****

**Клинический протокол по лечению туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ) с применением**

**бедаквилина и деламанида**

**в Казахстане**

Июнь 2017 года



Содержание

1. Введение 7

2.1 Критерии отбора для назначения препаратов Группы 5 8

2.2 Препараты Группы 5 для лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ 9

2.3 Соблюдение осторожности в отношении препаратов Группы 5 10

Таблица 1. Противопоказания для назначения препаратов Группы 5\* 10

Таблица 2. Токсические реакции при одновременном применении лекарственных препаратов 11

Таблица 3. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 12

2.4 Использование новых противотуберкулезных препаратов вне зарегистрированных показаний 12

3 Составление схемы лечения 12

3.1 Пошаговые указания при составлении схемы лечения 12

Таблица 4. Построение схемы лечения МЛУ-ТБ с использованием новых противотуберкулезных препаратов 13

Таблица 5. Рекомендации по выбору препаратов из Группы 5 с учетом количества препаратов из Группы 4 с вероятной эффективностью в схеме лечения\* 14

3.2 Как определиться с выбором бедаквилина или деламанида 14

Таблица 6. Примеры возможных схем лечения 16

Таблица 7. Дозировка препаратов Группы 5 18

4 Согласие пациента 20

4.1 Согласие пациента 20

4.2 Пример согласия пациента на лечение бедаквилином и деламанидом. 20

5 График мониторинга 27

Таблица 8. График мониторинга 28

6. Безопасность лекарственных средств 30

6.1 Объем работы по сбору данных и определения 30

6.2 Учет, медицинская оценка и уведомление о нежелательных явлениях 31

6.3 Клиническое ведение некоторых побочных реакций 33

6.3.1 Периферическая нейропатия 33

Таблица 11. Тактика ведения пациентов с нейропатией в зависимости от степени тяжести 34

Краткий скрининг на предмет периферической нейропатии 35

6.3.2 Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения) 38

Таблица 12. Тактика ведения пациентов с миелосупрессией в зависимости от степени тяжести 38

Таблица 13. Тактика ведения пациентов с удлинением интервала QT в зависимости от степени тяжести 43

6.3.4 Нарушения со стороны зрительного нерва (неврит зрительного нерва) 46

Таблица 14. Тактика ведения пациентов с нарушением со стороны зрительного нерва в зависимости от степени тяжести 46

6.3.5 Гепатит 47

Таблица 15. Тактика ведения пациентов с нарушением со стороны зрительного нерва в зависимости от степени тяжести 47

6.3.6 Нарушение слуха 48

6.3.7 Острое повреждение почек 53

6.3.8 Гипокалиемия 55

6.3.9 Гипотиреоз 58

6.4 Распространенные клинически значимые нежелательные явления 61

7. Литература 68

#

*Данный клинический протокол разработан коллективом авторов организаций Partners In Health, Medecins Sans Frontieres and Interactive Research and Development в рамках проекта endTB, финансируемого из средств UNITAID.*

*Адаптация данного клинического протокола для программного применения новых ПТП в Республике Казахстан проведена организацией Partners In Health совместно с Национальным научным центром фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан в рамках проекта TB CARE II, который стал возможным благодаря щедрой поддержке Американского народа через Агенство США по международному развитию (USAID).*

**Список сокращений**

АРВ Антиретровирусный

АРТ Антиретровирусная терапия

ВИЧ Вирус Иммунодефицита Человека

ВОЗ Всемирная Организация Здравоохранения

ВПН Верхний предел нормы

ДС Действия по самообслуживанию

ЖК Желудочно-кишечный

ИМТ Индекс массы тела (ИМТ)

ЛУ-ТБ Туберкулез с лекарственной устойчивостью

МЗ Министерство здравоохранения

МЛУ Множественная лекарственная устойчивость

МЛУ-ТБ Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

НИОТ Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

НКЛ Лечение под непосредственным наблюдением

ОАК Общий анализ крови

ПВР Препарат(ы) второго ряда
ППР Препарат(ы) первого ряда
КНО Контрольно-надзорный орган

ПР Побочная реакция

СИОЗС Селективный ингибитор обратного захвата серотонина

СНР Серьезная нежелательная реакция

СНЯ Серьезное нежелательное явление

ТБ Туберкулез

ТЛЧ Определение лекарсвенной чувствительности

ТТГ Тиреотропный гормон

ФО Форма отчетности о случае заболевания

ЦНС Центральная нервная система

ШЛУ Широкая лекарственная устойчивость

ШЛУ-ТБ Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

ЭКГ Электрокардиограмма

ЭМГ Электромиография

Aм Амикацин

Amx Амоксициллин

AZT Зидовудин

Bdq Бедаквилин

Cfx Клофазимин

Clv Клавулановая кислота

Cm Капреомицин

Cs Циклосерин

CU Сострадательное применение

DDI Взаимодействие между лекарственными препаратами

Dlm Деламанид

E Этамбутол

EFV Эфавиренц

EMA Европейское медицинское агенство

endTB Проект по Расширению рынка по применению новых ПТП

Eto Этионамид

FDA Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами США

FQ Фторхинолон

H Изониазид

Imp Имипенем

IRD Интерактивные Исследования и Развитие

ITM Институт Тропической Медицины

Km Канамицин

Lfx Левофлоксацин

Lzd Линезолид

Mfx Моксифлоклоксацин

MSF Врачи без границ

MTB/RIF Микобактерия туберкулеза/Рифампицин

NVP Невирапин

PAS Пара-аминосалициловая кислота

PIH Партнеры во имя здоровья

Pto Протионамид

RR-TB Туберкулез с устойчивостью к рифампицину

SL Второго ряда

SUSAR Подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция

Z Пиразинамид

# **1. Введение**

Впервые за последние 40 лет создан новый противотуберкулезный лекарственный препарат *бедаквилин,* который был утвержден Федеральным управлением США по контролю качества продуктов питания, напитков и лекарственных препаратов (FDA- U.S. Food and Drug Administration) для лечения пациентов с МЛУ-ТБ в декабре 2012 года, и годом позже Европейским агентством лекарственных средств (EMA- European Medicines Agency). Другой новый противотуберкулезный лекарственный препарат, *деламанид****,***был одобрен для применения Европейским агентством лекарственных средств в ноябре 2013 года. Эти лекарственные препараты обладают высоким потенциалом для повышения эффективности, улучшения переносимости и сокращения продолжительности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, а именно МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. Сначала в апреле 2015 года, а потом в мае 2016 года вышли в свет обновленные руководства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по программному и клиническому ведению больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, в котором новые противотуберкулезные препараты – бедаквилин и деламанид – рекомендованы для лечения пациентов с устойчивостью к рифампицину (RR) и МЛУ-ТБ, и более тяжелой формы, как туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), принимая во внимание значительную потребность в более эффективном лечении пациентов.

Обновленное Руководство ВОЗ 2016 года отличается от предыдущих рекомендаций ВОЗ по программному менеджменту туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ПМЛТ), изданных в 2011 году. Одной из рекомендаций последнего руководства ВОЗ является внедрение новой классификации противотуберкулезных лекарственных препаратов и применение бедаквилина и деламанида в более продолжительных режимах лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза в случаях, когда не удается составить достаточно эффективную схему лечения. Препараты линезолид и клофазимин, ранее относившиеся к Группе 5, отнесены в группу С, ключевым препаратам для лечения МЛУ-ТБ, наряду с этионамидом и циклосерином. Применение этих препаратов в схемах лечения ЛУ-ТБ имеет умеренную степень достоверности доказательств и основано на полученных данных об эффективности и безопасности применения в исследовательских и программных целях. В настоящее время из-за серьезной опасности МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, представляющих угрозу как для отдельных больных, так и для населения, новые противотуберкулезные препараты могут применяться в программных целях при выполнении определенных условий, рекомендованных ВОЗ.

Данный клинический протокол предназначен в качестве методической помощи врачам, осуществляющим лечение больных с RR и МЛУ-ТБ в программных целях в Казахстане. Данный протокол не замещает Национальным руководством по менеджменту МЛУ-ТБ в Республике Казахстан, а дополняет его в части, касающейся лечения. В основу разработки клинического протокола легли опыт работы проекта endTB (Expand New TB Drugs for TB), реализуемого консорциумом неправительственных организаций “Партнеры во имя здоровья” (Partners in Health), Врачи без границ (Medecins Sans Frontieres) и Интерактивное исследование и развитие (Interactive Research and Development) в течение 2015-2019 годов в 15 странах мира, включая Казахстан.

В данном клиническом протоколе используется классификация противотуберкулезных препаратов руководства ВОЗ от 2011 года, в котором бедаквилин, деламанид, линезолид, клофазимин и карбапенемы относятся к противотуберкулезным препаратам Группы 5 —"Противотуберкулезные препараты с ограниченными сведениями об эффективности и/или безопасности длительного применения при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью". В виду того, что бедаквилин и деламанид обладают подтвержденным максимальным эффектом, им отдается предпочтение при построении режима лечения в данном протоколе. Другие препараты, ранее относившиеся к Группе 5, перепрофилированные или сопроводительные препараты, также играют важную роль в составлении эффективной схемы лечения. Следовательно, данный клинический протокол рассматривает применение препаратов Группы 5 в целом. Данный документ содержит протоколы по классификации и лечению побочных реакций, возникающих при применении препаратов из Группы 5.

**2 Соответствие критериям отбора**

## 2.1 Критерии отбора для назначения препаратов Группы 5

Препараты из Группы 5 могут назначаться следущим категориям пациентов:

1. Пациеты, для которых невозможно подобрать схему лечения из четырех препаратов второго ряда с вероятной эффективностью (из Групп 2 – 4), в том числе с наличием фторхинолона и инъекционного препарата[[1]](#footnote-1) :
* ШЛУ-ТБ (устойчивость к фторхинолону и, по крайней мере, одному инъекционному препарату).
* Пре-ШЛУ-ТБ (устойчивость к фторхинолону или, по крайней мере, одному инъекционному препарату второго ряда, но не одновременно к двум препаратам).
* Пациенты, у которых лечение с применением двух или более препаратов Группы 4 (Eto/Pto, Cs, ПАСК) оказалось неэффективным.
* Контакт с пациентом со спектром устойчивости а, б или в.
* Пациенты с непереносимостью препаратов для лечения МЛУ-ТБ, необходимых для составления схемы лечения.
* Пациенты с "неблагоприятным" исходом лечения по схеме МЛУ-ТБ, в соответствии с определениями ВОЗ от 2013 года.
1. Другие пациенты с высоким риском развития неблагоприятного исхода лечения, которые не подходят под вышеперечисленные категории:
	* Пациенты с обширным или прогрессирующим заболеванием (множественные полости распада на рентгенограмме, двусторонние поражения или обширное повреждение паренхимы или множественные системные поражения).
	* Пациенты с высокой вероятностью нарастания дополнительной лекарственной устойчивости, неблагоприятного исхода лечения или смерти по причине сопутствующих заболеваний или состояний (противопоказание к приему лекарственного средства, пациенты с низким индексом массы тела (ИМТ), ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом).
	* Пациенты, поступающие из лечебных учреждений с плохими результатами лечения МЛУ-ТБ, несмотря на хорошие программные условия (например, учреждения с опытом лечения при устойчивости к препаратам второго ряда).

Пациентам необходимо сдать мокроту для проведения теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к препаратам второго ряда на момент начала лечения новыми ПТП. Проведение ТЛЧ к препаратам второго ряда имеет большое значение, в виду того, что результаты спектра лекарственной устойчивости могут повлиять на составление схемы лечения.

Следует обратить внимание, что с учетом вышеперечисленных критериев, проведение ТЛЧ к препаратам второго ряда не является требованием к применению новых противотуберкулезных препаратов. Некоторым пациентам лечение новыми ПТП может проводиться без наличия результатов ТЛЧ к препаратам второго ряда, с учетом того, что проведение лечения с назначением не менее четырех препаратов с вероятной эффективностью, в том числе фторхинолона и инъекционного препарата не представляется возможным; отмечается непереносимость основного ПТП второго ряда; или имеется высокий риск развития неблагоприятного исхода лечения.

##

## 2.2 Препараты Группы 5 для лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ

Новые препараты:

* Бедаквилин (Bdq)
* Деламанид (Dlm)

Перепрофилированные препараты:

* Линезолид (Lzd)
* Клофазимин (Cfz)
* Имипенем/циластатин (Imp/Cln) плюс амоксициллин/клавулановая кислота (Amx/Clv) (рекомендуется комбинированное использование карбапенема (имипинема/циластатина или меропенема), бета-лактамного антибиотика с клавулановой кислотой, ингибитора бета-лактамаз).
* В некоторых странах будут использоваться другие препараты Группы 5, такие как (Amx/Clv, меропенем, высокодозированный изониазид или другие).

##

## 2.3 Соблюдение осторожности в отношении препаратов Группы 5

### Таблица 1. Противопоказания для назначения препаратов Группы 5\*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лекарственный препарат** | **Противопоказания** | **Примечания/Предостережения** |
| Все препараты | Известна гиперчувствительность к препарату |  |
| Bdq и Dlm | * Исходная ЭКГ, где QTcF > 500 мс (повторно); или
* История синкопальных эпизодов, желудочковой аритмии или тяжелой ишемической болезни сердца
 | Применять с осторожностью при значении QTcF > 450/470 мс у пациентов мужского/женского пола. Необходимо проводить еженедельный ЭКГ мониторинг и исследование уровня электролитов. |
| Дети <18 лет | Фармакокинетика данных препаратов не изучалась у детей, следовательно, оптимальная педиатрическая доза не установлена (в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2016 года возможно применение Dlm у детей 6-18 лет при соблюдении ряда условий).  |
| Беременность и период лактации  | Не имеется достаточных данных по безопасному применению во время беременности у людей, четкие рекомендации отсутствуют. Исследования действия деламанида на животных показали развитие репродуктивной токсичности. Препараты не следует назначать, за исключением крайней необходимости. |
| Bdq | Тяжелая печеночная недостаточность | Применять с осторожностью у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью  |
| Dlm | Сывороточный альбумин < 2.8 г/дЛ | Побочные реакции могут часто проявляться у пациентов с гипоальбуминемией по причине высокой биодоступности. Пациентам с сывороточным альбумином < 3.4 г/дЛ необходимо еженедельно проводить мониторинг ЭКГ. |
| Cfz  | Беременность и период лактации | Не имеется достаточных данных по безопасности препарата при беременности или в период лактации. Препарат не следует назначать, за исключением крайней необходимости. |
| Imp/Cln | Пациенты с нарушениями центральной нервной системы | Применять с осторожностью, т.к. карбапенемы ассоциируются с возникновением судорог  |

\*При наличии противопоказания, возможная польза применения препарата Группы 5 может превышать потенциальный риск.

### Таблица 2. Токсические реакции при одновременном применении лекарственных препаратов

|  |  |
| --- | --- |
| **Препараты**  | **Возможные токсичность** |
| Назначение Dlm после Bdq | С учетом длительного периода полувыведения Bdq (5.5 месяцев), Dlm рекомендуется применять через 6 месяцев после окончания приема Bdq (период вымывания Bdq). Однако, при необходимости рассмотрите возможность проведения тщательного ЭКГ мониторинга на протяжении всего курса лечения.  |
| Назначение Bdq после Dlm | С учетом короткого периода полувыведения Dlm (38 часов), Bdq рекомендуется применять через 5 дней после окончания лечения Dlm (период вымывания Dlm). |
| Сочетанное назначение Bdq и Dlm | Не имеется достаточных данных по безопасному совместному применению Bdq и Dlm. До момента получения более полных данных, рекомендации «за» или «против» одновременного назначения не предусмотрены. Ответственность за сочетанное применение Bdq и Dlm возлагается на экспертное мнение отдельных международных специалистов и центрального врачебного коллегиального органа (ЦВКК). Сочетанное применение должно быть рассмотрено только для отдельно взятых пациентов при крайне ограниченных терапевтических возможностях, после внимательной оценки соотношения риска и пользы, и при соблюдении тщательного мониторинга за ходом лечения.  |
| Препараты, влияющие на удлинение интервала QT (Bdq, Dlm, Cfz, Mfx) | Некоторые часто применяемые препараты, используемые при лечении МЛУ-ТБ, способны повлиять на удлинение интервала QT в том числе: Mfx, Lfx (в меньшей степени), Cfz и ондансетрон. Назначение Bdq или Dlm в сочетании с Mfx может способствовать cвозникновению/повышению кардиотоксического эффекта.  |
| Препараты, способные вызвать миелосупрессию (Lzd, AZT, котримоксазол) | Не следует применять в сочетании с AZT, который способен вызвать мегалобластную анемию. При необходимости применения AZT, следует проводить более частое обследование на предмет возникновения миелосупрессии. |
| Препараты, способные вызвать периферическую нейропатию (Lzd, Cs, H, d4T, ddI; реже: Eto/Pto, Am, Cm, Km, FQs) | Различные ПТП, особенно Lzd и Cs способны вызвать периферическую нейропатию. При использовании Lzd and Cs, следует проводить частое обследование на предмет наличия периферической нейропатии. По возможности, не следует применять d4Tв сочетании с ddI.  |
| Препараты, способные вызвать токсическую реакцию со стороны ЦНС/судороги (Imp, Cs, EFV) | Cs и Imp/Cln ассоциируются с развитием судорог. На сегодня не имеется достаточных данных о развитии токсических реакций со стороны ЦНС при одновременном применении препаратов. Меропенем в меньшей степени связан с развитием токсической реакции со стороны ЦНС.  |

###

### Таблица 3. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

|  |  |
| --- | --- |
| **Препараты** | **Взаимодействия**  |
| Применение Bdq с препаратами, влияющими на активность цитохрома P450 | Противопоказано при сочетанном назначении сильнодействующих индукторов (рифампицина, фенитоина, карбамазепина и т.д.). Сильнодействующие индукторы существенно влияют на снижение уровня Bdq в крови, и это может привести к снижению эффективности действия Bdq. Следует избегать применения слабых индукторов в виду риска снижения эффективности. |
| Применение Dlm с препаратами, влияющими на активность цитохрома P450 | Не следует назначать в сочетании с сильнодействующими индукторами (например, рифампицины, карбамазепин, фенитоин и т.д.). Сильнодействующие индукторы незначительно влияют на снижение уровня Dlm в крови. Применение препаратами, являющимися слабо действующими индукторами разрешено.  |
| Применение Bdq или Dlm с препаратами, подавляющими активность ферментов цитохрома P450 3A4  | Не следует назначать в сочетании с любым сильнодействующим ингибитором (например, ритонавир, кетосоназол). Сильнодействующие ингибиторы влияют на повышение уровня Bdq и Dlm в крови, при этом повышается риск токсического воздействия. |
| Применение Bdq и Dlm с АРВ препаратами | Bdq: Не следует одновременно назначать с EFV (индуктор), ингибиторы протеазы (индуктор) и ритонавир (ингибиторы). EFV снижает уровень Bdq в крови. ИП повышают уровень Bdq в крови. Dlm: Не следует назначать с ИП (в случае крайней необходимости назначения ИП, предпочтение отдается применению деламанида, но не бедаквилина). ИП повышают уровень Dlm в крови.  |
| Применение Lzd с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС)  | Lzd способен вызвать серотониновый синдром у пациентов, принимающих СИОЗС. Пациентам, принимающим СИОЗС следует назначить препараты другой группы анти-депрессантов.  |

##

## 2.4 Использование новых противотуберкулезных препаратов вне зарегистрированных показаний

Использование вне зарегистрированных показаний определяется как использование по показанию, форме дозирования, режиму дозирования, в популяции или другим параметрам использования, не указанным в утвержденной инструкции по лекарственному средству. Использование бедаквилина и деламанида вне зарегистрированных показаний может быть представлено на рассмотрение в Центральную врачебную комиссию ННЦФ МЗ РК, ВОЗ, и включает использование препаратов в течение более 24 недель, у детей в возрасте от 6 до 17 лет, в период беременности и лактации. Препараты не следует использовать вне зарегистрированных показаний без получения одобрения со стороны ЦВКК ННЦФ МЗ РК.

# **3 Составление схемы лечения**

## 3.1 Пошаговые указания при составлении схемы лечения

Составление или построение схемы лечения с применением новых противотуберкулезных препаратов осуществляется в соответствии с рекомендацией руководства ВОЗ 2016 года, однако, базируется на классификации противотуберкулезных препаратов 2011 года. В настоящее время имеются весьма ограниченные данные о более предпочтительном выборе одного из двух новых противотуберкулезных препарата (бедаквилина и деламанида).

### Таблица 4. Построение схемы лечения МЛУ-ТБ с использованием новых противотуберкулезных препаратов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ШАГ 1** | **Выбор инъекционного препарата (Группа 2)** |  |
|  | **Используйте инъекционный препарат с учетом результатов ТЛЧ и истории предыдущих курсов лечения.** * S не применяется по причине высокой устойчивости среди пациентов с RR и МЛУ-ТБ.
* Если анамнез заболевания или результаты ТЛЧ свидетельствуют о наличии устойчивости к обоим инъекционным препаратам второго ряда или при возникновении серьезной побочной реакции (нефротоксичности или потере слуха), инъекционный препарат не следует применять.
* Длительность применения зависит от количества эффективных препаратов в схеме лечения. Настоятельно рекомендуется применять как минимум 3 эффективных препарата после получения негативации посева до окончания лечения. Некоторым пациентам с высокой устойчивостью штаммов инъекционный препарат может применяться в течение всего курса лечения.
 | **Km, Am, Cm** |
| **ШАГ 2** | **Выбор препарата из группы фторхинолонов, последнего поколения (Группа 3)** |  |
|  | **Используйте препарат из группы фторхинолонов последнего поколения. По возможности следует не применять Mfx, при назначении Bdq или Dlm.** * Только при наличии подтвержденной устойчивости к Ofx и при недолгом применении Lfx, можно рассмотреть вопрос назначения Lfx.
* При наличии возможной устойчивости к Lfx (применялся ранее или подтвержденная устойчивость), можно рассмотреть вопрос назначения Mfx.
* Если анамнез или результаты ТЛЧ подтверждают наличие устойчивости к Lfx и Mfx, то фторхинолон назначать не следует.
 | **Lfx, Mfx** |
| **ШАГ 3** | **Добавление препаратов из Группы 4**  |  |
|  | Добавьте два или более препаратов из Группы 4, чтобы получить по крайней мере 4 противотуберкулезных препарата второго ряда с вероятной эффективностью в схеме лечения. Eto/Pto считается наиболее эффективным препаратом Группы 4. Учитывайте данные анамнеза заболевания и наличие побочных реакций в прошлом. ТЛЧ не является надежным исследованием для препаратов данной группы. | **Eto/Pto, Cs, PAS** |
| **ШАГ 4** | **Добавление препаратов из Группы 1, которые могут все еще считаться эффективными** |  |
|  | Z обычно добавляется в большинство схем лечения.При отсутствии данных о результатах ТЛЧ к H или до получения результатов, в схему лечения можно добавить H в обычной дозировке. E в схему лечения не включается в виду высокого уровня лекарственной устойчивости среди пациентов с МЛУ-ТБ. | **Z, H** |
| **ШАГ 5** | **Добавьте препараты из Группы 5**  |  |
|  | Добавьте Bdq или Dlm и другие препараты Группы 5 при необходимости, чтобы иметь, по крайней мере, четыре (желательно пять) препаратов второго ряда с вероятной эффективностью:* Bdq или Dlm обычно являются препаратами первого выбора из Группы 5. Затем добавьте Lzd, Cfz и Imp/Cln (в таком порядке), чтобы в схеме лечения присутствовало по крайней мере четыре (желательно пять) препаратов второго ряда с вероятной эффективностью.
* Изониазид в высоких дозах не следует считать основным препаратом в схеме лечения.
* Общее число препаратов Группы 5 зависит от числа препаратов Группы 4, которые считаются эффективными (См. Таблица 5).
 | **Bdq, Dlm, Lzd, Cfz, Imp/Cln** (плюс Amx/Clv)**высокая доза H****Amx/Clv** |

###

### Таблица 5. Рекомендации по выбору препаратов из Группы 5 с учетом количества препаратов из Группы 4 с вероятной эффективностью в схеме лечения\*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тип пациента** | **Спектр устойчивости**  | **Число препаратов Группы 4** **с вероятной эффективностью в схеме лечения** |
| **Все три** | **Два** | **Один** | **Ни одного** |
| Простой МЛУ-ТБ с риском неблагоприятного исхода. | МЛУ-ТБ, при вероятной эффективности инъекционного препарата и FQ, и с высоким риском развития неблагоприятного исхода. | Dlm (или Bdq) | Dlm (или Bdq) | Dlm (или Bdq), Lzd | Dlm (или Bdq), Lzd, Cfz |
| МЛУ-ТБ с устойчивостью к инъекционному препарату | МЛУ-ТБ с устойчивостью по крайней мере к одному инъекционному препарату, при вероятной эффективности FQ  | Dlm (или Bdq) | Dlm (или Bdq), Lzd | Dlm (или Bdq), Lzd, Cfz | Dlm (или Bdq), Lzd, Cfz, Imp/Cln  |
| МЛУ-ТБ с устойчивостью к FQ | МЛУ-ТБ с устойчивостью к FQ, при вероятной эффективности инъекционного препарата  | Bdq (или Dlm)\*\*, Lzd | Bdq (или Dlm)\*\*, Lzd | Bdq (или Dlm)\*\*, Lzd, Cfz | Bdq (или Dlm)\*\*, Lzd, Cfz, Imp/Cln  |
| ШЛУ-ТБ | ШЛУ-ТБ | Bdq (или Dlm)\*\*, Lzd, Cfz | Bdq (или Dlm)\*\*, Lzd, Cfz | Bdq (или Dlm)\*\*, Lzd, Cfz, Imp/Cln | Bdq (или Dlm)\*\*, Lzd, Cfz, Imp/Cln  |

\*Некоторые препараты из Группы 4 не могут быть использованы в схеме лечения по причине того, что:

* Препарат(ы) вероятно не эффективны с учетом анамнеза заболевания или результатов ТЛЧ;
* И/или имеется тяжелая непереносимость препарата(ов)

\*\* См. далее Раздел 3.2, рекомендации по выбору Bdq или Dlm.

## 3.2 Как определиться с выбором бедаквилина или деламанида

**Факторы, которые необходимо учитывать при принятии решения о выборе бедаквилина или деламанида:**

1. К настоящему времени опыт применения бедаквилина при лечении ШЛУ-ТБ шире, чем деламанида.
2. Длительный период полувыведения бедаквилина (5.5 месяцев) представляет собой два рода проблемы:
	1. Как правило, Деламанид не применяется сразу же после окончания приема бедаквилина до завершения периода вымывания в течение 5.5 месяцев.
	2. Риск потенциальной монотерапии бедаквилином после завершения лечения.
3. Существенно высокий риск смертности наблюдался в группе применения бедаквилина в клиническом испытании C208[[2]](#endnote-1).
4. Более благоприятный профиль безопасности по применению деламанида.
5. Деламанид обладает меньшим лекарственным взаимодействием с АРВ и другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися ферментами цитохрома P450, таким как CYP3A4.
6. Существует потенциальная перекрестная устойчивость между клофазимином и бедаквилином.
7. Имеется недостаточное количество данных об одновременном применении бедаквилина и деламанида.

**Для программ, имеющих в наличии оба препарата, деламанид и бедаквилин:**

**ВАРИАНТ 1:**

1. **Используйте деламанид\*для назначения:**
	1. Любому пациенту, которому необходимы препараты из Группы 5, и кто ранее получал клофазимин в течение более двух месяцев.
	2. Пациентам, у которых сохраняется чувствительность штаммов к препаратам из группы фторхинолонов, но для которых невозможно составить схему лечения из четырёх препаратов с вероятной эффективностью, в том числе с инъекционным препаратом:
		1. Пациентам с устойчивостью по крайней мере к одному инъекционному препарату (и с сохраняющейся чувствительностью к фторхинолонам).
		2. Пациентам, у которых не представляется возможным считать эффективными препараты из Группы 4 (Eto/Pto, Cs, ПАСК).
		3. Лицу, находящемуся в контакте с пациентом, соответствующему критериям (i) или (ii).
	3. Другим пациентам с высоким риском развития неблагоприятного исхода:
		1. Пациентам с обширным поражением легочной паренхимы.
		2. Пациентам с высоким риском вероятности приобретения дополнительной устойчивости, неудачи в лечении или смерти.
		3. Всем пациентам с МЛУ-ТБ, поступающим из лечебных учреждений с плохими результатами лечения МЛУ-ТБ, несмотря на хорошие программные условия.
2. **Используйте бедаквилин\* при наличии устойчивости к фторхинолону и ШЛУ-ТБ:**
	1. Пациентам с устойчивостью к фторхинолонам (в том числе ШЛУ-ТБ).
	2. Лицу, находящемуся в контакте с пациентом с устойчивостью к фторхинолонам.
	3. Пациентам с исходом «Неэффективный курс» лечения МЛУ-ТБ, согласно определениям ВОЗ 2013 года.

**ВАРИАНТ 2:** Используйте деламанид сначала (за исключением, если иное противопоказано) для пациентов, которые соответствуют критериям назначения новых противотуберкулезных препаратов, с учетом результатов безопасности, короткого периода полувыведения и низкой вероятностью лекарственного взаимодействия. Для пациентов с неудачей в лечении деламанидом, подберите новую схему лечения с использованием бедаквилина.

**Благодаря широкому опыту применения бедаквилина и хорошим результатам лечения пациентов с устойчивостью к фторхинолону и ШЛУ-ТБ[[3]](#endnote-2), авторы данного руководства отдают предпочтение ВАРИАНТУ 1.**

### Таблица 6. Примеры возможных схем лечения

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тип пациента**  | **Обычная схема лечения МЛУ\* плюс препараты Группы 5** | **Примеры\*\*,** ╫ |
| Пациент в тяжелом состоянии или с обширными поражениями легких, но ранее лечение МЛУ-ТБ не получал ("Простая МЛУ"; устойчивость к препаратам второго ряда маловероятна). | Обычная схема лечения МЛУ-ТБ + Dlm/Bdq | Km-Lfx-Pto-Cs-PAS-Dlm/Bdq-Z(используйте PAS даже, если он не входит в стандартную схему лечения) |
| Пациенты, поступающие из лечебных учреждений с плохими результатами лечения МЛУ-ТБ, несмотря на хорошие программные условия (например, учреждения с опытом лечения препаратами второго ряда).  | Обычная схема лечения МЛУ-ТБ + Dlm/Bdq | Km(или Cm)-Lfx-Pto-Cs-PAS-Dlm/Bdq-Z |
| Пациент с устойчивостью штаммов к инъекционным препаратам, согласно результатам ТЛЧ.  | Обычная схема лечения МЛУ-ТБ + Dlm/Bdq | (Cm)-Lfx-Pto-Cs-PAS-Dlm/Bdq-Z |
| Пациент с устойчивостью штаммов к фторхинолону, согласно результатам ТЛЧ. | Обычная схема лечения МЛУ-ТБ +/- Lfx + Bdq + Lzd | Km-(Lfx)\*-Pto-Cs-PAS-Bdq-Lzd-Z  |
| Пациент без наличия устойчивости к препаратам второго ряда, но с непереносимостью любого инъекционного препарата по причине ототоксичности . | Обычная схема лечения МЛУ-ТБ без инъекционного препарата + Dlm/Bdq | Lfx-Pto-Cs-PAS-Dlm/Bdq-Z (+/-Lzd)(для пациентов с сохраняющимся бактериовыделением по мазку или посеву, рассмотрите возможность добавления Lzd) |
| Зарегистрированный случай ШЛУ-ТБилиПациент с неблагоприятным исходом лечения по обычной схеме лечения МЛУ и вероятной устойчивостью к инъекционным препаратам и фторхинолонам ("вероятный ШЛУ"). | Любой препарат Группы 1-4, который считается как сохраняющий эффективность плюс три-четыре препарата из Группы 5  | Любой препарат Группы 1-4, который считается как сохраняющий эффективность плюс Bdq/ Dlm, Lzd, Cfz. Если ни один из препаратов из Групп 1-4 не являются эффективными, рассмотрите добавление еще одного препарата Группы 5, например, Imp/Cln |

\*"Обычная схема лечения МЛУ" означает схему лечения, рекомендованную ВОЗ в 2011 году, которая обычно включает, по крайней мере, пиразинамид и четыре препарата второго ряда из Групп 2 – 4, считающимися эффективными (с учетом результатов ТЛЧ, предыдущего использования и данных надзора за лекарственной устойчивостью): фторхинолон (желательно последнего поколения), инъекционный препарат второго ряда, и два бактериостатических препарата, желательно протионамид или этионамид плюс циклосерин или пара-аминосалициловая кислота.

\*\* Примеры приводятся в качестве иллюстрации. Всегда сверяйтесь с принципами «построения схемы лечения» в Таблице 4 и Таблице 5.

╫ Препараты, приведенные в скобках добавляются в зависимости от принципов «построения схемы лечения».

### Таблица 7. Дозировка препаратов Группы 5

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Рекомендуемая доза**\* | **Примечание**  |
| Bdq (таблетки по 100 мг) | 400 мг один раз в сутки в течение 2 недель, затем 200 мг 3 раза в неделю в течение 22 недель | * Минимум 48 часа между приемом доз, после первых двух недель приема;
* Лечение может быть продлено до 36-48 недель и более, если через 4 месяца применения бедаквилина у пациента не достигнута конверсия методом посева, при хорошей переносимости и клинической реакции — каждый случай необходимо рассматриваться индивидуально;
* Не имеется достаточных данных по применению у пациентов младше 18 лет (см. Раздел 2.4 Использование новых противотуберкулезных препаратов вне зарегистрированных показаний).
 |
| Dlm (таблетки по 50 мг) | По 100 мг два раза в сутки (общая суточная доза 200 мг) в течение 24 недель | * 7 дней в неделю в течение 24 недель;
* Лечение может быть продлено до 36-48 недель и более, если через 4 месяца применения деламанида у пациента не достигнута конверсия методом посева, при хорошей переносимости и клинической реакции — каждый случай необходимо рассматриваться индивидуально;
* Разрешено применение у детей и подростков 6-18 лет в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2016 года. Данный протокол не включает в себя рекомендации по применению деламанида у детей и подростков, однако, не исключает внесения дополнений в адаптированном варианте.
 |
| Lzd (таблетки по 600 мг) | 600 мг один раз в сутки до конца лечения + пиридоксин 50 мг в сутки  | * Всем пациентам, которые принимают Lzd необходимо назначать пиридоксин по меньшей мере 50 мг в сутки с целью профилактики миелосупрессии.
* Альтернативные дозировки для пациентов с нежелательными явлениями: 1200 мг три раза в неделю (пн-вт-чт), 600 мг три раза в неделю (пн-вт-чт), или 300 мг в сутки.
 |
| Cfz (таблетки по 100 мг) | 200 мг один раз в сутки в течение 2 месяцев, после этого 100 мг в сутки до окончания лечения  |  |
| Imp/Cln\*\* (одна ампула содержит Imp 500 мг / Cln 500 мг) | 1 г два раза в сутки: две ампулы для внутривенной инфузии в течение 40-60 минут два раза в сутки (всего четыре ампулы в сутки) | * 7 дней в неделю на все время госпитализации, 6 дней в неделю в течение амбулаторного лечения
* Как минимум 10 часов между инфузиями
* Первая инфузия всегда проводится в лечебном учреждении с наличием антишокового набора.
* Вместо Imp/Cln можно применять меропенем, однако его прием осуществляется 3 раза в сутки.
* Также можно назначить Amx/Clv, если требуется клавулановая кислота (см. ниже)
* Длительность применения зависит от количества эффективных препаратов в схеме лечения. Настоятельно рекомендуется применять как минимум 3 эффективных препарата после получения негативации посева до окончания лечения. Некоторым пациентам с высокой устойчивостью штаммов может потребоваться применение Imp/Cln в течение всего курса лечения.
 |
| Amx/Clv таблетки 875/125 или порошок для инъекций1000/200  | Если назначать дозировку в качестве вспомогательной терапии с включением карбапенема: * Доза с учетом компонента клавулановой кислоты, 125 мг перорально за 30 минут до внутривенного вливания карбапенема.
* Или 200 мг внутривенно, внутрь за 30 минут до внутривенного вливания карбапенема

Если назначать дозировку как препарата из Группы 5 в схеме лечения без применения карбапенема, доза рассчитывается на основании компонента амоксициллина (максимальная суточная доза составляет 3000 мг): * **Взрослые и дети:** 80 мг/кг/сутки за 2 приема.
 | * Amx/Clv часто добавляется при использовании карбапенема.
* Карбапенем – это бета-лактамный антибиотик , который предпочтительнее применять при показании; однако, при отсутствии карбапенема, в некоторых программах вместо карбапенема можно применять Amx/Clv.
 |

\*Длительность применения определяется как полный курс лечения МЛУ-ТБ, если не указано иное. Длительность приема Imp/Cln зависит от количества эффективных препаратов в схеме лечения.

\*\* У пациентов, принимающих Imp/Cln необходим длительный доступ к центральным венам для внутривенного введения препаратов два раза в сутки. В таких случаях предпочтительно использовать вживляемые системы доступа, такие как “Port-a-cath”: Хотя такая система не требуется для приема имипемена, установка системы «Port-a-cath» является более удобной для длительного инъекционного введения имипемена, а также более гигиеничной и менее травмирующей периферические вены, в сравнении с повторными инъекциями имипенема, которые вводятся два раза в сутки. Вживление систымы «Port-a-cath» представляет собой незначительную хирургическую процедуру, которая занимает от 30 минут до одного часа. Швы снимаются на 7-10 день после операции. В основном введение жидкостей или медикаментов проводится через специальную иглу без закупорки просвета, введенную подкожно, которую необходимо менять один раз в неделю, в идеале ее можно вынимать в субботу вечером и вводить новую в понедельник утром, для того чтобы пациент смог один день находиться без иглы (принять душ, вымыть голову, т.к. место введения иглы не будет намокать).

# **4 Согласие пациента**

## 4.1 Согласие пациента

После ознакомления пациента с санитарно просветительными материалами, необходимо получить согласие пациента на назначение новых противотуберкулезных препаратов. Процедура согласия позволит убедиться в том, что пациент:

1. Ознакомлен с новейшими противотуберкулезными препаратами;
2. Понимает причину, по которой этот препарат предлагается включить в схему лечения;
3. Осознает возможные преимущества и потенциальный вред, в том числе неопределенность в отношении исходов лечения.

В случае назначения бедаквилина и деланамида, информационное согласие будет подкреплено подписью пациента. Для пациентов, признанных по закону нетрудоспособными, необходима дополнительная форма согласия, предоставленная законным представителем.

## 4.2 Пример согласия пациента на лечение бедаквилином и деламанидом.

Далее представлены примеры информации о лекарственном средстве и форма согласия на использование бедаквилина и деламанида. Данные документы должны быть представлены пациента для ознакомления на казахском и/или русском языках. Все пациенты должны быть проинформированы до начала лечения о риске и преимуществе лечения новыми ПТП. Пациентов нельзя принуждать к приему новых ПТП. Информацию, данную ниже необходимо предоставлять пациенту при индивидуальной встрече. Если пациент неграмотный, информацию о лекарственном средстве необходимо прочитать на понятном для пациента языке в полном объеме. Пациенту следует предоставить возможность задать вопросы и соответствующее время, чтобы принять решение о согласии на лечение новыми ПТП или отказе от него.

**ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ И ФОРМА СОГЛАСИЯ НА ЛЕЧЕНИЕ БЕДАКВИЛИНОМ**

|  |
| --- |
| **Что мне необходимо знать о препарате бедаквилин?** |
| Бедаквилин - это лекарственное средство, которое применяется для лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) при ограниченных вариантах лечения. МЛУ-ТБ – это тяжелое заболевание, которое может привести к смерти, и для лечения этого заболевания имеется небольшой выбор лекарственных средств.Важное значение при лечении этого заболевания имеет проведение полного курса лечения препаратом бедаквилин и другими противотуберкулезными препаратами, не пропуская приема лекарств. Перерыв в приеме лекарственных средств может снизить эффективность лечения и повысить вероятность того, что туберкулез окажется неизлечимым даже при приеме бедаквилина и других препаратов. |
| **Безопасность приема препарата бедаквилин не известна в следующих ситуациях:** |
| * У детей в возрасте до 18 лет.
* У беременных женщин.
* При туберкулезе без наличия лекарственной устойчивости возбудителя или при внелегочной форме заболевания.
* У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, печени и наличием других проблем со здоровьем.
 |
| **До начала приема бедаквилина, сообщите своему лечащему врачу, имеется ли у Вас:** |
| * Нарушение частоты сердечного ритма или другие проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы.
* Если у кого-то из Ваших родственников имеется или были заболевания сердечно-сосудистой системой, которая называется врожденный синдром удлинения интервала QT.
* Проблемы с печенью или почками или другие заболевания, включая ВИЧ-инфекцию.
* Беременность или планирование беременности в ближайшее время. Данные, которые подтверждали бы вредное воздействие бедаквилина на плод не известны.
* Грудное вскармливание или планирование грудного вскармливания. Неизвестно, попадает ли деламанид в грудное молоко. Вы и Ваш лечащий врач должны решить, будете ли Вы принимать бедаквилин или кормить грудью.
* Если Вы принимаете рецептурные или безрецептурные лекарственные средства, витамины и биологически-активные добавки.
 |
| **Как мне следует принимать бедаквилин?** |
| * Бедаквилин всегда необходимо принимать вместе с другими противотуберкулезными препаратами. Ваш лечащий врач назначит вам препараты, которые Вам необходимо принимать вместе с бедаквилином.
* Всегда принимайте бедаквилин с легкой пищей (нежирной).
* Проглатывайте таблетки целиком, запивая водой.
* Бедаквилин необходимо принимать в течение 24 недель (6 месяцев).
* **С 1-й недели по 2-ю неделю:** Принимайте по 400 мг (4 таблетки) один раз в день, 7 дней в неделю.
* **С 3-й недели по 24-ю неделю:** Принимайте по 200 мг (2 таблетки) три раза в неделю. Например, Вы можете принимать бедаквилин в понедельник, среду и пятницу каждую неделю.
* Вам необходимо будет принимать другие, назначенные Вам противотуберкулезные препараты в течение более 24 недель и, как минимум, в течение 20 месяцев (инъекционный препарат обычно назначается на период до 8 месяцев).
* Лечение Вам будет проводиться под непосредственным наблюдением с применением подхода, ориентированного на пациента, что означает, что лечащий врач будет сопровождать Вас на протяжении всего лечения.
* Не прерывайте прием, назначенной дозы бедаквилина. Если Вы пропустите прием препарата или не завершите полный курс приема бедаквилина в течение 24 недель, Ваше лечение может не дать результата и Ваше заболевание может стать более тяжелым для лечения.
* Если по какой-либо причине Вы пропустили прием, назначенной Вам дозы препарата, сообщите об этом незамедлительно своему лечащему врачу и он/она скажет Вам что делать.
 |
| **Что мне не следует делать в течение курса приема бедаквилина?** |
| * В течение курса приема бедаквилина Вам не следует употреблять алкогольные напитки.
 |
| **Какие побочные эффекты может вызвать бедаквилин?** |
| * Серьезные изменения сердечного ритма. Незамедлительно сообщите своему лечащему врачу, если Вы заметили изменение в сердцебиении (учащенное или неравномерное сердцебиение), или наблюдается обморочное состояние. Периодически Вам будут проверять работу сердца с помощью аппарата, который следит за тем, чтобы сердечный ритм был в норме.
* Проблемы с печенью (гепатоксичность). Гепатотоксичность может выражаться по-разному. Сообщите своему лечащему вречу, если у Вас появились симптомы, такие как тошнота или рвота, боль в желудке, повышенная температура, слабость, зуд, несвойственная утомляемость, потеря аппетита, стул светлого цвета, моча темного цвета, пожелтение кожи и склер глаз.
* Бедаквилин может вызвать и другие побочные эффекты, включая тошноту, боль в суставах, головную боль, изменение результатов лабораторных анализов, связанных с нарушением работы поджелудочной железы, кровохарканье, боль в области грудной клетки, снижение аппетита и/или зуд.

Возможно, что препарат вызовет у Вас какие-то другие проблемы, о которых мы не знаем. Однако, Вам будут проводить тщательное наблюдение за нежелательными реакциями или другими проблемами. Вам могут быть назначены другие лекарственные средства для снятия симптомов побочных эффектов или реакций.Всегда сообщайте своему лечащему врачу, если у Вас появились побочные эффекты или проблемы со здоровьем. В некоторых случаях прием бедаквилина или других препаратов может быть прекращен. |
| **Какие анализы мне надо будет сдавать во время приема бедаквилина?** |
| * Вам надо будет сдавать такие же анализы, какие проводиться всем пациентам с МЛУ-ТБ. Дополнительно Вам потребуется проведение мониторинга работы сердца, анализы крови для оценки функции печени и уровня электролитов. О графике проведения всех анализов и врачебных осмотрах вы можете узнать у своего лечащего врача.
 |
| **Общая информация о риске и пользе приема бедаквилина** |
| * РИСК: Возможно, что принимая бедаквилин, Вы будете подвергнуты большему риску проявления определенных побочных эффектов. Есть вероятность того, что побочный эффект может оказаться тяжелым и даже привести к смертельному исходу.
* ПОЛЬЗА: Принимая препарат, у Вас будет больше шансов на то, что Вы будете излечены от туберкулеза, по сравнению с тем, если бы Вы не принимали бедаквилин. Возможно, что Ваше самочувствие улучшится намного быстрее, чем при приеме стандартных противотуберкулезных препаратов для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Кроме этого, при приеме бедаквилина существует меньшая вероятность того, что у вас увеличится спектр лекарственной устойчивости.
 |
| **Конфиденциальность и обмен информацией** |
| * Информация о Вашем лечении является сугубо конфиденциальной;
* Конфиденциальность информации о Вашем лечении выполняется в строгом соответствии с действующим законодательством Республики Казахстан.
 |
| **Право отказа от приема препарата** |
| * Если Вы не желаете принимать бедаквилин, Вы не обязаны соглашаться, и отказ от приема препарата как части Вашего графика лечения никак не повлияет на Ваше лечение в данном лечебном учреждении. Вам будут предоставлены такие же условия лечения в данном лечебном учреждении, как и при любых других обстоятельствах.
* Если Вы согласны принимать бедаквилин, Вы можете в любой момент после того как начнете принимать препарат, пожелать прекратить прием препарата без потери своих прав как пациента. Отказ от приема препарата никак не повлияет на Ваше лечение в данном лечебном учреждении.
 |
| **Контактное лицо** |
| Если у Вас возникли вопросы, Вы можете обратиться к любому из нижеперечисленных лиц:ФИО \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. Должность \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. Тел.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ФИО \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. Должность \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. Тел.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ФИО \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. Должность \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. Тел.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**ФИО ответственного врача: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_****Название клиники/больницы/учреждения \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_** |

|  |
| --- |
| **ФОРМА СОГЛАСИЯ****Заявление пациента:**Я ознакомился(сь) с представленной мне Информацией о Лекарственном Средстве, или информация была зачитана мне. У меня была возможность задать вопросы о лекарственном средстве и на все заданные мной вопросы были даны удовлетворительные ответы. Я согласен(на) принимать бедаквилин для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, которым я болею.Имя и фамилия Пациента (печатными буквами):\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Подпись Пациента: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Дата: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (день/месяц/год)*Если участник неграмотный, форма должна быть подписана грамотным лицом.* (по возможности, данное лицо должно быть выбрано участником и не должно иметь какого-либо отношения к лечащему персоналу). Неграмотные пациенты должны предоставить отпечаток большого пальца.**Заявление свидетеля:**Я являюсь свидетелем того, что потенциальному получателю бедаквилина была зачитана форма согласия и предоставлена возможность задать вопросы. Я подтверждаю, что согласие было дано без принуждения.Имя и фамилия свидетеля (печатными буквами): \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ И отпечаток большого пальца пациента Подпись свидетеля: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Дата: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (день / месяц/год)**Заявление лица, получившего согласие:**Я подтверждаю, что участнику была предоставлена возможность задать вопросы о лечении и, насколько мне известно, на все вопросы, заданные участником были даны соответствующие ответы. Я подтверждаю, что на человека не оказывалось давление для предоставления согласия. Данное согласие было дано добровольно и без принуждения.**Копия информированного согласия предоставлена участнику.**Имя и фамилия лица, получившего согласие: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Подпись лица, получившего согласие: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Дата: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (день/месяц/год) |

**ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ И ФОРМА СОГЛАСИЯ НА ЛЕЧЕНИЕ ДЕЛАМАНИДОМ**

|  |
| --- |
| **Что мне необходимо знать о препарате деламанид?** |
| Деламанид – это лекарственное средство, которое применяется для лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) при ограниченных вариантах лечения. МЛУ-ТБ – это тяжелое заболевание, которое может привести к смерти, и для лечения этого заболевания имеется небольшой выбор лекарственных средств. Важное значение при лечении этого заболевания имеет проведение полного курса лечения препаратом деламанид и другими противотуберкулезными препаратами, не пропуская приема лекарств. Перерыв в приеме лекарственных средств может снизить эффективность лечения и повысить вероятность того, что туберкулез окажется неизлечимым даже при приеме деламанида и других препаратов.  |
| **Безопасность приема препарата деламанид не известна в следующих состояниях:** |
| * У детей в возрасте до 18 лет.
* У беременных женщин.
* При туберкулезе без наличия лекарственной устойчивости возбудителя или при внелегочной форме заболевания.
* У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, печени и наличием других проблем со здоровьем.
 |
| **До начала приема деламанида, сообщите своему лечащему врачу, имеется ли у Вас:** |
| * Нарушение частоты сердечного ритма или другие проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы.
* Если у кого-то из Ваших родственников имеется или были заболевания сердечно-сосудистой системой, которая называется врожденный синдром удлиненного интервала QT.
* Проблемы с печенью или почками или другие заболевания, включая ВИЧ-инфекцию.
* Беременность или планирование беременности в ближайшее время. Данные, которые подтверждали бы вредное воздействие деламанида на плод, не известны.
* Грудное вскармливание или планирование грудного вскармливания. Неизвестно, попадает ли деламанид в грудное молоко. Вы и Ваш лечащий врач должны решить, будете ли Вы принимать деламанид или кормить грудью.
* Если Вы принимаете рецептурные или безрецептурные лекарственные средства, витамины и биологически-активные добавки.
 |
| **Как мне следует принимать деламанид?** |
| * Деламанид всегда необходимо принимать вместе с другими противотуберкулезными препаратами. Ваш лечащий врач назначит вам препараты, которые Вам необходимо принимать вместе с деламанидом.
* Всегда принимайте деламанид с легкой пищей (нежирной).
* Проглатывайте таблетки целиком, запивая водой.
* Деламанид необходимо принимать в течение 24 недель (6 месяцев).
* **по 100 мг (2 таблетки) рано утром и повторно 100 мг (2 таблетки) вечером, каждый день недели.**
* Вам необходимо будет принимать другие, назначенные Вам противотуберкулезные препараты в течение более 24 недель и, как минимум, в течение 20 месяцев (инъекционный препарат обычно назначается на период до 8 месяцев).
* Лечение Вам будет проводиться под непосредственным наблюдением с применение подхода, ориентированного на пациента, что означает, что лечащий врач будет сопровождать Вас в ходе лечения.
* Не прерывайте прием, назначенной дозы деламанида. Если Вы пропустите прием препарата или не завершите полный курс приема деламанида в течение 24 недель, Ваше лечение может не дать результата и Ваше заболевание может стать более тяжелым для лечения.
* Если по какой-либо причине Вы пропустили прием, назначенной Вам дозы препарата, сообщите об этом незамедлительно своему лечащему врачу и он/она скажет Вам что делать.
 |
| **Что мне не следует делать в течение курса приема деламанида?** |
| * В течение курса приема деламанида Вам не следует употреблять алкогольные напитки.
 |
| **Какие побочные эффекты может вызвать деламанид?** |
| * Серьезные изменения сердечных сокращений. Незамедлительно сообщите своему лечащему врачу, если у Вас изменилось сердцебиение (учащенное или неравномерное сердцебиение), или наблюдается обморочное состояние. Периодически Вам будут проверять работу сердца с помощью аппарата, который следит за тем, чтобы сердечные сокращения были в норме.
* Деламанид может вызвать и другие побочные эффекты, включая тошноту, рвоту и головокружение. Важное значение имеют такие нежелательные реакции как тревожное состояние, парестезия и тремор. Сообщите своему врачу, если у Вас появились симптомы, такие как тошнота или рвота, головокружение, тревожное состояние, зуд или тремор.

Возможно, что препарат вызовет у Вас какие-то другие проблемы, о которых мы не знаем. Однако, Вам будут проводить тщательное наблюдение за нежелательными реакциями или другими проблемами. Вам могут быть назначены другие лекарственные средства для снятия симптомов побочных эффектов или реакций.Всегда сообщайте своему лечащему врачу, если у Вас появились побочные эффекты или проблемы со здоровьем.В некоторых случаях прием деламанида или других препаратов может быть приостановлен.  |
| **Какие анализы мне надо будет сдавать во время приема деламанида?** |
| * Вам надо будет сдавать такие же анализы, какие проводиться всем пациентам с МЛУ-ТБ. Дополнительно Вам потребуется проведение мониторинга работы сердца, анализы крови для оценки функции печени и уровня электролитов. О графике проведения всех анализов и врачебных осмотрах вы можете узнать у своего лечащего врача.
 |
| **Общая информация о риске и пользе приема деламанида**  |
| * РИСК: Возможно, что принимая деламанид, Вы будете подвергнуты большему риску проявления определенных побочных эффектов. Есть вероятность того, что побочный эффект может оказаться тяжелым и даже привести к смертельному исходу.
* ПОЛЬЗА: Принимая препарат, у Вас будет больше шансов на то, что Вы будете излечены от туберкулеза, по сравнению с тем, если бы Вы не принимали деламанид. Возможно, что Ваше самочувствие улучшится намного быстрее, чем при приеме стандартных противотуберкулезных препаратов для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Кроме этого, при приеме деламанида существует меньшая вероятность того, что у вас увеличится спектр лекарственной устойчивости.
 |
| **Конфиденциальность и обмен информацией**  |
| * Информация о Вашем лечении является сугубо конфиденциальной;
* Конфиденциальность информации о Вашем лечении выполняется в строгом соответствии с действующим законодательством Республики Казахстан.
 |
| **Право отказа от приема препарата** |
| * Если Вы не желаете принимать деламанид, Вы не обязаны соглашаться, и отказ от приема препарата как части Вашего графика лечения никак не повлияет на Ваше лечение в данном лечебном учреждении. Вам будут предоставлены такие же условия лечения в данном лечебном учреждении, как и при любых других обстоятельствах.
* Если Вы согласны принимать деламанид, Вы можете в любой момент после того как начнете принимать препарат, пожелать прекратить прием препарата без потери своих прав как пациента. Отказ от приема препарата никак не повлияет на Ваше лечение в данном лечебном учреждении.
 |
| **Контактное лицо** |
| Если у Вас возникли вопросы, Вы можете обратиться к любому из нижеперечисленных лиц:ФИО\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. Должность\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. Тел.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ФИО \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. Должность \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. Тел.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ФИО \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. Должность \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. Тел .\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**ФИО ответственного врача: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_****Название клиники/больницы/учреждения \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**  |

|  |
| --- |
| **ФОРМА СОГЛАСИЯ****Заявление пациента:**Я ознакомился(сь) с представленной мне Информацией о Лекарственном Средстве, или информация была зачитана мне. У меня была возможность задать вопросы о лекарственном средстве и на все заданные мной вопросы были даны удовлетворительные ответы. Я согласен(на) принимать бедаквилин для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, которым я болею.Имя и фамилия Пациента (печатными буквами):\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Подпись Пациента: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Дата: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (день/месяц/год)*Если участник неграмотный, форма должна быть подписана грамотным лицом.* (по возможности, данное лицо должно быть выбрано участником и не должно иметь какого-либо отношения к лечащему персоналу). Неграмотные пациенты должны предоставить отпечаток большого пальца.**Заявление свидетеля:**Я являюсь свидетелем того, что потенциальному получателю бедаквилина была зачитана форма согласия и предоставлена возможность задать вопросы. Я подтверждаю, что согласие было дано без принуждения.Имя и фамилия свидетеля (печатными буквами): \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ И отпечаток большого пальца пациента Подпись свидетеля: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Дата: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (день / месяц/год)**Заявление лица, получившего согласие:**Я подтверждаю, что участнику была предоставлена возможность задать вопросы о лечении и, насколько мне известно, на все вопросы, заданные участником были даны соответствующие ответы. Я подтверждаю, что на человека не оказывалось давление для предоставления согласия. Данное согласие было дано добровольно и без принуждения.**Копия информированного согласия предоставлена участнику.**Имя и фамилия лица, получившего согласие: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Подпись лица, получившего согласие: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Дата: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (день/месяц/год) |

# **5 График мониторинга**

Оценку состояния пациента следует проводить в начале лечения, в ходе лечения и после завершения лечения, включая клинический осмотр, проведение бактериологических и лабораторных тестов, согласно инструкциям, указанным в Таблице 8. Первичным визитом считается начало лечения с применением новых противотуберкулезных препаратов: это может произойти в любой момент в ходе курса лечения лекарственно-устойчивого ТБ. Оценку состояния пациента, которому назначена схема лечения новыми ПТП, следует проводить по определенному графику, вне зависимости от состава схемы лечения.

Примечания:

* Лабораторную оценку и проведение ЭКГ следует повторно проводить ежемесячно в течение всего курса лечения с применением бедаквилина и/или деламанида (т.е в течение более 6 месяцев, в случае продления лечение более чем на 24 недели).
* Более частный мониторинг может быть рекомендован специальным категориям пациентов, в том числе пациентам пожилого возраста, ВИЧ-инфицированным пациентам, страдающим вирусными гепатитами B или C, сахарным диабетом, пациентам с печеночной или почечной недостаточностью умеренной или тяжелой степени, или пациентам, получающим специальную схему лечения по решению ЦВКК ННЦФ МЗ РК (т.е. использование новых ПТП вне зарегистрированных показаний).
* В случае нарушения уровня электролитов, следует проводить более частный мониторинг, как указано в главе по клиническому ведению выбранных побочных явлений (Раздел 6.3.8).
* Показание к более частому применению альбумина (например, ежемесячно), может применяться в ходе лечения деламанидом в особых случаях, т.е. пациентам с гипоальбуминемией II степени тяжести или выше (<30 г/л) на исходном этапе, или пациентам, у которых отмечается удлинение интервала QT, согласно Разделу 6.3.3.
* При сохранении бактериовыделения по посеву на 4 месяце лечения, образцы мокроты, собранные в начале лечения и на 4 месяце, следует направить в Супранациональную референс-лабораторию (Гаутинг, Германия) для проведения комплексного ТЛЧ к препаратам первого и второго ряда, включая новые ПТП.

##

## Таблица 8. График мониторинга

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Первичный визит  | Неделя 2 | Месяц 1 | Месяц 2 | Месяц 3 | Месяц 4 | Месяц 5 | Месяц 6 | В период назначения инъекционного препарата | До завершения лечения  | Завершение лечения | Пост-лечебное наблюдение 6-й месяц |
| ***Клинический осмотр*** |
| Оценка основных жизненно-важных признаков | X | X | X | X | X | X | X | X | Ежемесячно |  |  |
| Оценка функционального состояния | X |  | X | X | X | X | X | X | Ежемесячно |  |  |
| Краткий осмотр на предмет периферической нейропатии  | X |  | X | X | X | X | X | X | Ежемесячно | X | X |
| Аудиометрия | X |  | X | X | X | X | X | X | Ежемесячно |  | X |  |
| Проверка остроты зрения и нарушение цветоощущения | X |  | X | X | X | X | X | X | Ежемесячно | X |  |
| Консультация по завершению лечения |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X | X |
| Оценка и наблюдение за побочными реакциями[[4]](#footnote-2) | X | X | X | X | X | X | X | X | Во время каждого запланированного и незапланированного визита | X | X |
| Вес | X | X | X | X | X | X | X | X | Ежемесячно | X |  |
| ***Бактериологические исследования*** |
| Микроскопия мазка | X |  | X | X | X | X | X | X | Ежемесячно | X | X |
| Посев | X |  | X | X | X | X | X | X | Ежемесячно | X | X |
| Xpert MTB/RIF | X |  |
| Hain GenoType MTBDRsl (в некоторых учреждениях) | X |  |  | При положительном результате микроскопии мазка или посева |
| ТЛЧ 1-го ряда методом посева | X |  |  | При положительном результате микроскопии мазка или посева |
| ТЛЧ 2-го ряда методом посева (в некоторых учреждениях) | X |  |  | При положительном результате микроскопии мазка или посева |
| ***Лабораторные исследования*** |
| ЭКГ | X | X | X | X | X | X | X | X |  |  | X | X |
| Общий анализ крови | X | X | X | X | X | X | X | X | Ежемесячно | X |  |
| Мочевина, креатинин | X |  | X | X | X | X | X | X | Ежемесячно |  | X |  |
| Сывороточные электролиты (K, Ca) | X |  | X | X | X | X | X | X | Ежемесячно |  | X |  |
| Функциональные пробы печени (AST, ALT, билирубин) | X |  | X | X | X | X | X | X | Ежемесячно | X |  |
| ТТГ  | X |  |  |  |  |  |  | X | Каждые 3 месяца | X |  |
| Сывороточный альбумин | X |  | X | X | X | X | X | X | Ежемесячно в случае продления деламанида более 24 недель по показаниям | X |  |
| Гликированный гемоглобин HbA1C | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Антиген вируса гепатита Bs  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Антитела к антигенам вируса гепатита C  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Тест на беременность | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ВИЧ-серостатус | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Уровень клеток CD4 (повторение каждые 6 месяцев у ВИЧ+ пациентов) | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Вирусная нагрузка (повторение каждые 6 месяцев у ВИЧ+ пациентов) | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Рентгенография органов грудной клетки | X |  |  |  | X |  |  | X | Каждые 3 месяца | X |  |

#

# **6. Безопасность лекарственных средств**

## 6.1 Объем работы по сбору данных и определения

Фармакологический надзор проводится с целью обеспечения своевременного выявления и надлежащей передачи информации о безопасности лекарственного средства, в особенности о нежелательных явлениях.

**Нежелательное явление (НЯ)** определяется как любое неблагоприятное медицинское явление, возникшее у пациента, которому назначен фармацевтический препарат, и который необязательно имеет отношение к проводимому лечению. Следовательно, нежелательным явлением может быть любой неблагоприятный или непредусмотренный признак (включая изменение результата лабораторных исследований), симптом или заболевание, временно связанное с использованием медицинского средства, имеющее или не имеющее отношение к данному лекарственному средству.

Всем пациентам, вне зависимости от места лечения, проводится мониторинг и клиническая оценка нежелательных явлений, включая все изменения результатов лабораторных исследований, во время всех посещений врача в ходе лечения (см. также график посещений в разделе 5). Систематический скрининг на наличие симптомов и направление к врачу для выявления возможных нежелательных явлений, является обязательной составляющей плановых и внеплановых посещений врача. Кроме того, необходимо проводить систематическую оценку изменений и результатов ранее наблюдаемых нежелательных явлений.

Лабораторные исследования на предмет изучения гематологических и биохимических изменений и ЭКГ с целью мониторинга длительности интервала QT проводятся в определенное время в ходе лечения (см. Также график посещений в разделе 5).

Сбор информации о безопасности лекарственного средства начнется с момента первого приема препаратов для лечения МЛУ-ТБ в рамках программы endTB. Наблюдение за каждым НЯ будет осуществляться до момента прекращения и стабилизации состояния[[5]](#footnote-3).

Сбор данных о безопасности лекарственных средств в рамках программного применения новых ПТП проводится ННЦФ МЗ РК и региональными противотуберкулезными учреждениями в соответствии с требованиями к фармаконадзору, принятыми в Республике Казахстан.

* **Определения видов нежелательных явлений:**
* **Серьезные Нежелательные Явления (СНЯ)** определяются как любое неблагоприятное медицинское явление, которое возникает при назначении любой дозы препарата (ов):
* Приводит к смертельному исходу,
* Требует госпитализации или продления госпитализации,
* Приводит к длительной или существенной нетрудоспособности/инвалидности,
* Является опасным для жизни; в данном контексте состояние опасное для жизни относится к реакции, при которой пациент был подвергнут риску смерти в момент проявления реакции; это не относится к реакции, которая теоретически могла вызвать смерть при более тяжелом состоянии,
* Является врожденной аномалией или врожденным дефектом развития. Является клинически значимым состоянием; Необходимо рассмотреть медицинские или научные мнения при принятии решения учитывать ли другие ситуации как серьезные реакции, такие как значимые медицинские явления, которые могут не представлять непосредственной опасности для жизни или привести к смерти или потребовать госпитализации, но могут подвергнуть риску пациента или могут потребовать вмешательства для предотвращения одного из вышеперечисленных исходов.
* **Нежелательные явления, приводящие к отмене лечения или изменению дозировки препаратов**, определяются как все НЯ, вне зависимости от их значимости, тяжести или причинной взаимосвязи с лечением МЛУ-ТБ, которые приводят к отмене лечения МЛУ-ТБ, включая постоянное и временное прекращение или к изменениям в дозировке(ах) препарата(ов) или схеме лечения, согласно решению лечащего врача.
* **Нежелательные явления, считающиеся по каким-либо причинам клинически значимыми**, определяются как все НЯ, вне зависимости от их значимости, тяжести или причинной взаимосвязи с лечением МЛУ-ТБ, не имеющие отношения к какой-либо из вышеперечисленных категорий, но рассматриваемые как клинически значимые с точки зрения лечащего врача.
* Во время лечения МЛУ-ТБновыми ПТП рекомендуется применять эффективные методы контрацепции. Если несмотря на все меры безопасности выявляется беременность, пациентку необходимо направить на лечение МЛУ-ТБ, проводимое для беременных женщин в местных стандартных условиях. Все случаи беременности (включая беременность от партнера, болеющего МЛУ-ТБ) необходимо наблюдать до получения исхода.
* **Медицинские ошибки** определяются как непреднамеренные ошибки, допущенные при назначении, выдаче и контроле приема лекарственного средства, которые могли нанести вред пациенту (например, назначение неправильного препарата, передозировка) и должны разбираться по каждому отдельному случаю. Госпитализацию в таком случае следует рассматривать как необходимость.

Врач несет ответственность за проведение соответствующего лечения НЯ, течение беременности пациентов на фоне применения препаратов и потенциальные лекарственные ошибки в соответствии с местными стандартами лечения, а также за направление пациента к соответствующему специалисту, при необходимости. Кроме этого, врач должен оценивать пользу от продолжения проводимого лечения ТБ с учетом общей клинической картины: сопоставляя пользу от продолжения лечения и рисков (включая НЯ, беременность, изменение лабораторных результатов и т.д.).

## 6.2 Учет, медицинская оценка и уведомление о нежелательных явлениях

Учет и уведомление о нежелательном явлении происходит следующим образом:

* **Незамедлительная передача** (в течение 24 часов после ознакомления) информации о Серьезных Нежелательных Явлениях (как определено в разделе 0), беременности на фоне приема препаратов и лекарственных ошибках (с наличием или без наличия ассоциированных НЯ/СНЯ) национальному координатору по фармаконадзору ННЦФ МЗ РК.
* **Стандартная процедура учета** всех других НЯ (несерьезных) с помощью Формы учета НЯ.

Все СНЯ и НЯ в момент регистрации следует **распределять по степени тяжести** согласно Шкале Тяжести Состояния (степень 1-4[[6]](#footnote-4)). В отношении НЯ, которые не представлены в Шкале Тяжести Состояния, следует применять общие определения клинического состояния тяжести.

**Таблица 9. Общее определение тяжести состояния**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Степень 1 Незначительная**  | **Степень 2****Умеренная** | **Степень 3****Тяжелая** | **Степень 4****Опасная для жизни**  |
| Транзиторный (временный) или незначительный дискомфорт (<48 часов); медицинского вмешательства/терапии не требуется. | От незначительного до умеренного ограничения деятельности\* - может потребоваться определенная помощь; медицинского вмешательства/терапии не требуется или требуется минимальное. | Выраженное ограничение деятельности\*, обычно требуется определенная помощь; требуется медицинское вмешательство/терапия, возможна госпитализация | Предельное ограничение деятельности\*, требуется серьезная помощь; требуется серьезное медицинское вмешательство, вероятность госпитализации или оказание помощи в хосписе |
| \*Термин «деятельность» охватывает основные функции по самообслуживанию, такие как пользование ванной и туалетом, способность самостоятельно одеваться, самостоятельно передвигаться, контролировать сфинктеры и принимать пишу; но и обычные социальные и функциональные действия или адаптивные задачи и желание выполнять действия, такие как ходить на работу, делать покупки, готовить пищу, пользоваться транспортом, заниматься хобби и т.д. |

В отношении любых НЯ следует проводить дополнительную оценку, чтобы определить их **причинную связь с лечением МЛУ-ТБ** (включая препараты для лечения МЛУ-ТБ и другие лекарственные средства соответственно) с помощью стандартных терминов, представленных ниже в таблице. Данная оценка должна учитывать все другие возможные причинные факторы (например, историю болезни, факторы риска, ранее применяемые препараты, сопутствующие процедуры, прогрессирование ТБ).

**Таблица 10. Определение причинно-следственных категорий**

| ***Категория причинно-следственной связи*** | ***Описание***  |
| --- | --- |
| **Взаимосвязанные**  | Существует обоснованная вероятность, что НЯ может быть связано с приемом препарата(ов). Параметры, свидетельствующие в пользу обоснованной причинной взаимосвязи включают:* Благоприятную временную взаимосвязь ,
* Положительную отмену препарата и/или повторное его назначение,
* Правдоподобный фармакологический /биологический механизм действия (доказанный или возможный),
* Имеющиеся знания о подобном взаимодействии с препаратом(тами) или
* Отсутствие выраженной причины (например, заболевание в прошлом, другие препараты).
 |
| Недостаточная информация для оценки причинной взаимосвязи между НЯ и применением препарата. Консервативно, НЯ следует рассматривать как имеющее отношение к препарату(ам) до тех пор, пока не проведена соответствующая оценка (т.е. при проведении наблюдения). |
| **Не связанные** | Нет обоснованной вероятности того, что НЯ связано с приемом препарата(ов). Это предполагает наличие правдоподобной альтернативной причины НЯ, которая дает достаточные объяснения возникновения НЯ или искажает причинную взаимосвязь препарата(ов)и НЯ. |

## 6.3 Клиническое ведение некоторых побочных реакций

## 6.3.1 Периферическая нейропатия

**Реакция возможна на ПТП: Lzd, Cs, H, S, Km, Cm, H, FQ, Pto/Eto, E**

**Другие возможные причины: d4T, ddI**

* Периферическая нейропатия – это часто возникающая побочная реакция на лечение МЛУ-ТБ, вызванная лекарственной токсичностью, поражающей нервы периферической нервной системы.
* Периферическая нейропатия крайне часто развивается у пациентов на линезолид. Одно из клинических испытаний линезолида показало, что у 55% пациентов отмечалась клинически выраженная периферическая нейропатия.
* Кожная пункционная биопсия, исследования проводимости нервов или другие специальные тесты являются золотым стандартом, но не обязательно в отношении диагностики.
* Согласно Краткому скринингу на предмет периферической нейропатии (КСПН), разработанной Группой Специалистов по Клиническим Исследованиям СПИД (ГСКИС), у пациента может быть диагностирована периферическая нейропатия при наличии жалоб на типичные симптомы (онемение, покалывание, жжение, боль), плюс пониженное ощущение вибрации в больших пальцах ног или пониженные сухожильные рефлексы в области голеностопного сустава.
* После диагностирования периферической нейропатии, необходимо использовать ниже приведенную таблицу для оценки степени тяжести или субъективную шкалу сенсорной нейропатии КСПН (См. Шаг 2 описания КСПН).

### Таблица 11. Тактика ведения пациентов с нейропатией в зависимости от степени тяжести

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень тяжести\* | Степень 1 - Слабая | Степень 2 - Умеренная | Степень 3 – Тяжелая  | Степень 4 – Опасная для жизни |
| Парастезия | Чувство незначительного дискомфорта; лечение не требуется | Умеренно выраженное чувство дискомфорта; лечение ненаркотическими анальгетиками | Сильно выраженное чувство дискомфорта; лечение наркотическими анальгетиками | Неспособность самостоятельно обслуживать себя; отсутствие эффекта от лечения наркотическими анальгетиками |
| Действие | Отмените Cs и Lzd. Если симптомы исчезнут, рассмотрите вопрос повторного назначения данных препаратов. Lzd можно повторно назначить в малых дозах.  | Отмените Cs и Lzd. Если симптомы исчезнут, рассмотрите вопрос повторного назначения циклосерина. Lzd повторно не назначается.  | Аналогично Степени 2.  | Аналогично Степени 2. |
| \*Ссылка: Отделение Микробиологии и Инфекционных Заболеваний Национального Института Аллегрии и Инфекционных Заболеваний, шкала тяжести, ноябрь 2007г. |

**Рекомендуемая тактика лечения**

* Многие пациенты чувствуют себя лучше после временной отмены препарата, который вызвал реакцию, особенно при слабо выраженных симптомах.
* Нейропатия, ассоциированная с приемом линезолида часто возникает после длительного приема препарата и как правило сопровождается сильной болью и является необратимой реакцией. По этой причине линезолид следует незамедлительно отменить и повторно не назначать при развитии симптоматической нейропатии (степень 2 или выше). Рассмотрите вопрос назначения дополнительных ПТП для усиления схемы лечения.
* Пациентам с сочетанной ВИЧ-инфекцией не следует применять d4T или ddI в сочетании с циклосерином или линезолидом по причине повышенного риска развития периферической нейропатии.
* Всем пациентам, принимающим линезолид следует назначать как минимум 50 мг пиридоксина ежедневно. В основном это необходимо для предотвращения развития миелосупрессии, но также в целях профилактики периферической нейропатии.
* Симптоматическое лечение:
	+ Для снятия симптомов можно назначить нестероидные противовоспалительные препараты или ацетаминофен.
	+ Карбамазепин может быть эффективен для снятия боли и других симптомов периферической нейропатии. Однако, Карбамазепин является сильным индуктором CYP3A4 и не допускается к применению с бедаквилином или деламанидом.

### Краткий скрининг на предмет периферической нейропатии

**Шаг 1. Определите степень выраженности субъективных симптомов**

Попросите пациента оценить тяжесть каждого симптома по шкале баллов от 01 (слабый) до 10 (тяжелый) в правой и левой ноге. Укажите балл для каждого симптома в колонках, отмеченных как П (правая нижняя конечность) и Л (левая нижняя конечность).

|  |  |
| --- | --- |
| Норма | Слабо выраженные ------------------------------------------------------------------------------ Тяжелые |
| 00 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 10 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Симптомы | П | Л |
| a. Боль, зуд или жжение в ступнях, ногах  |  |  |
| б. Чувство покалывания в ступнях, ногах |  |  |
| в. Онемение (отсутствие чувствительности) в ступнях, ногах |  |  |

**2. Оцените субъективные симптомы**

Используйте один наивысший балл тяжести, указанный выше для получения субъективного балла сенсорной нейропатии .

|  |  |
| --- | --- |
| *Субъективная Шкала Сенсорной Нейропатии* | *Балл* |
| 00 | 0 |
| 01 – 03 | 1 |
| 04 – 06 | 2 |
| 07 – 10 | 3 |

**Шаг 2. Оцените восприятие вибрации**

Сожмите концы камертона с частотой колебаний 128Гц так, чтобы стороны коснулись друг друга. Поместите вибрирующий камертон на костный выступ запястья субъекта или на руку, чтобы убедиться, что субъект ощущает вибрацию или «жужжание» камертона. Затем снова сожмите концы камертона так, чтобы стороны коснулись друг друга. Сразу же положите вибрирующий камертон осторожно, но надежно на дистальный межфаланговый (ДМФ) сустав большого пальца ноги и считайте секунды. Попросите субъекта сказать Вам, когда закончится «жужжание». Повторите эту процедуру на большом пальце другой ноги. На нижеприведенном рисунке показано куда необходимо поместить камертон (адаптировано по материалам руководства по ведению и профилактике диабета Международной Рабочей Группы по диабетической стопе, 2007г.).



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Вибрационная чувствительность* | *Результат* | *Балл* |
| Ощущение > 10 секунд | Нормальный  | 0 |
| Ощущение 6-10 секунд | Слабое снижение | 1 |
| Ощущение <5 секунд | Умеренное снижение | 2 |
| Отсутствие ощущений | Тяжелое снижение | 3 |

**Шаг 3. Оцените глубокий сухожильный рефлекс**

Субъект находится в положении сидя, врач одной рукой надавливает на подъем свода стопы, сгибая голеностопный сустав субъекта под углом 90 градусов. С помощью неврологического молоточка, врач наносит удар по ахиллову сухожилию. Врач ощущает сухожильный рефлекс рукой в виде сгибания подошвы, которое происходит через некоторое время после нанесения удара по ахиллову сухожилию. В целях усиления, попросите субъекта сжать кулак прежде чем классифицировать отсутствие рефлекса.

|  |  |
| --- | --- |
| *Ахиллов рефлекс* | *Балл* |
| Отсутствует  | 0 |
| Гипоактивный  | 1 |
| Нормальный глубокий сухожильный рефлекс | 2 |
| Гиперактивный  | 3 |
| Мышечное сокращение | 4 |

Диагноз периферической нейропатии может быть выставлен в сочетании, когда балл субъективной нейропатии выше 0 и, как минимум, при наличии одного двустороннего объективного результата (изменение в ощущении вибрации или изменение глубокого сухожильного рефлекса в области голеностопного сустава).

## 6.3.2 Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения)

**Реакция возможна на ПТП: Lzd**

**Другие возможные причины: AZT**

* Средний объем эритроцитов (MCV) может помочь оценить, является ли анемия нормоцитарной или микроцитарной или макроцитарной. Макроцитарная анемия вероятнее всего вызвана AZT, но AZT также может вызвать нормоцитарную анемию.
* Если у пациента отмечается тромбоцитопения или нейтропения, вероятнее всего, причиной является линезолид. AZT может вызвать такую реакцию, но значительно реже.
* Миелосупрессия очень часто возникает у пациентов, принимающих линезолид. Клиническое испытание линезолида показало, что у 18% пациентов, принимающих линезолид развилась клинически значимая миелосупрессия.
* Всем пациентам, принимающим линезолид следует назначать пиридоксин ежедневно в дозировке как минимум 50 мг. Это необходимо в основном с целью предотвращения развития миелосупрессии, но также в отношении профилактики периферической нейропатии.
* Острая кровопотеря (скрытое желудочно-кишечное кровотечение в результате язвенной болезни) может вызвать анемию.
* Другие причины анемии (ТБ, железо-дефицит и др.) возможны, но мало вероятно, что они могут возникнуть в середине лечения, особенно при клиническом улучшении состояния пациента.

### Таблица 12. Тактика ведения пациентов с миелосупрессией в зависимости от степени тяжести

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень тяжести\* | Степень 1 - Слабая | Степень 2 - Умеренная | Степень 3 – Тяжелая  | Степень 4 – Опасная для жизни |
| Анемия (гемоглобин) | 9.5 – 10.5 г/дл | 8.0 – 9.4 г/дл | 6.5 – 7.9 г/дл  | < 6.5 г/дл |
| Пониженный уровень тромбоцитов | 75,000 – 99,999 /мм³ | 50,000 – 74,999 /мм³ | 20,000 – 49,999 /мм³ | < 20,000 /мм³ |
| Абсолютное число нейтрофилов |  1000 – 1500/мм3 | 750 – 999/мм3 | 500 – 749/мм3 | < 500/мм3 |
| Действие  | Тщательный мониторинг, рассмотрите вопрос уменьшения дозы Lzd. | Тщательный мониторинг, рассмотрите вопрос уменьшения дозы Lzd до 300мг в сутки; в случае нейтропении Степени 2, незамедлительно отмените Lzd. Повторно препарат назначается в уменьшенной дозе после того, как токсичность снизится до Степени 1.  | Незамедлительно отмените Lzd. Повторно препарат назначается в уменьшенной дозе после того, как токсичность снизится до Степени 1.  | Незамедлительно отмените Lzd. Рассмотрите вопрос переливания крови или назначения эритропоэтина. Повторно препарат назначается в уменьшенной дозе после того, как токсичность снизится до Степени 1.  |
| Ссылка: Отделение Микробиологии и Инфекционных Заболеваний Национального Института Аллергии и Инфекционных Заболеваний, шкала тяжести, ноябрь 2007г . |

**Рекомендуемая тактика ведения**

1. Незамедлительно отмените препарат, который вызвал нежелательную побочную реакцию.
2. Регулярно проводите общий анализ крови.
3. Рассмотрите применение эритропоэтина для II и III степени тяжести.
4. При тяжелой форме миелосупрессии, госпитализируйте пациента и рассмотрите вопрос переливания крови или применения эритропоэтина.
5. Рассмотрите назначение дополнительных ПТП для усиления схемы лечения.

***Эритропоэтин (EPO)***

Лечение с применением эритропоэтина не предназначено для пациентов, которым требуется срочное купирование анемии (IV степень тяжести). В этом случае, следует рассмотреть вопрос о переливании крови. Общий анализ крови необходимо проводить еженедельно, для того чтобы оценить реакцию на лечение. Измерение артериального давления следует проводить до начала терапии и контролировать в ходе лечения. Лечение с применением эритропоэтина следует прекратить, как только уровень гемоглобина станет выше 12 г/дл.

*Противопоказания*

Лечение с применением эритропоэтина следует назначать с осторожностью при наличии:

* Нелеченой, неправильно леченой или плохо контролируемой гипертензии
* Эпилепсии
* Тромбоцитоза
* Хронической печеночной недостаточности
* Гиперкалиемии

*Форма выпуска*

Шприцы, предварительно заполненные раствором эпоэтин альфа 10 000 МЕ или 40 000 МЕ/мл для хранения в холодовой цепочке (2°C до 8°C).

*Дозировка*

Эпоэтин альфа: 150 МЕ/кг три раза в неделю или 450 МЕ/кг один раз в неделю для подкожного или внутривенного введения.

* + 1. **Удлинение интервала QT**

**Реакция возможна на ПТП: Cfz, Bdq, Mfx, Dlm** и Lfx (незначительно удлиняет интервал QT)

**Другие возможные причины:** Многие другие препараты могут вызвать удлинение интервала QT (например, эритромицин, кларитромицин, квинидин, кетоконазол, флюконазол, нейролептики (все препараты в определенной степени, включая галоперидол, хлорпромазин и рисперидон), многие противорвотные препараты (ондансетрон/гранисетрон, домперидон), метадон и некоторые антиретровирусные препараты); генетические причины, такие как синдром удлиненного интервала QT; гипотиреоз.

* Проверьте ЭКГ, если у пациента имеются клинические симптомы кардиотоксичности (тахикардия, обморок, учащенное сердцебиение или слабость, или головокружение). Проверьте интервал QT и исключите аритмию.
* QTc рассчитывается по формуле Фредерика, с коррекцией для сердечного ритма, которая дает более точные результаты при низких и высоких сердечных ритмах, по сравнению с другими формулами:

$$QTcF = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Где:

QTcF = корригированная величина интервала QT

QT = время между началом комплекса QRS и завершением T волны

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



* Для обеспечения соответствующего электрического напряжения и скорости, необходимо проверить работу аппарата ЭКГ:



**1 мВ (высотой 10 мм) исходный импульс**

**Один маленький блок 1мм х 1 мм представляет время 40мс и амплитуду 0,1мВ**

**Один большой квадрат 5мм х 5мм представляет время 0,2 секунды (200 мс) и амплитуду 0,5мВ**

**Амплитуда**

**Время**

**Процедура измерения интервала RR и QT**

1. Используйте 12-канальный аппарат ЭКГ:

1. Убедитесь, что пациент, к которому подключен 12-канальный аппарат ЭКГ, находится в расслабленном состоянии, во избежание получения посторонней информации. Используйте соответствующие электроды и, при необходимости, кожу пациента в месте наложения электродов можно обезжирить.
2. Убедитесь, что скорость движения ленты установлена на 25 мм/сек. Это позволит провести стандартную калибровку и измерить интервал QT.

2. Измерьте интервалы RR и QT вручную (на Схеме 1 представлены интервалы):

1. Измерение интервала QT следует проводить вручную, предпочтительно используя одно из отведений электрокардиограммы с хорошо выраженным окончанием волны Т на 12-канальном аппарате ЭКГ.
2. Зачастую, отведения II или V5 могут показать хорошо выраженное окончание волны T. Постарайтесь сначала измерить интервал QT в этих отведениях.
3. Если окончание волны T в отведениях II или V5 выражено нечетко, тогда врачу следует полагаться на свое мнение, чтобы оценить какое отведение показывает хорошо выраженное окончание волны T.
4. Интервал QT следует измерять от начала комплекса QRS до окончания волны T.
	1. При нерегулярном ритме (т.е. мерцательная аритмия), среднее измерение интервала соответствует более 3 - 5 ударам. Подсчитайте QTcF для каждого из 3 - 5 ударов, и затем подсчитайте среднее арифметическое QTcF ударов.
	2. Волны U, которые возможно соответствуют поздней реполяризации клеток в среднем слое миокарда, следует учитывать при измерении, только если они достаточно большие и совпадают с волной T. На схеме, представленной ниже, показано как определить начало волны Q и окончание волны Т с помощью добавления базовой линии и касательной линии на задней линии волны Т.
	3. Каждая (маленькая) клетка размером 1 мм по горизонтали соответствует **0.04** секунды (**40 мсек**), при этом жирные линии, образующие большие клетки включают пять маленьких клеток, и представляют интервалы в **0.20** сек (**200 мсек**). Подсчитайте число клеток, которые составляют интервал QT и затем умножьте число клеток на 40 мсек. Если начало волны Q или окончание волны T попадает на середину клетки, отнесите ее к ближайшей ¼ клетки.

****

Скорректируйте интервал QT по ЧСС:

1. Для стандартизации, мы будем использовать формулу Фредерика для вычисления скоррегированного интервала QT по ЧСС. Формула Фредерика, в отличие от других методов корректировки, лучше применять при низких и высоких ЧСС.
2. Формула, используемая в аппарате ЭКГ может отличаться от формулы Фредерика. Таким образом, QTcF следует рассчитывать с помощью номограммы, представленной ниже. (QTcF можно также определить с помощью калькулятора и формулы в Разделе 6.3.3; тем не менее, врачам рекомендуется использовать номограмму, т.к. она в меньшей степени допускает ошибки).
3. Сравните скоррегированное показание, рассчитанное вручную с тем, что показал аппарат ЭКГ (если в аппарате ЭКГ имеется функция автоматического расчета скоррегированного интервала QT). Если разница составляет более 20 мс, проведите вычисление вручную повторно. Вычисление вручную служит «золотым стандартом».

4. Запишите интервал RR, ЧСС, и интервал QT, скоррегированный по формуле Фредерика в историю болезни пациента:

1. Интервал RR измеряется в секундах.
2. Запишите ЧСС, которую показал аппарат ЭКГ, если аппарат делает это автоматически, или определите ЧСС с помощью измерения интервала RR, разделив 60 на интервал RR. (ЧСС = 60/интервал RR в секундах).
3. Запишите интервал QTcF, рассчитанный согласно вышеприведенным инструкциям.

**Как использовать Номограмму QTcF**

1. Определите ЧСС или интервал RR пациента в верхних строчках таблицы.

2. Определите полученные измерения (нескоррегированного) интервала QT слева в таблице.

3. Найдите соответствующий вычисленный интервал QTcF в клетке ниже ЧСС (или RR) и справа от интервала QT. Запишите вычисленный интервал QTcF в форме endTB ЭКГ.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ЧСС (ударов в минуту)** | **45** | **50** | **55** | **60** | **65** | **70** | **75** | **80** | **85** | **90** | **95** | **100** | **105** | **110** | **115** | **120** | **125** | **130** | **135** | **140** | **145** | **150** |
| **Интервал R-R (сек)** | **1.33** | **1.20** | **1.09** | **1.00** | **0.92** | **0.86** | **0.80** | **0.75** | **0.71** | **0.67** | **0.63** | **0.60** | **0.57** | **0.55** | **0.52** | **0.50** | **0.48** | **0.46** | **0.44** | **0.43** | **0.41** | **0.40** |
|  Интервал QT (мсек) | **300** | 273 | 282 | 291 | 300 | 308 | 316 | 323 | 330 | 337 | 343 | 350 | 356 | 362 | 367 | 373 | 378 | 383 | 388 | 393 | 398 | 403 | 407 |
| **310** | 282 | 292 | 301 | 310 | 318 | 326 | 334 | 341 | 348 | 355 | 361 | 368 | 374 | 379 | 385 | 391 | 396 | 401 | 406 | 411 | 416 | 421 |
| **320** | 291 | 301 | 311 | 320 | 329 | 337 | 345 | 352 | 359 | 366 | 373 | 379 | 386 | 392 | 397 | 403 | 409 | 414 | 419 | 424 | 429 | 434 |
| **330** | 300 | 311 | 321 | 330 | 339 | 347 | 355 | 363 | 371 | 378 | 385 | 391 | 398 | 404 | 410 | 416 | 421 | 427 | 432 | 438 | 443 | 448 |
| **340** | 309 | 320 | 330 | 340 | 349 | 358 | 366 | 374 | 382 | 389 | 396 | 403 | 410 | 416 | 422 | 428 | 434 | 440 | 446 | 451 | 456 | 461 |
| **350** | 318 | 329 | 340 | 350 | 359 | 368 | 377 | 385 | 393 | 401 | 408 | 415 | 422 | 428 | 435 | 441 | 447 | 453 | 459 | 464 | 470 | 475 |
| **360** | 327 | 339 | 350 | 360 | 370 | 379 | 388 | 396 | 404 | 412 | 420 | 427 | 434 | 441 | 447 | 454 | 460 | 466 | 472 | 477 | 483 | 489 |
| **370** | 336 | 348 | 359 | 370 | 380 | 390 | 399 | 407 | 416 | 424 | 431 | 439 | 446 | 453 | 460 | 466 | 473 | 479 | 485 | 491 | 497 | 502 |
| **380** | 345 | 358 | 369 | 380 | 390 | 400 | 409 | 418 | 427 | 435 | 443 | 451 | 458 | 465 | 472 | 479 | 485 | 492 | 498 | 504 | 510 | 516 |
| **390** | 354 | 367 | 379 | 390 | 401 | 411 | 420 | 429 | 438 | 446 | 455 | 462 | 470 | 477 | 484 | 491 | 498 | 505 | 511 | 517 | 523 | 529 |
| **400** | 363 | 376 | 389 | 400 | 411 | 421 | 431 | 440 | 449 | 458 | 466 | 474 | 482 | 490 | 497 | 504 | 511 | 518 | 524 | 531 | 537 | 543 |
| **410** | 373 | 386 | 398 | 410 | 421 | 432 | 442 | 451 | 460 | 469 | 478 | 486 | 494 | 502 | 509 | 517 | 524 | 531 | 537 | 544 | 550 | 556 |
| **420** | 382 | 395 | 408 | 420 | 431 | 442 | 452 | 462 | 472 | 481 | 490 | 498 | 506 | 514 | 522 | 529 | 536 | 543 | 550 | 557 | 564 | 570 |
| **430** | 391 | 405 | 418 | 430 | 442 | 453 | 463 | 473 | 483 | 492 | 501 | 510 | 518 | 526 | 534 | 542 | 549 | 556 | 563 | 570 | 577 | 584 |
| **440** | 400 | 414 | 427 | 440 | 452 | 463 | 474 | 484 | 494 | 504 | 513 | 522 | 530 | 539 | 547 | 554 | 562 | 569 | 577 | 584 | 590 | 597 |
| **450** | 409 | 423 | 437 | 450 | 462 | 474 | 485 | 495 | 505 | 515 | 524 | 534 | 542 | 551 | 559 | 567 | 575 | 582 | 590 | 597 | 604 | 611 |
| **460** | 418 | 433 | 447 | 460 | 472 | 484 | 496 | 506 | 517 | 527 | 536 | 545 | 554 | 563 | 571 | 580 | 588 | 595 | 603 | 610 | 617 | 624 |
| **470** | 427 | 442 | 457 | 470 | 483 | 495 | 506 | 517 | 528 | 538 | 548 | 557 | 566 | 575 | 584 | 592 | 600 | 608 | 616 | 623 | 631 | 638 |
| **480** | 436 | 452 | 466 | 480 | 493 | 505 | 517 | 528 | 539 | 549 | 559 | 569 | 578 | 587 | 596 | 605 | 613 | 621 | 629 | 637 | 644 | 651 |
| **490** | 445 | 461 | 476 | 490 | 503 | 516 | 528 | 539 | 550 | 561 | 571 | 581 | 590 | 600 | 609 | 617 | 626 | 634 | 642 | 650 | 658 | 665 |
| **500** | 454 | 471 | 486 | 500 | 514 | 526 | 539 | 550 | 562 | 572 | 583 | 593 | 603 | 612 | 621 | 630 | 639 | 647 | 655 | 663 | 671 | 679 |
| **510** | 463 | 480 | 495 | 510 | 524 | 537 | 549 | 561 | 573 | 584 | 594 | 605 | 615 | 624 | 634 | 643 | 651 | 660 | 668 | 676 | 684 | 692 |
| **520** | 472 | 489 | 505 | 520 | 534 | 547 | 560 | 572 | 584 | 595 | 606 | 617 | 627 | 636 | 646 | 655 | 664 | 673 | 681 | 690 | 698 | 706 |
| **530** | 482 | 499 | 515 | 530 | 544 | 558 | 571 | 583 | 595 | 607 | 618 | 628 | 639 | 649 | 658 | 668 | 677 | 686 | 694 | 703 | 711 | 719 |
| **540** | 491 | 508 | 525 | 540 | 555 | 568 | 582 | 594 | 606 | 618 | 629 | 640 | 651 | 661 | 671 | 680 | 690 | 699 | 708 | 716 | 725 | 733 |
| **550** | 500 | 518 | 534 | 550 | 565 | 579 | 592 | 605 | 618 | 630 | 641 | 652 | 663 | 673 | 683 | 693 | 702 | 712 | 721 | 729 | 738 | 746 |
| **560** | 509 | 527 | 544 | 560 | 575 | 590 | 603 | 616 | 629 | 641 | 653 | 664 | 675 | 685 | 696 | 706 | 715 | 725 | 734 | 743 | 751 | 760 |
| **570** | 518 | 536 | 554 | 570 | 585 | 600 | 614 | 627 | 640 | 652 | 664 | 676 | 687 | 698 | 708 | 718 | 728 | 738 | 747 | 756 | 765 | 774 |
| **580** | 527 | 546 | 563 | 580 | 596 | 611 | 625 | 638 | 651 | 664 | 676 | 688 | 699 | 710 | 720 | 731 | 741 | 751 | 760 | 769 | 778 | 787 |
| **590** | 536 | 555 | 573 | 590 | 606 | 621 | 636 | 649 | 663 | 675 | 688 | 700 | 711 | 722 | 733 | 743 | 754 | 763 | 773 | 783 | 792 | 801 |
| **600** | 545 | 565 | 583 | 600 | 616 | 632 | 646 | 660 | 674 | 687 | 699 | 711 | 723 | 734 | 745 | 756 | 766 | 776 | 786 | 796 | 805 | 814 |

### Таблица 13. Тактика ведения пациентов с удлинением интервала QT в зависимости от степени тяжести

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень тяжести\* | Степень 1 - Слабая | Степень 2 - Умеренная | Степень 3 – Тяжелая  | Степень 4 – Опасная для жизни |
| Удлинение QTcF | QTcF 450 – 480 мс  | Интервал QTcF 481 – 500 мс | QTcF ≥ 501 мс по показаниям как минимум двух отдельных измерений ЭКГ.  | QTcF ≥ 501 или >60 мс отклонения от исходного и развитие аритмии по типу «Torsade de pointes» или полиморфная желудочковая тахикардия или признаки/симптомы серьезной аритмии  |
| Действие | Более тщательный мониторинг; проведение ЭКГ как минимум еженедельно до достижения QTcF уровня степени 1 или менее.  | Более тщательный мониторинг; проведение ЭКГ как минимум еженедельно до достижения QTcF уровня степени 1 или менее. | Отмените препарат(ы), предположительно вызвавший нежелательную реакцию. Госпитализируйте пациента и, при необходимости, нормализуйте уровень электролитов.  | Отмените препарат(ы), предположительно вызвавший нежелательную реакцию. Госпитализируйте пациента и, при необходимости, нормализуйте уровень электролитов. |
| \*Общие Критерии Терминологии для Нежелательных Явлений Национального Института Рака, версия.4.03, 14 июня 2010г. |

**Проверка и восстановление уровня сывороточных электролитов**

* В случае выявления удлиненного интервала QT, необходимо определить уровень сывороточного калия (K+), ионизированного кальция (ионизированный Ca++) и магния (Mg++).
* Изменение уровня электролитов чаще всего происходит в результате применения инъекционного препарата, что требует проведения коррекции.
* При определении низкого уровня калия, необходимо срочно провести терапию с восполнением потери электролитов, исследования калия проводить как можно чаще (ежедневно или несколько раз в день), чтобы отслеживать ответ на проводимое лечение.
* При низком уровне калия, всегда проверяйте уровень магния и ионизированного кальция, по необходимости корректируйте. (Если осуществлять контроль невозможно, рассмотрите вопрос назначения эмпирических доз замещения магния и кальция перорально).
* У пациентов, принимающих деламанид, необходимо определить уровень сывороточного альбумина и повторно проводить эту процедуру ежемесячно, в случае выявления удлинения интервала.

**Рекомендуемая тактика лечения:**

1. Незамедлительно отменить все препараты, вызывающие удлинение интервала QT. АРВ терапия обычно не отменяется, за исключение тех случаев, когда пациент находится в тяжелом нестабильном состоянии.
2. Госпитализируйте пациента и рассмотрите вопрос постоянного проведения кардиографии, чтобы отслеживать состояние при 3-й Степени тяжести. Госпитализировать пациента необходимо в учреждение, где есть возможность ведение пациентов с аритмией по типу «Torsade de Pointes».
3. Проверьте уровень электролитов, лечение проводится в соответствии с вышеуказанным.
4. Проверьте уровень ТТГ, при выявлении гипотериоза, назначьте лечение.
5. При стабилизации состояния (интервал QTCF ниже 450 мс и нормальный уровень электролитов), можно повторно назначить ПТП, вызвавшие удлинение интервала QT:
* Если пациент принимал моксифлоксацин, рассмотрите вопрос замены препарата на левофлоксацин.
* Если пациент принимал клофазимин, рассмотрите вопрос полной отмены препарата, если он не является основным в схеме лечения.
* Если пациент принимает бедаквилин, который считается основным в схеме лечения, рассмотрите вопрос повторного введения препарата в схему лечения пациента, при отмене всех других препаратов, влияющих на удлинение интервала QT (за исключением отмены АРВ терапии, которая обычно не отменяется при лечении удлиненного интервала QT).
* Если пациент принимает деламанид, который считается основным в схеме лечения, рассмотрите вопрос повторного введения препарата в схему лечения пациента, при отмене всех других препаратов, влияющих на удлинение интервала QT (за исключением отмены АРВ терапии, которая обычно не отменяется при лечении удлиненного интервала QT).

## 6.3.4 Нарушения со стороны зрительного нерва (неврит зрительного нерва)

**Реакция возможна на ПТП: Lzd, E, Eto/Pto, Cfz, рифабутин, H, S**

**Другие возможные причины: ddI**

* Неврит зрительного нерва – это воспаление зрительного нерва, которое в дельнейшем приводит к необратимой потере зрения. Первым признаком неврита зрительного нерва обычно является потеря способности различать красно-зеленые оттенки. Определяется с помощью теста Ишихары. Другие симптомы включают центральные скотомы.
* Линезолид является наиболее частой причиной неврита зрительного нерва среди всех ПТП. Клиническое испытание линезолида показало, что у 18% пациентов в итоге развился неврит зрительного нерва в основном через четыре месяца после начала лечения.
* Пациенты, страдающие сахарным диабетом подвержены высокому риску развития неврита зрительного нерва. Таким пациентам необходимо строго контролировать уровень глюкозы с целью профилактики. Пациенты, страдающие заболеванием почек в прогрессирующей стадии также подвержены высокому риску развития неврита зрительного нерва.

### Таблица 14. Тактика ведения пациентов с нарушением со стороны зрительного нерва в зависимости от степени тяжести

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень тяжести\* | **Степень 1 - Слабая** | **Степень 2 - Умеренная** | **Степень 3 – Тяжелая**  | **Степень 4 – Опасная для жизни** |
| Поражение зрительного нерва | Бессимптомное; Только клиническое или диагностическое наблюдение  | Ограниченное зрение поврежденного глаза (20/40 или лучше) | Ограниченное зрение поврежденного глаза (хуже, чем 20/40, но лучше, чем 20/200) | Слепота поврежденного глаза (20/200 или хуже)  |
| Действие | Немедленно отменить Lzd, если имеются любые подозрения на неврит зрительного нерва. Повторно не назначать.  | Немедленно отменить Lzd, если имеются любые подозрения на неврит зрительного нерва. Повторно не назначать. | Немедленно отменить Lzd, если имеются любые подозрения на неврит зрительного нерва. Повторно не назначать. | Немедленно отменить Lzd, если имеются любые подозрения на неврит зрительного нерва. Повторно не назначать. |
|  |

\*Общие Критерии Терминологии для Нежелательных Явлений Национального Института Рака, версия.4.03, 14 июня 2010г.

**Рекомендуемая тактика лечения**

* Не назначайте повторно препарат, вероятно ставшей причиной нежелательной реакции (линезолид или этамбутол)
* Направьте пациента на прием к офтальмологу для незамедлительного осмотра и проведения лечения.
* Неврит зрительного нерва обычно проходит после отмены препарата, способного вызвать нежелательную реакцию, если препарат возможно отменить на раннем этапе.
* Рассмотрите назначение дополнительных ПТП для усиления схемы лечения.

## 6.3.5 Гепатит

**Реакция возможна на ПТП: Z, Lzd, Cfz, Bdq**

**Другие возможные причины: не известны**

* Гепатит характеризуется наличием тошноты, рвоты, желтухи, желтизны склер, мочи цвета чая, светлого стула и пониженного аппетита на фоне повышенных результатов определения функции печени.
* Незначительное повышение значений ферментов печени, особенно на начальном этапе, может быть связано с наличием ТБ, а не с побочным эффектом лечения.
* Обычно лекарственный гепатит проходит после отмены препарата, способного вызвать нежелательную реакцию.
* При сочетанной ВИЧ-инфекции, причиной развития гепатотоксической реакции может стать котримоксазол.
* Гепатотоксическая реакция на действие невирапина обычно возникает вскоре после начала приема препарата и сопровождается симптомами, возникающими при гриппе с наличием или без наличия сыпи. Такая реакция может возникнуть на более позднем этапе в виде изолированного гепатита без системных симптомов. Пациентам, у которых возникла гепатотоксическая реакция на прием невирапина, нельзя повторно назначать данный препарат.

### Таблица 15. Тактика ведения пациентов с нарушением со стороны зрительного нерва в зависимости от степени тяжести

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Степень 1 - Слабая** | **Степень 2 - Умеренная** | **Степень 3 – Тяжелая**  | **Степень 4 – Опасная для жизни** |
| АЛТ (СГПТ) | 1.1 – <2.0 x Верней границы нормы  | 2.0 – <3.0 x Верней границы нормы | 3.0 – 8.0 x Верней границы нормы | > 8 x Верней границы нормы |
| АСТ (СГОТ) | 1.1 – <2.0 x Верней границы нормы | 2.0 – <3.0 x Верней границы нормы | 3.0 – 8.0 x Верней границы нормы | > 8 x Верней границы нормы |
| Действие  | Продолжайте лечение по назначенному режиму. Наблюдайте за пациентами до нормализации состояния (исходных показателей) или стабилизации уровня АСТ/АЛТ.  | Продолжайте лечение по назначенному режиму. Наблюдайте за пациентами до нормализации состояния (исходных показателей) или стабилизации уровня АСТ/АЛТ.  | Отмените все препараты, в том числе ПТП; Еженедельно проверяйте уровень функции печени. Возобновление лечения возможно после нормализации состояния.  | Отмените все препараты, в том числе ПТП; Еженедельно проверяйте уровень функции печени. Возобновление лечения возможно после нормализации состояния. |

\*Ссылка: Отделение Микробиологии и Инфекционных Заболеваний Национального Института Аллергии и Инфекционных Заболеваний, шкала тяжести, ноябрь 2007г .

**Повторное назначение ПТП**

* Повторное назначение ПТП проводится после того, как показатель ферментов печени достигнет исходного уровня. ПТП следует повторно вводить частями, добавляя новый препарат каждые три-четыре дня. Вначале следует назначать препараты, которые в меньшей степени способны вызвать гетатотоксическую реакцию, при этом контроль результатов определения функции печени следует проводить после назначения каждого препарата.
* Препарат, наиболее вероятно ставший причиной нежелательной реакции следует исключить, если он не является основным препаратом в схеме лечения. Чаще всего отменяют пиразинамид, если, согласно истории болезни, вероятность эффективности данного препарата не существенна.
* Рассмотрите назначение дополнительных ПТП для усиления схемы лечения.

##

### 6.3.6 Нарушение слуха

**Реакция возможна на ПТП: S, Km, Am, Cm, Clr.**

**Другие возможные причины: нет.**

* Нарушение слуха - это нарушение, характеризующееся частичной или полной потерей способности различать или понимать звуки в результате поражения строения внутреннего уха.
* Инъекционные препараты могут вызывать нарушение строения внутреннего уха, включая улитку, преддверие, полукружные каналы и VIII пару черепно-мозговых нервов. Симптомы включают потерю слуха и звон в ушах, а также вестибулярные симптомы, такие как нарушение равновесия и проблемы со зрением.
* Потеря слуха часто наблюдается у пациентов, получающих большую кумулятивную дозу инъекционных препаратов. Капреомицин может быть менее ототоксичен, чем аминогликозиды.
* Потеря слуха и нарушение вестибулярного аппарата обычно необратимы после завершения лечения.
* Определенная степень потери слуха происходит у многих пациентов, принимающих инъекционный препарат, но потеря слуха для высоких частот может несущественно повлиять на качество жизни пациента.
* Некоторые пациенты могут согласиться со значительным нарушением слуха, чтобы иметь высокую вероятность излечения. Этот вопрос пациенту следует обсудить с лечащим врачом. Дальнейшее назначение инъекционного препарата в таких случаях всегда приводит к постоянному нарушению слуха, а иногда к полной глухоте.
* У пациентов, которые ранее получали аминогликозиды могут уже иметься в наличии нарушение слуха определенной степени. В данных случаях имеется высокий риск дальнейшего усугубления ототоксичности. В таких случаях, проведение аудиометрии поможет определить тактику лечения с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования нарушения.
* Сочетанное применение фуросемида, особенно при почечной недостаточности, может привести у обострению отоксических реакций на прием инъекционных препаратов.

Таблица 16. Клиническое ведение случаев при нарушении слуха, согласно степени тяжести

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень тяжести\* | Степень 1 - Слабая | Степень 2 - Умеренная | Степень 3 – Тяжелая | Степень 4 – Опасная для жизни |
| Нарушение слуха | Взрослые пациенты, включенные в Программу Мониторинга (аудиограмма при частоте 1, 2, 4, 3, 6 и 8 кГц): смещение порога слышимости при 15 - 25 дБ, усредненное при проведении 2-х непрерывных измерений, по крайней мере, одного уха или субъективные ощущения изменения при отсутствии 1-й Степени смещения порога слышимости.Педиатрические пациенты (аудиограмма при частоте 1, 2, 4, 3, 6 и 8 кГц): смещение порога слышимости >20 дБ при частоте 8 кГц, по крайней мере, одного уха.  | Взрослые пациенты, включенные в Программу Мониторинга (аудиограмма при частоте 1, 2, 3, 4, 6 и 8 кГц): смещение порога слышимости >25 дБ, усредненное при проведении 2-х непрерывных измерений, по крайней мере, одного уха.Взрослые пациенты, не включенные в программу мониторинга: наличие нарушения слуха, но без показаний к использованию слухового аппарата или проведению вмешательства; ограничение основных действий по самообслуживанию.Педиатрические пациенты (аудиограмма при частоте 1, 2, 3, 4, 6 и 8 кГц): смещение порога слышимости >20 дБ при частоте 4 кГц и выше, по крайней мере, одного уха. | Взрослые пациенты, включенные в Программу Мониторинга (аудиограмма при частоте 1, 2, 3, 4, 6 и 8 кГц): смещение порога слышимости >25 дБ, усредненное при проведении 3-х непрерывных измерений, по крайней мере, одного уха; показание к терапевтическому вмешательству.Взрослые пациенты, не включенные в программу мониторинга: наличие нарушения слуха с показаниями к использованию слухового аппарата или проведения вмешательства; ограничение действий по самообслуживанию.Педиатрические пациенты (аудиограмма при частоте 1, 2, 3, 4, 6 и 8 кГц): существенная потеря слуха для показаний к проведению терапевтического вмешательства, включая использование слухового аппарата): смещение порога слышимости >20 дБ при частоте 3 кГц и выше, по крайней мере, одного уха; показания к оказанию дополнительной помощи для развития речевых и языковых навыков. | Взрослые пациенты: глубокая двусторонняя потеря слуха (Порог >80 дБ при частоте 2 кГц и выше); слух не подлежит восстановлению Педиатрические пациенты: аудиологические показания к применению кохлеарного имплантата и дополнительной помощи для развития речевых и языковых навыков.  |
| Действия | Продолжите назначение инъекционного препарата. | Продолжите назначение инъекционного препарата. Рассмотрите вопрос уменьшения частоты назначения инъекционного препарата, при вероятности дальнейшего прогрессирования потери слуха. Обсудите с пациентом риск и преимущества применения инъекционного препарата. | Рассмотрите вопрос отмены или уменьшения частоты назначения инъекционного препарата (например, пн-ср-пт). Обсудите с пациентом риск и преимущества дальнейшего применения инъекционного препарата.  | Рассмотрите вопрос продолжения использования инъекционного препарата, если пациент хорошо переносит препарат.Рассмотрите вопрос отмены инъекционного препарата, если его применение влияет на усиление звона в ушах и ухудшение нарушения вестибулярного аппарата.  |

\*Общие Критерии Терминологии для Нежелательных Явлений Национального Института Рака, версия.4.03, 14 июня 2010г.

**Рекомендуемая тактика лечения:**

* Ежемесячная проверка на предмет потери слуха и равновесия. Аудиометрию полезно проводить в том случае, если имеется незначительное нарушение слуха.
* Если пациент испытывает существенное нарушение слуха, уменьшите частоту назначения инъекционного препарата до двух или трех раз в неделю. Рассмотрите вопрос замены препарата на капреомицин.
* При усилении симптомов, несмотря на корректировку дозы препарата, отмените инъекционный препарат, а также назначьте дополнительные ПТП для усиления схемы лечения.
* В зависимости от желания пациента сохранить слух возможна отмена инъекционного препарата, даже если отсутствует необходимый набор дополнительных ПТП для усиления схемы лечения.
* При возникновении умеренного или тяжелого головокружения, шума в ушах или нарушениях вестибулярного аппарата, сопровождаемое или несопровождаемое нарушением слуха, рассмотрите вопрос о снижении частоты назначения или отмены инъекционного препарата.



Источник: Auditory Neuroscience: Making sense of Sound. Accessed June 2013, <http://auditoryneuroscience.com/acoustics/clinical_audiograms>

**Примечания к аудиограмме:**

* На данной аудиограмме представлено нарушение слуха на высоких частотах, что часто является первым признаком токсической реакции инъекционных препаратов на слух.
* Пациент с подобной аудиограммой все еще может слышать речь других людей. Для понимания разговорной речи наиболее важной является частота 2,000 Гц; у пациента наблюдается умеренное нарушение слуха в данном диапазоне звуковых частот.
* Пациенты часто не замечают нарушение слуха при частоте выше 4,000 Гц.
* На данной аудиограмме представлено нарушение слуха, которое является хорошим примером ситуации, когда есть показания для временной отмены (или замены) противотуберкулезного препарата; это может предотвратить дальнейшее снижение слуха.

### 6.3.7 Острое повреждение почек

**Реакция возможна на ПТП: S, Km, Am, Cm.**

**АРВ препараты, способные вызвать реакцию: TDF (редко).**

* Острое повреждение почек характеризуется острым снижением почечной функции и традиционно классифицируется как пред-почечная (поражение подачи крови к почке), почечная (поражение почки непосредственно) и пост-почечная причина (образование закупорки на пути между уретрой или мочевым пузырем).
* Инъекционные препараты (аминогликозиды и капреомицин) чаще всего вызывают острую почечную недостаточность среди больных МЛУ-ТБ. Капреомицин может быть менее нефротоксичен, чем аминогликозиды.
* На ранних стадиях нефротоксичность инъекционных препаратов часто протекает бессимптомно и может диагностироваться с помощью стандартного лабораторного теста. Почечная недостаточность в конечной стадии может быть выражена наличием олигурии/анурии или признаков объемной перегрузки, включая периферический отек и затрудненное дыхание. Изменение психического состояния в результате уремии или изменение уровня электролитного баланса проявляется на поздней стадии.
* Другие распространенные причины острой почечной недостаточности:
* Этиология предпочечных причин включает уменьшение объема циркулирующей крови в результате обезвоживания организма по причине рвоты или диареи как проявления побочных эффектов на противотуберкулезную терапию. Развитие гипотензии у пациентов в критическом состоянии также может вызвать функциональные изменения предпочечной проблемы.
* Этиология, характерная при почечной недостаточности включает острый канальцевый некроз в результате приема аминогликозидов и капреомицина или острый интерстициальный нефрит, вызванный другими антибиотиками, такими как беталактамные антибиотики и препараты на основе серы.
* TDF (тенофовир) может вызвать повреждение почек, при котором характерно проявление признаков синдрома Фанкони: гипофосфатемия, гипоурикемия, протеинурия, нормогликемическая гликозурия, а в некоторых случаях, острая почечная недостаточность.
* Даже в тех случаях, когда тенофовир назнается отдельно от ПТП, ВИЧ инфицированные пациенты подвержены высокому риску развития почечных токсических реакций на фоне приема аминогликозидов и капреомицина. Рекомендуется как можно чаще проводить контроль уровня креатинина и электролитного баланса.
* Желательно не назначать тенофовир тем пациентам, которые принимают аминогликозиды или капреомицин. Если данный препарат крайне необходим в схеме лечения, следует как можно чаще проводить контроль сывороточного креатинина и электролитов (еженедельно в начале лечения).

Талица 17. Клиническое ведение острого повреждения почек, согласно степени тяжести заболевания

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень тяжести\* | Степень 1 Низкая | Степень 2 Умеренная | Степень 3 Тяжелая | Степень 4 Опасная для жизни |
| Острое Повреждение Почек | Повышение уровня креатинина выше >0.3 мг/дЛ; уровень креатинина в 1.5 - 2.0 раза выше исходного | Уровень креатинина в 2 – 3 раза выше исходного | Уровень креатинина в >3 раза выше исходного или >4.0 мг/дЛ; показание к госпитализации  | Последствия опасные для жизни; показание к проведению диализа  |
| Действие | Рассмотрите возможность отмены инъекционного препарата до восстановления исходного уровня креатинина. Повторное назначение инъекционного препарата возможно при более редком приеме (например, пн-ср-пт). | Отмените инъекционный препарат до восстановления исходного уровня креатинина. Повторное назначение инъекционного препарата возможно при более редком приеме (например, пн-ср-пт). | Отмените инъекционный препарат до восстановления исходного уровня креатинина. Повторное назначение инъекционного препарата возможно при более редком приеме (например, пн-ср-пт). | Отмените инъекционный препарат до восстановления исходного уровня креатинина. Повторное назначение инъекционного препарата возможно при более редком приеме (например, пн-ср-пт). |
| \*Общие Критерии Терминологии для Нежелательных Явлений Национального Института Рака, версия.4.03 14 июня 2010г. |

**Рекомендуемая тактика лечения:**

1. Пациентам, принимающим инъекционные препараты необходимо проводить частый контроль уровня сывороточного креатинина и электролитов. Пациенты с заболеванием почек, диабетом или ВИЧ-инфекцией подвержены высокому риску развития нефротоксических реакций на прием инъекционного препарата. Таким пациента желательно проводить контроль уровня креатинина и электролитов как можно чаще. См. Раздел 8.3.
2. Любой показатель уровня сывороточного креатинина выше предела нормы необходимо рассматривать как острую почечную недостаточность.
3. Повышение уровня сывороточного креатинина в два раза выше исходного, даже в пределах нормы, следует рассматривать как вероятность развития острой почечной недостаточности, при этом необходимо внимательно контролировать уровень показателей функциональной деятельности почек.
4. При необходимости, проведите повторный анализ уровня электролитов.
5. Инъекционная нефротоксичность может быть связана с потерей электролитов на фоне приема инъекционных препаратов. Например, при высоком уровне креатинина может одновременно развиться гипокалиемия/гипомагниемия в тяжелой степени.
6. Этиология данного феномена не установлена, однако такая реакция может чаще наблюдаться у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией.
7. Отмените препарат, способный вызвать нефротоксичность (как правило инъекционный препарат). При развитии тяжелой формы острой почечной недостаточности, отмените все препараты.
8. Нефротоксическая реакция на фоне приема инъекционного препарата часто является обратимой и прекращается после отмены инъекционного препарата, однако, при выявлении на поздней стадии может привести к необратимым повреждениям.

При тяжелой форме острой почечной недостаточности или в случае медленного восстановления состояния, необходимо корректировать дозу других препаратов, которые выводятся через почки.

1. Рассмотрите другие сопутствующие причины (предпочечные, почечные и постпочечные).
2. Внимательно отслеживайте уровень сывороточного креатинина и электролитов до момента восстановления или стабилизации состояния.
3. Рассмотрите возможность повторного назначения инъекционного препарата интермиттирующим методом (два или три раза в неделю), если этот препарат является важным в схеме лечения.
4. Рассмотрите возможность применения капреомицина, если аминогликозид ранее использовался как инъекционный препарат в схеме лечения.
5. Рассмотрите вопрос дозировки инъекционного препарата строго в зависимости от веса, если вес пациент составляет менее 50 кг.
6. Если нефротоксическая реакция проявилась повторно, несмотря на интермиттирующий метод приема препарата, полностью отмените инъекционный препарат и включите дополнительный противотуберкулезный препарат, чтобы усилить схему лечения.

### 6.3.8 Гипокалиемия

**Реакция возможна на ПТП: Cm, Km, Am, S.**

**АРВ препараты, способные вызвать реакцию: TDF (редко).**

* Гипокалиемия и гипомагниемия обычно протекают бессимптомно.
* В случае умеренной степени тяжести может наблюдаться утомляемость, миалгия, спазмы, парастезия, слабость в нижних конечностях, изменение в поведении или настроении, сонливость, а также спутанность сознания.
* Нарушения тяжелой степени могут привести к развитию тетании, паралича и опасной для жизни сердечной аритмии.
* Гипокалиемия и гипомагниемия часто возникают у пациентов на лечение МЛУ-ТБ. Распространенные причины среди МЛУ-ТБ:
* Рвота и диарея.
* Токсическое действие инъекционного препарата на почечные канальцы (более вероятная реакция на прием капреомицина, чем аминогликозидов).
* Инъекционные препараты могут вызвать синдром потери электролитов, включая калий, магний, кальций и бикарбонат.
* Данный синдром чаще возникает в более тяжелой форме у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ; в этом случае может потребоваться госпитализация и активный контроль уровня сывороточных электролитов, а также необходимая корректировка.
* Лекарственные формы таблетированного хлорида калия различны вне зависимости от производителя и страны. Форма замедленного высвобождения чаще применяется в условиях ограниченных ресурсов. Объем калия как правило отличается от размера таблетки.
* Таблетированные формы калия и магния необходимо назначать за два часа или через четыре-шесть часов после приема фторхинолонов, т.к. калий и магний препятствуют абсорбции фторхинолонов.
* Таблетированный калий может вызвать тошноту и рвоту. Таблетированный магний может вызвать диарею.
* Следует рекомендовать употреблять в пищу еду, обогащенную калием. Бананы, апельсины, помидоры и сок грейпфрута являются хорошим источником дополнительного потребления калия.
* Амилорид в дозировке 5 - 10 мг в сутки перорально или спиронолактон в дозировке 25 мг в сутки перорально могут снизить потерю калия и магния в результате приема инъекционного препарата и может быть полезен в случаях тяжелого состояния, которое плохо поддается лечению заместительной терапией.

Таблица 18. Клиническое ведение гипокалиемии в соответствии со шкалой тяжести

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень тяжести\* | Степень 1 Легкая | Степень 2 Умеренная | Степень 3 Тяжелая | Степень 4 Опасная для жизни |
| Гипокалиемия  | 3,4 – 3,0 мЭкв/л | 2,9 – 2,5 мЭкв/л | 2,4 – 2,0 мЭкв/л или необходима интенсивная заместительная терапия или госпитализация | < 2,0 мЭкв/л или изменение уровня калия *с наличием* частичногопаралича, непроходимости кишечника или аритмии, опасной для жизни  |
| Действие | Продолжайте назначение инъекционного препарата. Назначьте заменительную терапию калием перорально. Проверьте уровень магния и при необходимости проведите заместительную терапию. | Продолжайте назначение инъекционного препарата. Назначьте активную заместительную терапию с применением таблетированного калия. Если нет возможности проверить уровень сывороточного магния, замещение магнием назначается эмпирически. | Продолжайте назначение инъекционного препарата. Назначьте в/в заместительную терапию калием дополнительно к таблетированной форме приема. При необходимости назначьте заместительную терапию магнием и другими электролитами. | Временно отмените назначение инъекционного препарата. Назначьте в/в заместительную терапию калием дополнительно к таблетированной форме приема. При необходимости назначьте заместительную терапию магнием и другими электролитами. |
| \*Ссылка: Отделение Микробиологии и Инфекционных Заболеваний Национального Института Аллергии и Инфекционных Заболеваний, шкала тяжести, ноябрь 2007г. |

**Рекомендуемая тактика лечения:**

1. Пациентам с рвотой/диареей и тем, кто принимает инъекционные препараты необходимо как можно чаще контролировать уровень сыворотного калия, магния и кальция.
2. Следите за появлением признаков обезвоживания у пациентов с рвотой и диареей. Незамедлительно назначьте пероральную регидротацию для нормализации объема жидкости.
3. Проведите заместительную терапию калием и магнием.
4. Гипокалиемия может не поддаваться лечению, если одновременно не проводить лечение гипомагниемии.
5. Если нет возможности определить уровень магния, во всех случаях гипокалиемии назначается эмпирическая заместительная терапия глюконатом магния 1000 мг перорально два раза в сутки.
6. Пациентам с серьезными нарушениями электролитного баланса необходимо провести электрокардиографию (ЭКГ). Препараты, вызывающие удлинение интервала QT, необходимо отменить пациентам, у которых отмечается удлинение интервал QT на ЭКГ.
7. Нарушение электролитного баланса обратимо после отмены инъекционного препарата. Даже после отмены инъекционного препарата могут потребоваться недели и месяцы до исчезновения синдрома, поэтому заместительную терапию электролитами следует продолжать в течение нескольких месяцев после завершения интенсивной фазы лечения МЛУ-ТБ.

Таблица 19. Заместительная терапия калием

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Уровень калия | Дозировка | Частота проведения мониторинга |
| 4,0 или выше | Не назначается | Ежемесячно |
| 3,6-4,0 | Не назначается | Ежемесячно |
| 3,3-3,5 | 40 мЭкв раз в сутки перорально | Ежемесячно |
| 2,9-3,2 | 60-80 мЭкв раз в сутки перорально | Ежемесячно |
| 2,7-2,8 | 60 мЭкв три раза в сутки перорально | От одного до двух дней  |
| 2,4-2,6 | 80 мЭкв через каждые 8 часов перорально  | Ежедневно |
| < 2,4 | 10 мЭкв/час в/в и 80 мЭкв через каждые 6-8 часов перорально | Через час после вливания, через каждые 6 часов при в/в заместительной терапии  |
| Примечание: Для приготовления обычного раствор хлорида калия берется 40 мЭкв на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Не превышайте скорость введения 20 мЭкв /час (100 мл/час). |

Таблица 20. Заместительная терапия магнием

| Уровень магния | Общая суточная доза | Частота проведения мониторинга |
| --- | --- | --- |
| 2,0 или более | Не назначается  | Ежемесячно  |
| 1,5-1,9 | 1000 мг-1200 мг | Ежемесячно |
| 1,0-1,4 | 2000 мг | От одного до семи дней |
| < 1,0 | 3000 мг-6000 мг | Ежедневно |
| Примечание: Дозы препарата выше 2000 мг обычно вводятся внутривенно или внутримышечно. Для приготовления инфузий берется 2 г сульфата магния на 100 мл или 4 г на 250 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Не превышайте скорость введения инфузии 150 мг/мин (2 г на 100 мл вводятся в течение более одного часа и до двух часов , 4 г на 250 мл вводятся более двух и до четырех часов). |

### 6.3.9 Гипотиреоз

**Реакция возможна на ПТП: Eto/Pto, PAS.**

**АРВ препараты, способные вызвать реакцию: d4T.**

* Этионамид (или протионамид) и ПАСК обладают прямым токсическим действием на щитовидную железу и препятствуют синтезу гормонов щитовидной железы. Точная частота заболевания гипотиреозом не известна, но вероятность намного больше, чем традиционно считается.
* У пациентов могут появиться симптомы уже через несколько недель после начала приема препаратов, способных вызвать такую реакцию.
* Симптомы гипотиреоза включают утомляемость, сонливость, холодовую непереносимость, сухость кожы, жесткие волосы и запор, а также депрессию и отсутствие концентрации внимания. При обследовании может быть выявлена тиромегалия и замедленные глубокие сухожильные рефлексы.
* При первичном гипотиреозе, диагноз подтверждается при уровне ТТГ в сыворотке крови выше 10.0 мЕд/л, что указывает на подавление выработки гормонов щитовидной железой. Для диагностики и контроля лечения другие исследования щитовидной железы (например, свободный T4, T3) не требуется.
* Некоторые данные подтверждают, что у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ субклиническая форма гипотиреоза может быть связана с приемом определенных АРВ препаратов, в частности ставудина (d4T).
* Гипотиреоз может влиять на удлинение интервала QT. При выявлении гипотиреоза, необходимо провести электрокардиографию (ЭКГ), а при выявлении удлинении интервала QT или аритмии, направить пациента на госпитализацию для проведения соответствующего лечения.

Таблица 21 Клиническое ведение гипотиреоза в соответствии со шкалой тяжести

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень тяжести\* | Степень 1 Легкая | Степень 2 Умеренная | Степень 3 Тяжелая | Степень 4 Опасная для жизни |
| Гипотиреоз | Протекает бессимптомно; необходимо только клиническое или диагностическое наблюдение; нет показаний к вмешательству | Наличие симптомов; показание к назначению заместительной терапии, ограничивающие основные действия по самообслуживанию  | Тяжелые симптомы; ограничивающие самоуход и действия по самообслуживанию, показание к госпитализации  | Последствия опасные для жизни; показание к срочному вмешательству |
| Действие | Продолжайте назначение ПТП. | Продолжайте назначение ПТП. Назначьте тироксин. | Продолжайте назначение ПТП. Назначьте тироксин. | Отмените все ПТП. Назначьте тироксин. |
| \* Общие Критерии Терминологии для Нежелательных Явлений Национального Института Рака, версия 4.03 14 июня 2010г. |

**Рекомендуемая тактика лечения:**

1. Большинству взрослым пациентам с гипотиреозом необходимо принимать от 100 до 150 мкг левотироксина ежедневно.
2. Пациентам молодого возраста можно начать прием от 75 до 100 мкг ежедневно
3. Пациентам старшего возраста следует начать лечение в дозировке 50 мкг ежедневно.
4. Пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы лечение следует начинать в дозировке 25 мкг ежедневно.
5. У детей тироксин выводится быстрее, чем у взрослых, поэтому суточные дозы заместительной терапии могут быть выше.
6. Дети (4-15 лет): 4 мкг/кг/день (максимальная доза - 200 мкг).
7. Дети младшего возраста (1-3 года): 10-15 мкг/кг/день (максимальная доза - 200 мкг).
8. Каждый месяц или раз в два месяца необходимо проверять уровень ТТГ и увеличивать дозу тироксина до 25 - 50 мкг до нормализации уровня ТТГ в сыворотке крови. Пациентам пожилого возраста и с наличием заболеваний сердечно-сосудистой системы, корректировку дозы препарата следует проводить реже.
9. Гипотиреоз является обратимой реакцией при отмене этионамида/протионамида или ПАСКа. В итоге, заместительная терапия тиреотропным гормоном может быть прекращена через несколько месяцев после завершения лечения МЛУ-ТБ.

## 6.4 Распространенные клинически значимые нежелательные явления

Таблица 22. Список наиболее распространенных клинически значимых нежелательных явлений

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Нежелательное явление | Определение | Степень 1 | Степень 2 | Степень 3 | Степень 4 |
| ***Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*** |
| Частота сердечных сокращений | Изменение частоты сердечных сокращений | Не относится | Бессимптомно, транзиторные признаки, лечение не требуется  | Повторяющееся /постоянное; требуется симптоматическое лечение  | Мерцательная аритмия; Необходима госпитализация и лечение |
| ***Изменение химического состава*** |
| Гипомагниемия  | Нарушение, определяемое по результатам лабораторных тестов как низкий уровень магния в крови | 1,4 – 1,2 мЭкв/л | 1,1 – 0,9 мЭкв/л | 0,8 – 0,6 мЭкв/л | < 0,6 мЭкв/л или атипичный уровень магния при наличии аритмии, представляющей опасность для жизни |
| Лактатацидоз | Повышение уровня лактата в крови, сопровождающееся или несопровождающееся окислением крови | < 2,0 верxнего предела нормы без наличия ацидоза | ≥ 2,0 ВПН без наличия ацидоза | Повышенный уровень лактата при уровне pH < 7,3 без наличия последствий опасных для жизни  | Повышенный уровень лактата при уровне pH < 7,3 с наличием последствий опасных для жизни  |
| ***Нарушения слуха*** |
| Тиннитус (шум или звон в ушах) | Нарушение, характеризующееся наличием шума в ушах, такого как звон, жужжание, гул или щелканье | Незначительные симптомы; нет показаний к вмешательству | Умеренные симптомы, ограничивающие основные действия по самообслуживанию  | Тяжелые симптомы, ограничивающие самопомощь и действия по самообслуживанию | Не относится |
| Вестибулярное нарушение  | Нарушение, характеризующееся наличием головокружения, нарушением равновесия, тошноты и проблемами со зрением | Не относится | Симптоматично; ограничивающее основные действия по самообслуживанию | Тяжелые симптомы, ограничивающие самопомощь и действия по самообслуживанию | Не относится |
| ***Нарушения ЖКТ*** |
| Диарея | Нарушение, характеризующееся частыми водянистыми выделениями | Легкая или транзиторная (временная); жидкий стул 3-4 раза в день или легкая диарея в течение < 1 недели | Умеренная или стойкая; жидкий стул 5-7 раз в день или диарея в течение >1 недели | Жидкий стул >7 раз в день или диарея с кровью; или ортостатическая гипотензия или нарушение электролитного баланса или необходимость внутривенного введения >2л жидкости  | Артериальная гипотензия или физиологические последствия, требующие госпитализации |
| Диспепсия  | Нарушение, характеризующееся неприятным, часто болезненным ощущением в желудке в результате нарушения пищеварения. Симптомы включают ощущение жжения в желудке, вздутие, изжогу, тошноту и рвоту | Незначительные симптомы; нет показаний к вмешательству | Умеренные симптомы; показано медицинское вмешательство  | Тяжелые симптомы; показано хирургическое вмешательство | Не относится |
| Тошнота | Нарушение, характеризующееся ощущением тошноты и/или позывом к рвоте | Легкая или транзиторная (временная); поддерживается умеренный прием пищи  | Умеренный дискомфорт; значительно сниженный прием пищи; ограничение определенной деятельности по самообслуживанию | Отсутствие приема пищи; требуется в/в введение жидкости | Требуется госпитализация |
| Нарушение глотания/дисфагия | Нарушение, характеризующееся сложностью глотать | Незначительный дискомфорт; глотание не затруднено  | Некоторые ограничения в приеме пищи/жидкости | Весьма ограниченный прием пищи/разговора; невозможность глотать твердую пищу | Невозможность приема жидкости; требуется в/в введение жидкости  |
| Панкреатит | Нарушение, характеризующееся воспалением поджелудочной железы | Не относится | Повышение ферментов или только по результатам рентгенологического обследования  | Сильная боль; рвота; показания к медицинскому вмешательству (например, анальгезия, дополнительное питание) | Последствия опасные для жизни; показания к срочной госпитализации  |
| Рвота | Нарушение, характеризующееся рефлексивным действием извержения содержимого желудка через рот | 1 эпизод в течение 24 часов | 2-5 эпизода в течение 24 часов | >6 эпизодов в течение 24 часов или необходимость в/в введения жидкости | Физиологические последствия, требующие госпитализации или парентерального питания |
| ***Нарушения со стороны иммунной системы***  |
| Аллергическая реакция | Нарушение, характеризующееся нежелательной реакцией местного или общего характера на аллерген. Самая тяжелая стадия «анафилаксия» характеризуется острой воспалительной реакцией, которая происходит в результате высвобождения гистамина и гистамино-подобных веществ из мастоцитов, вызывающих гиперчувствительную иммунную реакцию. Клинически выражается как затрудненное дыхание, головокружение, гипотензия, цианоз и потеря сознания, а также может привести к смерти | Зуд без сыпи | Локализованная крапивница  | Генерализованная крапивница; отек Квинке | Анафилаксия |
| ***Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата*** |
| Артралгия (боль в суставах) | Нарушение, характеризующееся ощущением выраженного дискомфорта в суставах | Легкая боль, не препятствующая выполнению функции  | Умеренная боль, анальгетики и/или боль, препятствующая выполнению функции, но не препятствующая выполнению действий по самообслуживанию | Сильная боль; боль и/или анальгетики, препятствующие выполнению действий по самообслуживанию  | Инвалидизирующая боль |
| Артрит  | Нарушение, характеризующееся воспалением суставов | Легкая боль с воспалением, покраснение кожи или опухание сустава, но не препятствующее выполнению функции | Умеренная боль с воспалением, покраснение кожи или опухание сустава; препятствующее выполнению функции, но не препятствующее выполнению действий по самообслуживанию  | Сильная боль с воспалением, покраснение кожи или опухание сустава, препятствующее выполнению действий по самообслуживанию  | Постоянное и/или инвалидизирующее нарушение  |
| Тендинопатия | Повреждение сухожилия от незначительного воспаления и частичного разрыва до полного разрыва | Растяжение сухожилия (без разрыва). Болезненная чувствительность и опухание. Стабильный сустав. | Частичный разрыв сухожилия. Умеренная болезненная чувствительность и опухание. Нестабильный сустав или появляется во время выполнения действий, ограниченная амплитуда движений. | Полный разрыв сухожилия, сильная болезненная чувствительность и опухание. Нестабильный сустав. Сустав без движений при мышечном сокращении. Требуется операция. | Пост-хирургическое осложнение опасное для жизни.  |
| ***Неврологические расстройства*** |
| Дисгевзия (расстройство вкусовых ощущений) | Нарушение, характеризующееся изменением вкусовых ощущений, может быть связано с уменьшением восприятия вкуса | Измененный вкус, но без изменений режима питания  | Измененный вкус с изменениями в режиме питания (например, биологическая пищевая добавка); неприятный вкус; утрата вкуса | Не относится | Не относится |
| Судороги | Нарушение, характеризующееся внезапным, непроизвольным сокращением мышц церебрального или спинального происхождения | Непродолжительные парциальные судороги; без потери сознания  | Непродолжительные генерализованные судороги | Множественные судороги, несмотря на медицинское вмешательство | Длительные, повторяющиеся судороги, опасные для жизни |
| ***Психические расстройства***  |
| Тревожность | Нарушение, характеризующееся проявлением тревоги и страха, сопровождаемые возбужденным состоянием, беспокойством, тахикардией и одышкой, несвязанным явно определяемой причиной | Слабые симптомы; вмешательство не показано  | Умеренные симптомы; ограничивающие выполнение основных действий по самообслуживанию | Тяжелые симптомы; ограничивающие самоуход и выполнение действий по самообслуживанию; нет показаний к госпитализации | Последствия опасные для жизни; показания к госпитализации  |
| Психоз | Нарушение, характеризующееся изменением личности, нарушение психической деятельности и расстройство восприятия реальной ситуации  | Слабо выраженные симптомы психоза | Умеренные симптомы психоза (например, беспорядочная речь; нарушенное тестирование реальности) | Тяжелые симптомы психоза (например, параноидальная; чрезмерная дезорганизация); нет показаний к госпитализации | Последствия опасные для жизни, угрозы причинения вреда самому себе или другим; показания к госпитализации |
| Депрессия | Нарушение, характеризующееся меланхолическим настроением печали или несчастья | Слабо выраженные симптомы депрессии  | Умеренные симптомы депрессии; ограничивающие выполнение основных действий по самообслуживанию | Тяжелые симптомы депрессии; ограничивающие самоуход и выполнение действий по самообслуживанию; нет показаний к госпитализации  | Последствия опасные для жизни, угрозы причинения вреда самому себе или другим; показания к госпитализации |
| Суицидальное настроение | Нарушение, характеризующееся наличием настроения покончить с жизнью | Частые мысли о смерти, но без желания самоубийства | Суицидальное настроение без конкретного плана или намерения  | Конкретный план для совершения суицида без серьезных намерений умереть , при этом госпитализация может не требоваться | Конкретный план для совершения суицида с серьезными намерениями умереть , что требует госпитализации  |
| ***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы***  |
| Гинекомастия  | Нарушение, характеризующееся чрезмерным увеличением грудных желез у мужчин | Увеличение грудных желез бессимптомно  | Наличие симптомов (например, боль или психосоциальное воздействие) | Тяжелые симптомы; показания к выборочному оперативному вмешательству | Не относится |
| ***Кожные заболевания*** |
| Симптомы со стороны кожи и слизистых | Основная шкала кожных повреждений от признаков и симптомов (например, зуд) до кожных заболеваний опасных для жизни (например, синдром Стивенса-Джонсона) | Эритема; зуд | Дифузная, макуло-популезная сыпь, сухая десквамация | Пузырьковая сыпь или влажная десквамация или язвы | Эксфолиативный дерматит, поражение слизистой оболочки или эритема, мультиформный синдром Стивенса-Джонсона или подозрение на синдром или некроз, требующий хирургического вмешательства |
| Зуд | Нарушение, характеризующееся интенсивным ощущением зуда | Легкий зуд на месте введения инъекции  | Умеренный зуд конечности, в которую вводилась инъекция | Зуд по всему телу | Не относится |
| Гипо- или гипер- пигментация кожи | Нарушение, характеризующееся нарушением пигмента кожи или потемнение кожи по причине чрезмерной локализации меланина | Гипо- /гипер- пигментация или депигментация, охватывающая <10% площади поверхности тела; без физиологического влияния | Гипо- /гипер- пигментация или депигментация, охватывающая >10% ППТ; ассоциированное физиологическое влияние  | Не относится | Не относится |

# **7. Литература**

Для создания данного руководства были использованы следующие материалы:

* [*Companion handbook to the WHO 2011 guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2nd edition*](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf) (WHO/HTM/TB/2014.11). ВОЗ, Женева. 2015г.
* [*The use of bedaquiline in the treatment of MDR-TB: interim policy guidance*](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf?ua=1) (WHO/HTMTB/2013.6). ВОЗ, Женева. 2013г.
* [*The use of delamanid in the treatment of MDR-TB: interim policy guidance*](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf?ua=1&ua=1) (WHO/HTM/TB2014.23). ВОЗ, Женева. 2014г.
* [*Tuberculosis: practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliares. 2014 Edition*](http://refbooks.msf.org/msf_docs/en/tuberculosis/tuberculosis_en.pdf). Врачи без Границ и Партнеры во имя здоровья.
* [*PIH Guide to the Medical Management of MDR-TB, 2nd Edition*](https://drtbnetwork.org/pih-guide-medical-management-multidrug-resistant-tuberculosis-eBook). Партнеры во имя здоровья, Бостон, США. USAID TB CARE II. 2013г.
* WHO Treatment Guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update.
1. "Инъекционный препарат" определяется как инъекционный препарат второго ряда: канамицин, амикацин или капреомицин. [↑](#footnote-ref-1)
2. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, Leimane V, Andries K, Bakare N, De Marez T, Haxaire-Theeuwes M, Lounis N, Meyvisch P, De Paepe E, van Heeswijk RP, Dannemann B; TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med* 2014; 371: 723-32. [↑](#endnote-ref-1)
3. Guglielmetti L, Le Dû D, Jachym M, Henry B, Martin D, Caumes E, Veziris N, Métivier N, Robert J; MDR-TB Management Group of the French National Reference Center for Mycobacteria and the Physicians of the French MDR-TB Cohort. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis* 2015; 60(2): 188-94. [↑](#endnote-ref-2)
4. Refer to section 6. [↑](#footnote-ref-2)
5. Прекращение, восстановление состояния, которое наблюдалось до лечения; стабилизация, дальнейшего ухудшения или улучшения состояния не ожидается. [↑](#footnote-ref-3)
6. Шкала включает все термины, представленные в системе тяжести Отделения Микробиологии и Инфекционных Заболеваний (ОМИЗ) Национального Института Аллергии и Инфекционных Заболеваний (НИФИЗ) и избранные термины, представленные в Общих Критериях Терминологии Нежелательных Явлений (ОКТНЯ) Национального Института Рака (НИР) или другие шкалы. [↑](#footnote-ref-4)