

Министерство Здравоохранения Кыргызской Республики

2023 г

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО
ТУБЕРКУЛЕЗА**

Национальный Центр Фтизиатрии МЗ КР
0

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Общая информация	2
2. Основные определения	5
3. Краткая информация.....	7
4. Классификация случаев ЛУ ТБ.....	7
5. Диагностика	8
6. Лечение.....	9
- Лечение изониазид-устойчивого ТБ (Ну-ТБ) и ПЛУ ТБ.....	9
- Лечение РУ ТБ туберкулеза.....	10
- Индивидуальный (длительный) режим лечения.....	14
7. Результаты лечения.....	16
8. Приложение 1. Исследование участка определения устойчивости к хинолонам гена <i>gug A</i> и <i>gug B</i> тестом GenoType MTBDRsl.....	18
9. Список литературы.....	19

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез (drug-resistant tuberculosis), монорезистентный туберкулез (monodrug-resistant tuberculosis), полирезистентный туберкулез (polydrug-resistant tuberculosis), туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug-resistant tuberculosis), туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (extensively-drug-resistant tuberculosis), случаи лекарственно-устойчивого туберкулеза (DR-TB cases), диагностика (diagnosis), тест на лекарственную чувствительность (drug susceptibility test), лечение (treatment), химиотерапия (chemotherapy), противотуберкулезные препараты второго ряда (anti-tuberculosis drugs of the second line), нежелательные явления (adverse events), регистрация (notification).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП	Антибактериальные препараты
АРТ	Антиретровирусная терапия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГСВ	Группа семейных врачей
ИРЛ	Индивидуальный режим лечения
КРЛ	Краткосрочный режим лечения
ЛВН	Лечение под видеонаблюдением
ЛЖВ	Лица, живущие с ВИЧ
ЛНН	Лечение под непосредственным наблюдением
ЛУ-ТБ	Туберкулез с лекарственной устойчивостью
МБТ	Микобактерия туберкулеза
МЛУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
НРЛ	Национальная референс лаборатория
НЦФ	Национальный Центр Фтизиатрии
НЯ	Нежелательные явления
ПВР	Препараты второго ряда
ПЛУ-ТБ	Поли-лекарственная устойчивость
ППР	Препараты первого ряда
Пре-ШЛУ	Пре-широкая лекарственная устойчивость
ПТК	Противотуберкулезный кабинет
РУ-ТБ	Туберкулез с устойчивостью к рифампицину
СД	Сахарный диабет
СНЯ	Серьезные нежелательные явления
ТБ	Туберкулез
ТБ ВГЛУ	Туберкулез внутригрудных лимфоузлов
ТЛЧ	Тест на лекарственную чувствительность
фТЛЧ	Фенотипический тест на лекарственную чувствительность
ФАП	Фельдшерско-акушерский пункт
ФХ	Фторхинолоны
ЦНС	Центральная нервная система
ШЛУ-ТБ	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
Н _γ -ТБ	Туберкулез с устойчивостью к изониазиду
Н ^{hd}	Высокая доза изониазида
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration)

Клинический протокол по диагностике и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза принят Экспертным советом по оценке качества клинических руководств/протоколов и утверждён Приказом МЗ КР № 816 от 7 июля 2023 года.

Клиническая проблема

Туберкулез с лекарственной устойчивостью

Название документа

Клинический протокол по диагностике и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза

Целевые группы

Данный клинический протокол разработан для врачей ПМСП, практических врачей-фтизиатров, занимающихся выявлением и лечением лекарственно-устойчивого туберкулеза на всех уровнях медицинской помощи и/или проблемами, связанными с лекарственно-устойчивым туберкулезом, менеджеров здравоохранения.

Цель клинического протокола

Совершенствование подходов к ведению пациентов с ЛУ-ТБ на всех уровнях системы здравоохранения.

Дата создания

Создано в 2023 году. Проведение следующего пересмотра планируется по мере появления новых ключевых доказательств или в 2025 году.

Адрес для переписки с рабочей группой

Кыргызстан, г.Бишкек, ул. Ахунбаева, №90^А, Национальный центр фтизиатрии, tbkgprogram@gmail.com

Состав рабочей группы по пересмотру Клинического протокола

Кадыров А.С.	Д.м.н., профессор, директор Национального Центра Фтизиатрии
Калмамбетова Г.И.	К.м.н., зам.директора Национального Центра Фтизиатрии по международному сотрудничеству, заслуженный врач КР
Губанкова И.А.	Координатор по ЛУТБ, Национальный Центр Фтизиатрии
Жданова Е. В.	Заслуженный врач КР, заведующая отделением МЛУ-ТБ, Национальный Центр Фтизиатрии
Абдыллаева Г.М.	Главный врач, Национальный Центр Фтизиатрии
Кызалакова Ж.Ж.	Заместитель директора Чуйского ОЦБТ, координатор по ЛУ ТБ
Баялиева Т. К.	Главный врач ГПТБ г. Бишкек
Тешебаева А.К.	Заведующая детским отделением, Национальный Центр Фтизиатрии
Осмонбеков М.Д.	Клинический фармаколог НЦФ
Джумалиев Э.	Специалист проекта USAID Cure Tuberculosis
Алимова М.	Специалист проекта USAID Cure Tuberculosis
Сулайманова М.	Специалист проекта USAID Cure Tuberculosis

Рецензенты:

Душимбекова К.А. к.м.н. доцент кафедры фтизиопульмонологии КГМИПипК им. С.Б.Даниярова.

Идрисова Мария – советник НТП по лекарственно устойчивому туберкулёзу

Экспертная оценка:

Матоморова А.А. – зав. отдела доказательной медицины и медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР

Абдрахманова Э.Д. - врач-эксперт отдела доказательной медицины и медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР

Редакционная группа:

Губанкова И.А.	Координатор по ЛУ-ТБ Национального центра фтизиатрии
Жданова Е. В.	Заведующая отделением МЛУ-ТБ Национального центра фтизиатрии, заслуженный врач КР

ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Бактериологически-подтвержденный ТБ (подтвержденный диагноз ТБ): случай, при котором образец биологического материала имеет положительный результат, полученный любым лабораторным методом: молекулярно-генетического исследования, микроскопии мазка и/или культурального исследования, при наличии локального процесса.

Длительный режим лечения МЛУ / РУ-ТБ: схемы лечения длительностью не менее 18 месяцев, с включением лекарств на основе статуса лекарственной чувствительности и/или истории болезни пациента.

Изониазид-устойчивый туберкулез (Н_у-ТБ): туберкулез, вызываемый устойчивыми штаммами *Micobacterium Tuberculosis* к изониазиду и чувствительными к рифампицину.

Клинически-установленный ТБ: случай, не отвечающий критериям бактериологического подтверждения туберкулеза, установленный на основании данных клинко-рентгенологического исследования без лабораторного подтверждения, при этом принято решение о назначении полного курса лечения.

Краткосрочный режим лечения ЛУ-ТБ (за исключением ШЛУ-ТБ): стандартизированный курс лечения продолжительностью менее 12 месяцев.

Лекарственно-устойчивый туберкулез (ЛУ-ТБ): ТБ, вызванный бактериями *Mycobacterium Tuberculosis* (МБТ), в которых произошла генетическая мутация, в результате чего определенный противотуберкулезный препарат (или препараты) перестает быть эффективным против МБТ.

Лекарственная чувствительность: отсутствие устойчивости МБТ к каким либо противотуберкулезным препаратам.

МЛУ-ТБ: туберкулез, вызванный штаммами МБТ, устойчивыми, по крайней мере, к рифампицину и изониазиду

Новый случай: зарегистрированный случай туберкулеза у пациента, который никогда ранее не лечился от туберкулеза, или который принимал ПТП менее 1 месяца.

Нетяжелая форма туберкулеза у детей: туберкулез периферических лимфатических узлов; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов без обструкции дыхательных путей; неосложненный туберкулезный плевральный выпот (без эмпиемы или пневмоторакса); или заболевание, ограниченное одной долей легких без полостей распада и без милиарного рисунка (оценивается на рентгенограмме грудной клетки).

Распространённый процесс ТБ легких: наличие двустороннего поражения, полостей распада или обширного повреждения паренхимы на рентгенограмме грудной клетки.

Распространенный процесс ТБ легких у детей в возрасте до 15 лет: наличие полостей распада или двустороннее поражение на рентгенограмме грудной клетки.

Операционное исследование: использование методов операционного исследования с включением ограниченного числа лиц, с целью принятия программных решений для достижения конкретного результата.

Поли-лекарственная устойчивость (ПЛУ-ТБ): устойчивость МБТ к более, чем одному противотуберкулезному препарату первого ряда, кроме устойчивости к изониазиду (H) и рифампицину (R) одновременно.

Ранее леченные: пациенты, которые в прошлом получали лечение в течение 1 месяца или более ППР или ПВР.

Рецидив туберкулёзного процесса: пациент, который ранее получал лечение ТБ и по завершении последнего курса терапии был признан излеченным или завершившим лечение, но в настоящее время у него диагностирован повторный случай активного ТБ.

РУ-ТБ: туберкулез, вызываемый штаммами *M. tuberculosis*, устойчивыми к рифампицину. Эти штаммы могут быть чувствительными или устойчивыми к изониазиду, или к другим ПТП.

Серьезные нежелательные явления (СНЯ): нежелательные явления, которые приводят к смерти или опасным для жизни событиям, к госпитализации или продлению госпитализации, к стойкой или значительной инвалидности или к врожденным аномалиям, а также требуют отмену подозреваемого препарата.

Тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ): тестирование с использованием генотипических (молекулярных) методов для выявления мутаций, вызывающих устойчивость, или фенотипических методов для определения чувствительности к препаратам.

Тяжелая форма внелегочного туберкулеза: генерализованный ТБ процесс с наличием милиарного туберкулеза и/или туберкулезного менингита. У детей младше 15 лет: внелегочные формы заболеваний, кроме плеврита и лимфаденопатии (периферические

лимфоузлы или изолированные лимфоузлы средостения без компрессии) считаются тяжелыми.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ТУБЕРКУЛЕЗ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

ЛУ-ТБ возникает в результате неправильного или незавершенного лечения в случаях нерегулярного приема лекарственных препаратов или назначения неадекватного режима химиотерапии. Перебои в снабжении основными противотуберкулезными препаратами или их низкое качество также могут привести к перерывам в химиотерапии. Если курс лечения не был проведен полностью или если он был неэффективным, больной продолжает выделять микобактерии, которые могут обладать устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. Распространение ЛУ-ТБ представляет собой риск для здоровья людей во всем мире, и приводит к тяжелым последствиям для заболевших.

Эпидемиология

По данным глобального отчета ВОЗ, в 2021 г. в мире зарегистрировано 450 000 случаев РУ-ТБ, из которых только 1 из 3-х пациентов были взяты на лечение.

Кыргызстан остается в числе 30 стран с высоким бременем ЛУ-ТБ в мире и 18 приоритетных стран Европейского региона ВОЗ. Доля ЛУ-ТБ среди новых случаев составляет 29% и среди ранее леченых случаев туберкулеза - 68% (2018).

По данным НЦФ МЗ КР, удельный вес успешно пролеченных пациентов среди новых случаев туберкулеза, зарегистрированных в 2019 году, составил 81,2%. За период с 2015 по 2019 год смертность снизилась с 6,3 до 3,9 на 100 000 населения.

Процент успешного лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ в когорте 2016 года составил 53,2%. Реализация мероприятий по борьбе с туберкулезом осуществляется на основе Программы Правительства Кыргызской Республики по борьбе с туберкулезом «Туберкулез-5» на 2017-2021 годы. НТП реализует руководящие принципы ВОЗ в диагностике и лечении туберкулеза, программное применение новых противотуберкулезных препаратов и краткосрочных режимов лечения МЛУ-ТБ, что повысило эффективность лечения в когорте подтвержденных случаев МЛУ/ШЛУ-ТБ с 58,4% в 2017 году до 61,6% в 2018 г., в 2019 г. до 71,1%. Успех лечения МЛУ-ТБ пациентов, пролеченных краткосрочной схемой в когорте 2017 г. составил – 79,8%, в когорте 2018 года – 81,3% и в когорте 2019 г. – 83,3%.

КЛАССИФИКАЦИЯ СЛУЧАЕВ ЛУ-ТБ

Классификация случаев ЛУ-ТБ основана на истории предыдущего лечения и показана в таб 1.

Таблица 1. Классификация случаев

Случай		Определение
Новый случай		Пациент никогда ранее не лечился от ТБ или принимал противотуберкулезные препараты в течение менее 1 месяца
Рецидив		Пациент, который ранее получал лечение от ТБ и по завершении последнего курса терапии был оценен как излечен или завершивший лечение, но в настоящее время у него диагностирован повторный случай активного ТБ
Ранее леченные (исключая рецидивы)	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение после потери для наблюдения 	Пациент, который ранее лечился от туберкулеза и был оценен как «потерян для дальнейшего медицинского наблюдения» в конце последнего курса лечения
	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение после неэффективного курса лечения 	Пациент, получивший предыдущий курс лечения и с неэффективным результатом
	<ul style="list-style-type: none"> • Другие ранее леченные больные 	Пациент, лечившийся от ТБ ранее, но результат лечения по окончании последнего курса терапии неизвестен или не подтвержден документально
История предыдущего лечения неизвестна		Пациент не относится ни к одной из вышеперечисленных категорий

ДИАГНОСТИКА

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ТБ / ЛУ-ТБ

На уровне организаций первичной медицинской помощи, два образца биологического материала (один из собранных образцов обязательно – утренний) транспортируются в ТБ лабораторию для проведения молекулярного теста GeneXpert MTB/RIF (или, по доступности, Xpert MTB/RIF Ultra, и Xpert MTB/XDR) и проведения посева (Рис 1).

Образцы для исследования должны быть собраны **до начала лечения(!)**

Тесты **Xpert MTB/RIF** и **Xpert MTB/RIF Ultra**¹ используются как первоначальный тест для выявления ТБ и устойчивости к рифампицину, и выполняются на платформе GeneXpert с 6-цветной оптикой.

Тест **Xpert MTB/XDR**³ проводится при положительном результате теста Xpert MTB/RIF или Xpert MTB/RIF Ultra и используется для диагностики устойчивости к изониазиду, фторхинолонам, а также к другим препаратам второго ряда, и выполняются на платформе GeneXpert с 10-цветной оптикой.

LF-LAM² поможет по анализу собранного материала (мочи) диагностировать активный ТБ среди взрослых, подростков и детей, живущих с ВИЧ, которые имеют признаки туберкулеза (легочного, внелегочного или и того, и другого) и имеют количество клеток CD4 ≤ 100 клеток/мм или серьезно больны, независимо от количества клеток CD4.

У детей при отсутствии мокроты и в случае предполагаемого легочного туберкулеза, для исследования на *M. tuberculosis* необходимо собрать биоматериал - **стул** ребенка для проведения альтернативного теста **Stool Xpert тест**³. Дети склонны проглатывать мокроту, когда кашляют, и было доказано, что ДНК *M. tuberculosis* выживает в жесткой кислой среде ЖКТ.

Одновременно с молекулярным исследованием, проводится **посев** биоматериала на культуру.

При получении положительного результата исследования мокроты на Xpert, лабораторией проводится **микроскопия** мазка мокроты для оценки степени инфекционной опасности (массивности бактериовыделения).

Одновременно проводится **рентгенография** (если не была проведена на этапе клинического скрининга) с целью оценки признаков активного ТБ.

В случае отрицательного результата исследования мокроты на Xpert, на уровне ЦСМ проводится **посев мокроты на неспецифическую флору и ТЛЧ к АБП** широкого спектра действия.

В случае отрицательного результата Xpert или при положительном результате Xpert MTB(+) с сохраненной чувствительностью к рифампицину - проводится GenoType MTBDRplus (Хайн) тест к препаратам первого ряда для повторного определения *M. tuberculosis* и повторного

¹ Use of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra on GeneXpert 10-colour instruments, WHO POLICY STATEMENT

² Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV, 2019

³ Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents, WHO guideline, August 2021

определения чувствительности к рифампицину, а также определения чувствительности к **изониазиду** (если тест Xpert MTB/XDR не был проведен).

Одновременно, в случае отрицательного результата Xpert, необходимо получить результат посева на культуру.

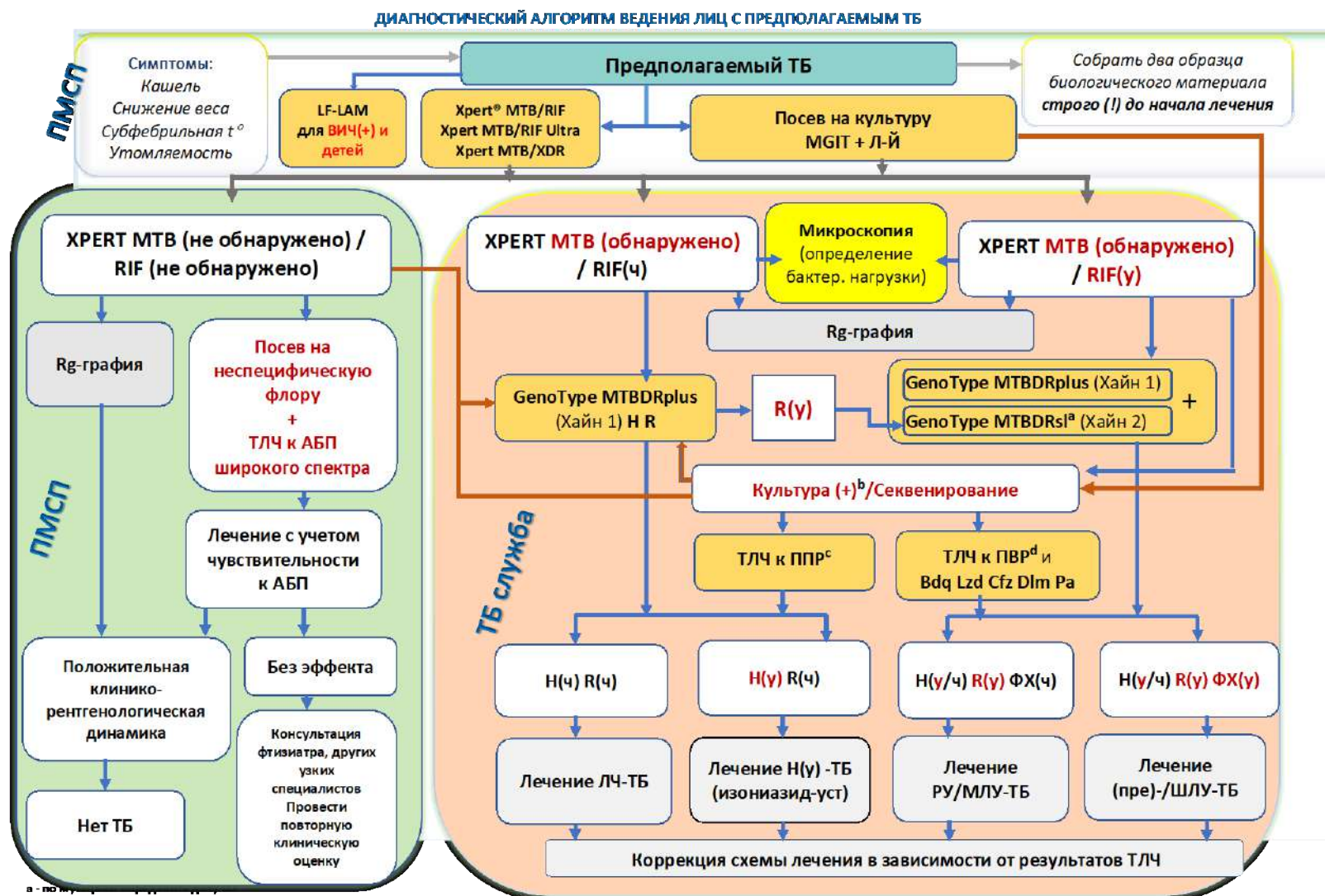
В случае подтверждения устойчивости к рифампицину (при наличии или отсутствии устойчивости к изониазиду) следует провести молекулярный тест (Хайн) к препаратам первого ряда GenoType MTBDR*plus* и к препаратам второго ряда GenoType MTBDR*sl*.

Образцы с положительным результатом посева подлежат дальнейшей идентификации, а культуры, относящиеся к комплексу микобактерий туберкулеза (*M. tuberculosis*) – направляются на **фенотипический ТЛЧ** (фТЛЧ), вне зависимости от результатов GenoType MTBDR*sl*:

- фТЛЧ к препаратам первого ряда (кроме H и R, если результаты уже известны);
- фТЛЧ к препаратам второго ряда (кроме ФХ, если результат уже известен);
- одновременно, проводится **ТЛЧ к бедаквилину, линезолиду, клофазимину, деламаниду, претоманиду и циклосерину.**

При получении результата устойчивости *M. tuberculosis* к рифампицину с использованием **Xpert MTB/RIF** или **Xpert MTB/RIF Ultra** и/или фТЛЧ – проводится таргетное секвенирование штаммов выросшей культуры (при наличии ресурсов).

Рис 1. Диагностический алгоритм ведения лиц с предполагаемым ТБ



a - по мутациям
 a - по мутациям определять дозу ФХ
 b - при отрицательном результате MTBDR plus, но культура положительная - повторить MTBDR plus
 c - кроме H и R, если проведено в предыдущих тестах
 d - кроме ФХ, если проведено в предыдущих тестах

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ПОВТОРНОМ ЭПИЗОДЕ ЛЕЧЕНИЯ после Потери для Наблюдения и Неэффективного Лечения

Алгоритм диагностики проводится **перед началом** повторного эпизода лечения, в случаях после потери пациента для медицинского наблюдения на 2 месяца и более, и после неэффективного лечения (Рис 2).

Если срок давности результатов предыдущих лабораторных исследований составляет более 30 дней и за этот период пациент получал ПТП –необходимо провести повторные лабораторные исследования, включая ТЛЧ.

Два образца материала для исследования должны быть собраны **перед началом лечения(!)**, один из которых должен быть утренним.

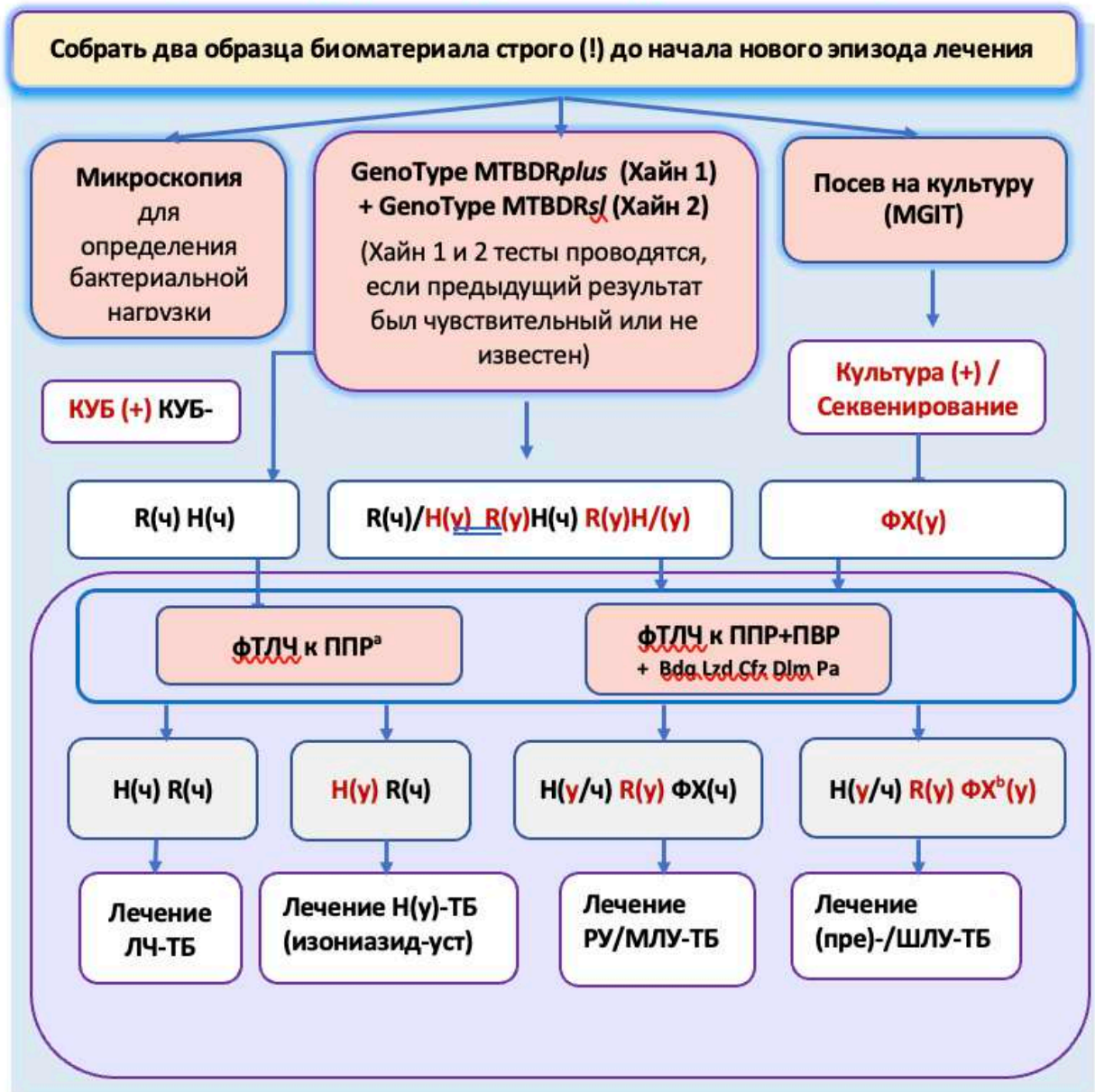
Нет необходимости повторять тесты на чувствительность к рифампицину после потери для наблюдения и после неэффективного лечения, поскольку полный курс предыдущего эпизода лечения не был успешно завершен и, следовательно, исходная устойчивость к рифампицину сохраняется.

Проводится GenoType MTBDR*plus* (Хайн) к препаратам первого ряда, и GenoType MTBDR*sl* (Хайн) к препаратам второго ряда в случае, **если результат предыдущего исследования не известен или чувствительность к ПТП была сохранена.**

Вне зависимости от результатов GenoType MTBDR*sl*, при получении положительного результата культуры проводится фТЛЧ к ППР (кроме препаратов H и R, если результат уже известен), и фТЛЧ к ПВР (кроме ФХ, если результат уже известен) и фТЛЧ к бедаквилину, линезолиду, клофазимину, деламаниду, претоманиду и циклосерину.

Рис 2. Алгоритм обследования при повторном эпизоде лечения (после потери для наблюдения и неэффективного лечения)

**АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ
ПРИ ПОВТОРНОМ ЭПИЗОДЕ ЛЕЧЕНИЯ
(после Потери для Наблюдения и Неэффективного Лечения)**



а - кроме H и R. Проводится для пациентов с ЛЧ-ТБ и Ну в предыдущем эпизоде
 б - по генным мутациям определить дозу ФХ
 с – микроскопия мазка

Лечение изониазид-устойчивого ТБ (Н_у-ТБ) и ПЛУ-ТБ

- Лечение Н_у-ТБ и ПЛУ-ТБ назначается при подтвержденной устойчивости к изониазиду и сохраненной чувствительности к рифампицину.
- Если не выявлена устойчивость к изониазиду, следует начать лечение ТБ препаратами первого ряда.
- Режим лечения для Н_у-ТБ должен содержать не менее 3-х эффективных ТБ препаратов.
- Препараты фторхинолонового ряда демонстрируют высокую бактерицидную активность против МБТ и назначаются в схеме на протяжении всего курса лечения Н_у-ТБ.
- Продление режима лечения с 6-ти до 9-ти месяцев возможно при исключении приобретенной дополнительной устойчивости к рифампицину, а также устойчивости к фторхинолонам и пиперазину.
- Не следует добавлять в схему один дополнительный препарат при клиническом ухудшении ТБ процесса или сохраненном положительном результате посева культуры и микроскопии мазка.

Таблица 2. Схемы лечения для пациентов с Н_у-ТБ и ПЛУ-ТБ⁴

Устойчивость МБТ	Схема ПТП	
	Ограниченный процесс	Распространенный процесс
Н	6 (H)REZ-Lfx	9 (H)REZ-Lfx
Н+Е	6 (H)RZ-Lfx	9 (H)REZ-Lfx
Н+Z	6 (H)RE-Lfx	9 (H)RE-Lfx
Z	6 HRE	9 HRE
Е	6 HRZ	9 HRZ
Н+Lfx	6 (H)REZ	9 (H)REZ
Н+Z+Lfx	Индивидуальный режим, включающий другие препараты на основе данных ТЛЧ, за исключением бедаквилина, претоманида и деламанида.	

⁴ Frequently asked questions on the WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis Version: 24 April 2018, p 6

Лечение РУ-ТБ туберкулеза

Существует несколько режимов РУ/МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ, которые можно использовать.

Ключевые факторы, определяющие **выбор режима лечения**, включают:

- профиль лекарственной устойчивости,
- предшествующее лечение противотуберкулезными препаратами и историю болезни,
- профиль лекарственной устойчивости у близких контактов,
- возраст пациента,
- локализацию внелегочного туберкулеза и
- степень распространенности легочного туберкулеза.

КРАТКОСРОЧНЫЕ РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Краткосрочные режимы для пациентов с МЛУ - ТБ:

- 6 ВPaLM (Bdq-Pa-Lzd-Mfx)
- 4-6 Bdq(6 м)-Lfx(Mfx)-Cfz-Z-E- Pto- Hhd (4 м) / 5-6 Lfx (Mfx)-Cfz-Z-E-Pto
- 4-6 Bdq(6 м)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh(4м)- Lzd(2 м) / 5 Lfx/Mfx Cfz-Z-E
- Модифицированный краткосрочный режим лечения ТБ (МКРЛ) – в рамках операционного исследования.

Схемы лечения для пациентов 6 лет и старше:

Lfx Bdq Lzd Cfz Cs

Lfx Bdq Lzd Cfz Dlm

Схема лечения для детей младше 6 лет:

Lfx Dlm Lzd Cfz

Краткосрочный режим для пациентов с пре-ШЛУ-ТБ (МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам):

- 6(9) ВPaL (Bdq-Pa-Lzd)

Критерии для взятия на лечение стандартными краткосрочными режимами

Пациенты с подтвержденным РУ/МЛУ/пре-ШЛУ -ТБ, у которых:

- Сохранена чувствительность ко всем препаратам (GenoType MTBDRsl), используемым в данном режиме (за исключением изониазида), пациент ранее не получал эти ПТП или получал не более 1 месяца
- Отсутствует контакт с больными, имеющими устойчивость к фторхинолонам
- Отсутствует устойчивость или подозрение на неэффективность лекарств, включенных в схему лечения
- Имеется подтвержденная чувствительность к препаратам, включенным в схему лечения
- Отсутствует распространенная (тяжелая) форма легочного и внелегочного туберкулеза
- Вне зависимости от ВИЧ статуса
- При беременности можно использовать 9-месячный режим с линезолидом (без протионамида)
- При использовании эффективной контрацепции у женщин детородного возраста
- Дети и взрослые из контакта, у которых отсутствует бактериологическое подтверждение ТБ или отсутствует профиль чувствительности к лекарственным средствам, но у которых имеется история контактов с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ пациентом и которым требуется лечение МЛУ/РУ-ТБ на основании клинико-рентгенологических признаков туберкулеза.

Критерии исключения с лечения стандартными краткосрочными режимами

Пациенты с подтвержденным РУ/МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ, у которых:

- Имеется непереносимость ключевых препаратов в схеме лечения или наличие аллергии к ним
- Подтверждена ШЛУ-ТБ форма или подозрение на резистентность к бедаквилину, линезолиду или претоманиду
- Предыдущие режимы, включающие препараты, которые входят в состав нового режима, завершились неудачей

- Уровень печеночных ферментов в три раза превышающими верхнюю границу нормы
- Уровень гемоглобина в сыворотке крови ниже 80 г/л
- Уровень нейтрофилов ниже $0,75 \times 10^9/\text{л}$
- Уровень тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$
- Исходный интервал QT по Фридерика (QTcF) 500 мс и выше
- Имеются явления полинейропатии 3-4 степени тяжести; и/или любой признак или подозрение на неврит зрительного нерва в начале лечения
- Наличие тяжелой формы легочного или внелегочного туберкулеза
- Беременность для режимов, включающих протоинамид и претоманид.

КОРОТКИЙ РЕЖИМ ВPaL / ВPaLM

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Режим ВPaLM должен быть первоначальным выбором для всех пациентов с диагнозом РУ/МЛУ-ТБ с соответствующими критериями для взятия на лечение.
- При отборе на лечение ВPaLM рассматриваются:
 - Пациенты с МЛУ/РУ-ТБ с сохраненной чувствительностью к Mfx,
 - Пациенты, ранее принимавшие бедаквилин, линезолид, претоманид или деламаид и фторхинолоны (Mfx) **менее чем 1 месяц.**
- При отборе на лечение ВPaL рассматриваются:
 - Пациенты с пре-ШЛУ-ТБ, т.е. МЛУ/РУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам,
 - Пациенты, ранее принимавшие бедаквилин, линезолид, претоманид или деламаид **менее чем 1 месяц.**

При возникновении нежелательных явлений следует определить «виновный» препарат и последующую тактику ведения пациентов проводить на основе таблицы 3.

Таблица 3. Тактика ведения пациентов при возникновении НЯ на режиме ВPaLM/ВPaL

Препарат	Нежелательное явление	Предпринятые меры	Действие
Бедаквилин	непереносимость	отмена препарата	перевод на ИР
Претоманид	непереносимость	отмена препарата	перевод на ИР
Линезолид	периферическая нейропатии 1 или 2 степени	1-9 неделя лечения	перевод на ИР
		<ul style="list-style-type: none"> • снижение дозы до 300 мг 	
		9-16 неделя лечения	продолжение лечения по ВPaL/ВPaL М

	или миелосупрессия	<ul style="list-style-type: none"> приостановка приема препарата на 1–2 нед перед снижением дозы снижение дозы до 300 мг 	
		17-26 неделя лечения <ul style="list-style-type: none"> снижение дозы до 300 мг возможна полная отмена препарата 	продолжение лечения по ВРaL/ВРaL М
	периферическая нейропатии 3 или 4 степени	полная отмена приема линезолида;	перевод на ИР
	неврит зрительного нерва, любой степени тяжести	полная отмена линезолида	перевод на ИР

КОРОТКИЙ ПОЛНОСТЬЮ ПЕРОРАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ

9-месячный пероральный режим включает:

бедаквилин (используется в течение 6 мес) в сочетании с левофлоксацином/моксифлоксацином, этионамидом, этамбутолом, изониазидом (высокая доза), пипразинамидом и клофазимином (в течение 4-х месяцев с возможностью продления до 6-ти месяцев, если у пациента остается положительный мазок мокроты в конце 4-го месяца); с последующим лечением левофлоксацином / моксифлоксацином, клофазимином, этамбутолом и пипразинамидом (в течение 5-ти месяцев). Этионамид можно заменить на 2 месяца лечения линезолидом (600 мг в сутки).

4-6 Bdq(6 м)-Lfx-Cfz-Z-E- Eto- Hhd (4 м) / 5-6 Lfx (Mfx)-Cfz-Z-E-Eto

4-6 Bdq(6 м)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh(4м)- Lzd(2 м) / 5 Lfx/Mfx Cfz-Z-E)

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ КРАТКОСРОЧНЫЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ ТБ (МКРЛ)

В 2022 года, в условиях операционного исследования, в Кыргызстане начато внедрение нового модифицированного короткого режима лечения РУ/МЛУ-ТБ, на основании рекомендаций ВОЗ.

Продолжительность лечения составляет 39 недель.

Схемы лечения для пациентов 6-ти лет и старше: 1) Lfx Bdq Lzd Cfz Cs; 2) Lfx Bdq Lzd Cfz Dlm

Схема лечения для детей младше 6-ти лет: Lfx Dlm Lzd Cfz

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ (ДЛИТЕЛЬНЫЙ) РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ ТБ (ИРЛ)

Принципы лечения

- Общая продолжительность лечения составляет 18–20 месяцев;
- После получения результата отрицательной культуры продолжительность лечения может составлять 15 - 17 месяцев, общей длительностью курса не менее 18 месяцев.
- Лечение проводится ежедневно.
- **Детям младше 15 лет** срок лечения в индивидуальном режиме можно сокращать до **9 месяцев**.

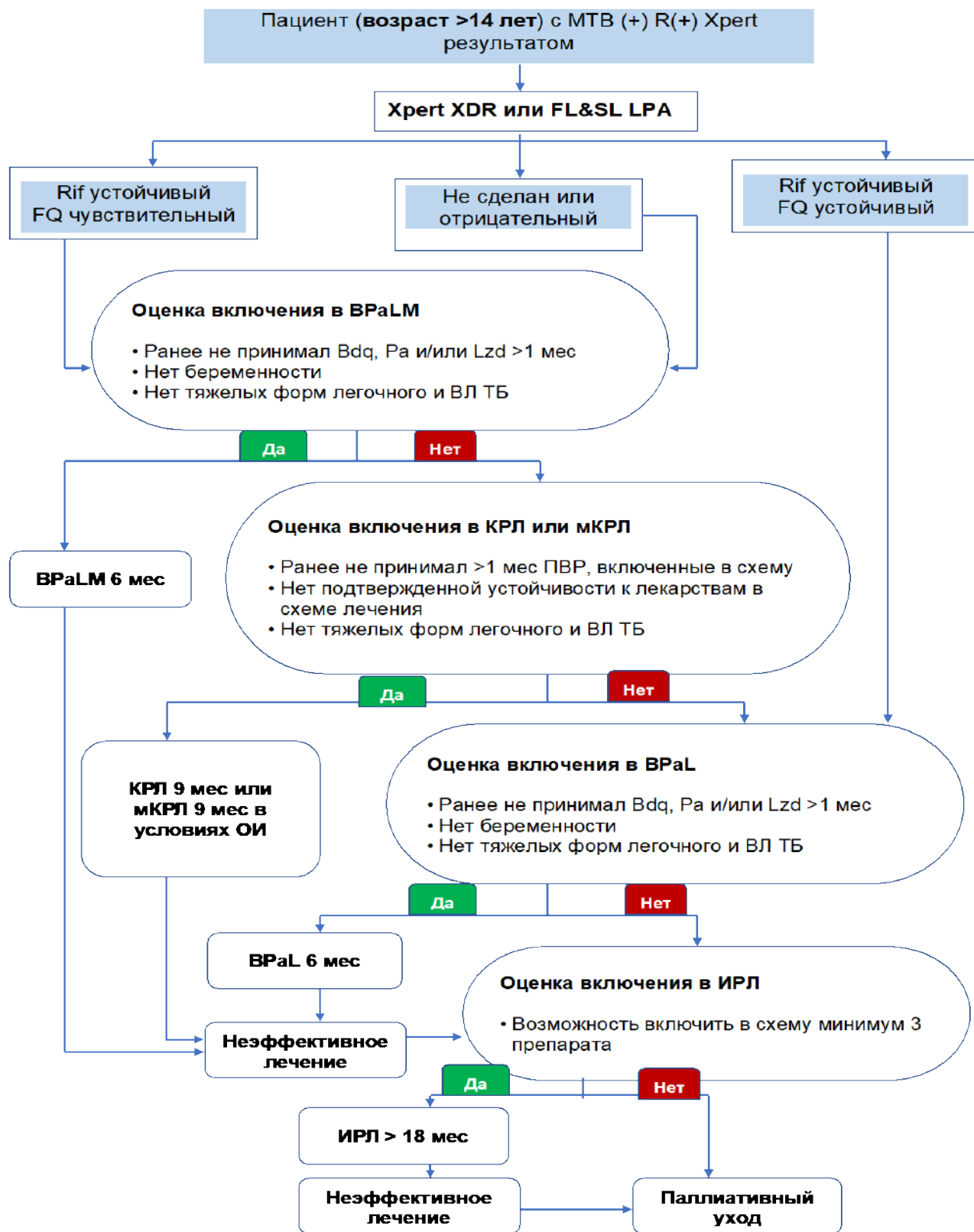
Дизайн более длительных схем (18–20 месяцев) основан на выборе лекарственных средств из групп А, В и С (Таблица 4), на основе профиля лекарственной чувствительности.

Таблица 4. Классификация препаратов

Группа	Препараты	Сокращения
Группа А: Включите в режим лечения все 3 препарата, за исключением случаев когда они не могут быть использованы	Левифлоксацин или Моксифлоксацин Бедаквилин Линезолид	Lfx Mfx Bdq Lzd
Группа В: Добавьте оба препарата за исключением случаев, когда они не могут быть использованы	Клофазимин Циклосерин	Cfz Cs
Группа С : Включите для формирования полного режима химиотерапии, в тех случаях, когда препараты из группы А и В не могут быть использованы	Этамбутол Деламанид Пиразинамид Имипенем-циластатин или Меропенем Амикацин или Стрептомицин Этионамид или Протионамид	E Dlm Z Ipm/Cln Mpm Am или St Eto / Pto PAS

Пара-аминосалициловая
кислота

Рис 3. Алгоритм назначения режимов ЛУ-ТБ



РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТБ

Окончательный результат лечения должен быть зарегистрирован в карте лечения пациента ТБ 01у и журнале ТБ 02у, согласно таблице 5.

Таблица 5. Определения результатов лечения ЛУ -ТБ

Результат*	Формулировка
Вылечен	<p>Курс терапии закончен при отсутствии свидетельств неэффективного лечения и имеется:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>3 и более отрицательных посева мокроты</i>, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для краткосрочных режимов лечения</u>, и - <i>5 и более отрицательных посева мокроты</i>, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для длительных режимов лечения</u>.
Лечение завершено	<p>Курс терапии закончен при отсутствии свидетельств неэффективного лечения, но нет доказательств, что имеется:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>3 и более отрицательных посева мокроты</i>, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для краткосрочных режимов лечения</u>, и - <i>5 и более отрицательных посева мокроты</i>, с промежутком в 30 дней к концу курса лечения (включая последний месяц) - <u>для длительных режимов лечения</u>.
Неэффективное лечение	<p>Пациент, режим лечения которого нужно было прекратить или полностью изменить на новый режим лечения.</p> <p>К причинам изменения относятся:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие клинического ответа и/или бактериологического ответа; • отсутствие конверсии культуры к концу 6-го месяца лечения (результаты от 4-го и 5-го месяцев лечения) и отсутствие конверсии мазка мокроты в конце 5-го и в конце 6-го мес); • реверсия после наступления конверсии; • нежелательная реакция на лекарство; • доказательства дополнительной устойчивости к лекарствам в режиме лечения.
Умер	<p>Пациент умер до начала лечения или в процессе химиотерапии, причина смерти может быть любой.</p>

Потерян для наблюдения	Пациент, который не начал лечение или прервал лечение на 2 месяца и более.
Успешное лечение	Сумма показателей «Излечен» и «Лечение завершено».
Дополнительное определение для оценки режимов лечения	
Устойчивый успех лечения	Пациент, оцененный через 6 месяцев (для лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза) и через 12 месяцев (только для лекарственно-устойчивого туберкулеза) после успешного завершения лечения и не имеет активного туберкулеза.

***При оценке результатов лечения необходимо учитывать результаты Rg-исследования**

Термины

Конверсия: 2 отрицательных результата исследований культуры, проведенных последовательно, с интервалом в 30 дней. Датой конверсии считается дата сбора мокроты от первого полученного отрицательного результата культуры.

Реверсия: после достижения конверсии получен положительный результат 2-х исследований культур, проведенных последовательно, с интервалом не менее 30 дней.

Приложение 1. Суточные пероральные дозировки противотуберкулезных препаратов для взрослых с учетом веса (для пациентов с весом ≥ 30 кг)

ПРЕПАРАТЫ	Суточная доза	30–35 кг	36–45 кг	46–55 кг	56–70 кг	>70 кг
Рифампицин	10 (8-12) мг/кг - 1 раз в день	300мг	450 мг	450 мг	600 мг	600 мг
Изониазид	5 (4-6) мг/кг - 1 раз в день	150 мг	200 мг	300 мг	300 мг	300 мг
Пиразинамид	20–30 мг/кг - 1 раз в день	800 мг	1000 мг	1200-1600* мг	1600 мг	2000 мг
Этамбутол	15–25 мг/кг - 1 раз в день	600 мг	800 мг	1000 мг	1200 мг	1600 мг
Левифлоксацин	750–1000 мг - 1 раз в день	750 мг	750 мг	1000 мг	1000 мг	1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг -1 раз в день	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг
Моксифлоксацин высокая доза	400-800 мг -1 раз в день	400 мг	400-600 мг	400-600 мг	800 мг	800 мг
Протионамид	500–750 мг/в день двумя отдельными дозами	500 мг	500 мг	750 мг	750 мг	1000 мг
Циклосерин	500–750 мг/в день двумя отдельными дозами	500 мг	500 мг	500-750 * мг	750 мг	750 мг
Парааминосалициловая кислота	8 гр/в день двумя отдельными дозами	8 гр	8 гр	8 гр	8 гр	8–12 гр
Бедаквилин	400 мг один раз в день в течение 2 недель, затем по 200 мг 3 раза в неделю					
Деламанид	100 мг два раза в день (общая ежедневная доза = 200 мг)					
Клофазимин	100 мг ежедневно					
Линезолид	600 мг один раз в день	600 мг	600 мг	600 мг	600 мг	600 мг
Высокая доза Изониазида	10 мг/кг в день, максим. сут доза 600 мг	300 мг	400 мг	500 мг	600мг	600 мг
Имипенем/Циластатин	1000 имипенем/1000 мг циластатина два раза в день					
Меропенем	1000 мг по три раза в день (альтернативная доза по 2000 мг два раза в день)					
Амоксициллин/клавулановая кислота	875 мг амоксициллин/125 мг клавулановая кислота 80 мг/кг в день двумя дозами	2000 мг	2000 мг	2000 мг	2000 мг	2000 мг

*Дозы рекомендованы ВОЗ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, Dec 2022 update
2. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, Dec 2022 update
3. Оперативное сообщение: ключевые изменения в лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью, май 2022
4. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза (2021) <https://www.euro.who.int/tuberculosis/publications>.
5. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents, WHO guideline, August 2021
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update
7. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://apps.who.int/iris>.
8. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020. Лицензия: ССВУ-NC-SA 3.0 IGO.
9. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions 17-19 November 2020
10. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019, <http://apps.who.int/iris>.
11. WHO TB country profile Kyrgyzstan: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/> Last accessed 22.04.2017.
12. Treatment guidelines for multidrug – and rifampicin - resistant tuberculosis, WHO. 2018 update
13. Определения и система отчетности по туберкулезу, WHO. 2013
14. Companion handbook to the WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, WHO. 2014
15. Guidelines for Clinical and Operation Management of Drug-Resistant Tuberculosis, IUATLD. 2013
16. Commercial products for preserving clinical specimens for the diagnosis of tuberculosis, 2017. WHO
17. Алгоритм для лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулёза лёгких и туберкулёза с лекарственной устойчивостью, применяя современные быстрые молекулярные методы, ВОЗ. 2017
18. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection, interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians, GLI. 2018
19. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. (WHO/HTM/TB/2017.05) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2017.
20. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PPJ, Chiang C-Y, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; 15:353.
21. Preliminary results from STREAM trial provide insight into shorter treatment for multidrug-resistant tuberculosis [Internet]. [cited 2017 Oct 17].
22. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-Khaled N, Abena Foe JL, Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 May;19(5):517–24.
23. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, recommendations for a public health approach - Second edition, 2016
24. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug-and extensively drug-resistant TB, WHO, 2014