости в рамках краткосрочного режима МЛУ-ТБ.
4. Все данные о лечении каждого пациента будут регистрироваться в электронном виде в Национальном регистре Национальной программы по борьбе с ТБ Республики Казахстан.
5. Оценка эффективности режима лечения будет проводиться наряду со сбором других данных в отношении безопасности лекарственных средств. По мере возможности следует исключить существование параллельных систем, разработанных для фармаконадзора, и использовать систему, уже представленную в Казахстане.

# 11. Этические вопросы

**Комитет по этике**

Текущий протокол лечения будет рассмотрен и утвержден Местным этическим комитетом ННЦФ МЗ РК.

**Формы согласия**

Согласие пациентов до начала краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ является обязательным, как описано в разделе 10 настоящего документа. В процессе согласия разъясняется, что участие в лечении с использованием нового режима лечения является личным решением пациента. Пациенты имеют право прекратить лечение МЛУ-ТБ в рамках краткосрочного режима в любое время, однако, при этом они имеют право получить доступ к традиционной схеме лечения МЛУ-ТБ в соответствии с Национальным руководством.

**Ожидаемые риски и преимущества**

Существует риск взаимодействия противотуберкулезных препаратов с АРВ-препаратами; Этот риск относится как к обычному, так и к краткосрочному режиму лечения МЛУ-ТБ, и считается, что он не повышен при применении краткосрочного режима лечения. Существует риск нарастания спектра лекарственной устойчивости, если режим не является эффективным и исход в лечении будет определен как неэффективный, с последующим переводом пациента на традиционный режим лечения МЛУ-ТБ в соответствии с Национальным руководством (на основе ТЛЧ и экспертного мнения).

**Конфиденциальность**

Все сотрудники участвующих медицинских учреждений пройдут обучение по вопросам соблюдения конфиденциальности данных о пациентах в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан.

# 12. Оценка бюджета и кадровых ресурсов

В течение 2017-2019 годов Проект Глобального Фонда в Казахстане предоставит финансирование для поддержки мероприятий по внедрению и использованию краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ в четырех пилотных районах. Закуп всех противотуберкулезных препаратов будет осуществляться через Глобальную систему лекарственных средств Партнерства Stop TB (GDF) с использованием международно-признанных механизмов.

## *Приложение A. Классификация нежелательных явлений*

Шкала оценки степени тяжести нежелательных явлений.

|  |
| --- |
| **ИЗМЕНЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**  |
| *ПАРАМЕТР* | 1 СТЕПЕНЬЛЕГКАЯ | 2 СТЕПЕНЬУМЕРЕННАЯ | 3 СТЕПЕНЬТЯЖЕЛАЯ | 4 СТЕПЕНЬПОТЕНЦИАЛЬНАЯ УГРОЗА ДЛЯ ЖИЗНИ |
| **ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ** |
| *Абсолютное число нейтрофилов* | 1000 – 1300/мм3 | 750 – 999/ мм3 | 500 – 749/ мм3 | < 500/ мм3 |
| *Гемоглобин* | 8,5 – 10, 0 г/дл | 7,5 – 8,4 г/дл | 6,5 – 7,4 г/дл | < 6,5 г/дл |
| *Снижение уровня содержания тромбоцитов* | 100.000 – 124.999 / мм3 | 50.000 – 99.999 / мм3 | 25.000 – 49.999 / мм3 | < 25.000 / мм3 |
| *Снижение уровня содержания лейкоцитов* | 2.000 – 2.500 / мм3 | 1.500 – 1.999 / мм3 | 1.000 – 1.499 / мм3 | < 1.000 / мм3 |
| **ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ** |
| *АЛТ (сыровоточная глютамат-пируват трансминаза)* | 1,25 – 2,5 x ВГН | 2,6 – 5,0 x ВГН | 5,1 – 10,0 x ВГН | > 10,0 x ВГН |
| *АСТ (сывороточная глютаминовая оксалоацетиновая трансаминаза)* | 1,25 – 2,5 x ВГН | 2,6 – 5,0 x ВГН | 5,1 – 10,0 x ВГН | > 10,0 x ВГН |
| *Креатинин* | 1,1 – 1,3 x ВГН | 1,4 – 1,8 x ВГН | 1,9 – 3, 4 x ВГН | ≥ 3,5 x ВГН |
| *Мочевая кислота* | 7,5 – 10,0 мг/ дл | 10,1 – 12,0 мг/дл | 12,1 – 15,0 мг/ дл | > 15,0 мг/ дл |

## Приложение B – Таблица дозировок препаратов для педиатрических случаев МЛУ ТБ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вес в кг** | **Cm/Km** | **Am** | **H****Высокая доза** | **Mfx** | **Pto** | **Cfz** | **Z** | **E** |
| **Доза** | 15-30мг/кг | 15-30 мг/кг | 15-20 мг/кг | 7.5-10мг/кг | 15-20 мг/кг | 2-3 мг/кг | 30-40 мг/кг | 15-25 мг |
| **Лекарственная форма** | 1 г в 4 мл раствора | 2 мл ампула | таблетка | таблетка | таблетка | Суспензия мл | таблетка | фармакологический препарат | таблетка | таблетка | таблетка |
| 250 мг/мл | 250 мг/мл | 100 мг | 300 мг | 400 мг | 20 мг/мл | 250 мг | мг | 400 мг | 100 мг | 400 мг |
|  |  | **Одна из двух дозировок! Не дополнять!** | **Одна из двух дозировок! Не дополнять!** |  |  |  | **Одна из двух дозировок! Не дополнять!** |
| **Единица** | **мл** | **мл** | **таб** | **таб** | **таб** | **мл** | **таб** | **мг** | **таб** | **таб** | **таб** |
| **5** | 0.5 | 0.5 | 1 |  |  | 2 | 0.5 | 10-15 мг | 0.5 | 1 |  |
| **6** | 0.5 | 0.5 | 1 |  |  | 3 | 0.5 | 15 мг | 0.5 | 1 |  |
| **7** | 0.75 | 0.75 | 1 |  |  | 3 | 0.5 | 15-20 мг | 0.5 | 1 |  |
| **8** | 0.75 | 0.75 | 1.5 | 0.5 |  | 3 | 0.5 | 20 мг | 0.75 | 2 | 0.5 |
| **9** | 1 | 1 | 1.5 | 0.5 |  | 4 | 0.5 | 20-25 мг | 0.75 | 2 | 0.5 |
| **10** | 1 | 1 | 1.5 | 0.5 | 0.25 | 4 | 0.5 | 25 мг | 1 | 2 | 0.5 |
| **11** | 1 | 1 | 2 | 0.5 | 0.25 | 5 | 1 | 25-30 мг | 1 | 2 | 0.5 |
| **12** | 1 | 1 | 2 | 0.5 | 0.25 | 5 | 1 | 30 мг | 1 | 2 | 0.5 |
| **13** | 1 | 1 | 2 | 0.5 | 0.25 | 6 | 1 | 30-35 мг | 1 | 3 | 0.5 |
| **14** | 1.5 | 1.5 | 2 | 0.5 | 0.5 | 6 | 1 | 35 мг | 1 | 3 | 0.5 |
| **15** | 1.5 | 1.5 | 3 | 1 | 0.5 | 6 | 1 | 35-40 мг | 1.5 | 3 | 1 |
| **16** | 1.5 | 1.5 | 3 | 1 | 0.5 | 7 | 1 | 40 мг | 1.5 | 3 | 1 |
| **17** | 2 | 2 | 3 | 1 | 0.5 | 7 | 1 | 40-45 мг | 1.5 | 3 | 1 |
| **18** | 2 | 2 | 3 | 1 | 0.5 | 7 | 1.5 | 45 мг | 1.5 | 4 | 1 |
| **19** | 2 | 2 | 3 | 1 | 0.5 | 8 | 1.5 | 45-50 мг | 1.5 | 4 | 1 |
| **20** | 2 | 2 | 3 | 1 | 0.5 | 8 | 1.5 | 50 мг | 1.5 | 4 | 1 |
| **21** | 2 | 2 | 3 | 1 | 0.5 | 8 | 1.5 | 50-75 мг | 2 | 4 | 1 |
| **22** | 2 | 2 | 3 | 1 | 0.5 | 9 | 1.5 | 50-75 мг | 2 | 4 | 1 |
| **23** | 2 | 2 | 3 | 1 | 0.5 | 9 | 1.5 | 50-75 мг | 2 | 5 | 1 |
| **24** | 2 | 2 | 3 | 1 | 0.5 | 10 | 1.5 | 50-75 мг | 2 | 5 | 1 |
| **25** | 2.5 | 2.5 | 3 | 1 | 0.5 | 10 | 1.5 | 50-75 мг | 2 | 5 | 1 |

## Приложение C – Оценка ЭКГ

Электрокардиография

Моксифлоксацин, и клофазимин могут удлинять QT интервал согласно результатам электрокардиограмм. Удлинение QT интервала в результате приема некоторых препаратов, ассоциируется с пируэтной или полиморфной тахикардией, которая представляет угрозу для жизни. Тем не менее, прямой связи между удлинением интервала QT и аритмией не было установлено, и удлинение интервала QT может происходить без риска повышенной аритмии.

В то время как в когорте исследования краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ был зарегистрирован низкий уровень смертности, полностью неизвестно, будет ли это регистрироваться в других популяциях. Клофазимин в сочетании с моксифлоксацином используется в режиме лечения пре-ШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в течение нескольких лет, а также для пациентов при отсутствии эффекта от лечения МЛУ-ТБ. Несмотря на отсутствие случаев внезапной смерти по причине аритмии, специального мониторинга с помощью ЭКГ в исследованиях не проводилось, и имеется вероятность того, что подобные случаи могли быть упущены.

В виду того, что не существует универсального порога для определения медикаментозного удлинения интервала QT, и учитывая предыдущий опыт сочетания этих 2 препаратов вместе (с более высокой дозой клофазамина), то порогом выбранным для интервала QT рассматривается вариант, когда комплекс QT превышает > 60 мс по сравнению с исходным результатом комплекса QT на ЭКГ, или если удлинение комплекса QT превышает 450 мс, так как это является пороговым значением, которое ассоциируются с высоким риском. Интервал QT с корректировкой Фридерика рассчитывается по формуле Фридерика с поправкой на сердечный ритм, при этом повышенная точность была продемонстрирована при более высоком или низком сердечном ритме, чем при использовании других формул:



QTcF = ![QT_F = {QT \over \sqrt[3]{RR}}]()

QTcF = скорректированный интервал QT

QT = время между началом комплекса QRS и окончанием зубца Т

RR = время между началом одного комплекса QRS и началом следующего комплекса QRS

Необходимо провести калибровку ЭКГ аппарата для обеспечения применения следующих показателей напряжения и скоростей:



Так как одной из второстепенных задач является описание частоты нежелательных явлений, то в этой связи будет выполняться ЭКГ на исходном уровне, через 2 недели и через 1 месяц после начала лечения. Некоторые электрокардиографы должны быть переносными для проведения ЭКГ на дому у пациентов или в отдаленных кабинетах НКЛ. Пациентам с удлинением интервала QT по сравнению с исходным результатом более чем 60 мс или комплекса QT более чем 450 мс, лечение будет временно приостановлено, и данные пациенты будут обсуждаться с Национальным координатором проекта. Обратимые причины, такие как снижение калия и магния должны проверяться и корректироваться, а решение о прекращении лечения или продолжении при еженедельном мониторинге ЭКГ будет принято на основании того, сохраняется ли комплекс QT выше порогового значения, несмотря на коррекцию обратимых факторов.

## Список литературы

1. 1. Ahuja SD, et al. (2012) Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-analysis of 9,153 Patients. [PLoS Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Multidrug+Resistant+Pulmonary+Tuberculosis+Treatment+Regimens+and+Patient+Outcomes%3A+An+Individual+Patient+Data+Meta-analysis+of+9%2C153+Patients) 2012;9(8):e1001300. Epub 2012 Aug 28.
	2. Internaional Union against Tuberculosis and Lung Disease. 12- month short-course regimen for MDR-TB shows excellent results in Africa. (<http://www.theunion.org/index.php/en/newsroom/news/item/1818-12-month-short-course-regimen-for-mdr-tb-shows-excellent-results-in-africa> accessed 20 Aug 2013)
	3. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, Daru P, Rieder HL. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Sep 1;182(5): 684–92.
	4. Médecins Sans Frontière. Effectiveness of a simplified short regimen for Multidrug Resistant Tuberculosis treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan. Joint MSF - Operational Centre Amsterdam / MOH Uzbekistan Research Protocol Research Protocol. April 2013.
	5. The PIH Guide to the Medical Management of Mul ti-drug-Resistant Tuberculosis, 2nd Edition. Partners In Health. Boston, USA. USAID TB CARE II. 2013.
	6. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. World Health Organization, 2016. [↑](#endnote-ref-1)