МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ

Приложение 1 к приказу МЗ КР

**№ 799 от «14» июня 2021 г.**

**КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО**

**по лечению больных с МЛУ ТБ /ШЛУ ТБ в режиме BPaL: бедаквилин + претоманид + высокодозный линезолид**

**для всех уровней здравоохранения**

**Бишкек – 2021**

**Клиническое руководство по лечению больных с МЛУ ТБ /ШЛУ ТБ в режиме BPaL: бедаквилин + претоманид + высокодозный линезолид**

**Клиническая проблема**

МЛУ ТБ /ШЛУ ТБ

**Название документа**

Клиническое руководство по лечению больных с МЛУ ТБ /ШЛУ ТБ в режиме BPaL: бедаквилин + претоманид + высокодозный линезолид

**Этапы оказания помощи**

Первичный, вторичный и третичный уровни оказания медицинской помощи

**Цель создания Клинического руководства**

Лечение больных МЛУ ТБ / ШЛУ ТБ в режиме BPaL: бедаквилин + претоманид + высокодозным линезолидом сокращает продолжительность лечения до шести-девяти месяцев, значительно уменьшает количество таблеток, которые должен будет принимать пациент, а также помогает улучшить показатели успешного лечения ШЛУ-ТБ с катастрофически низкой точки 34% до 89-98%.

**Целевые группы**

Врачи фтизиатры; семейные врачи, врачи первичного уровня здравоохранения; организаторы здравоохранения; специалисты, контролирующие качество оказания медицинской помощи (ФОМС).

**Клиническое руководство применимо** к пациентам, для лечения легочных форм ШЛУ-ТБ или непереносимости препаратов применяемых при лечении МЛУ-ТБ, а также при не эффективности лечения этими схемами, в сочетании с Bdq (бедаквилин).

**Дата создания:** май 2021 г.

Данная версия клинического руководства разработана на основании новых обновленных данных по наилучшей клинической практике в режиме BPaL, в дальнейшем будет обновляться по мере появления новых доказательств.

**Адрес для переписки с рабочей группой**

Кыргызская Республика, г. Бишкек

|  |
| --- |
| г.Бишкек, ул. Ахунбаева 90а, 720020 e-mail: atyrkul7@gmail.com  председатель рабочей группы - заместитель директора НЦФ по науке, специалист по ЛУ ТБ, д.м.н., **Токтогонова А.А.** |
| e-mail: [ElmiraA1@yandex.ru](mailto:ElmiraA1@yandex.ru) зам. председателя рабочей группы - заведующая центра эпидемиологии и информатики НЦФ **Абдрахманова Э.Дж.** |
| [t.gulnusik@mail.ru](mailto:t.gulnusik@mail.ru) секретарь рабочей группы - заведующая кафедрой фтизиатрии КГМА им. Ахунбаева к.м.н. **Турдумамбетова Г.К.** |
| [bakyt.myrzaliev@kncvtbc.org](mailto:bakyt.myrzaliev@kncvtbc.org), международный эксперт по туберкулезу, представитель KNCV к.м.н. **Мырзалиев Б.Б.**; |
| [gulmira.kalmambetova@gmail.com](mailto:gulmira.kalmambetova@gmail.com) заведующая РРЛ НЦФ к.м.н. **Калмамбетова Г.И.** |
| [osmonm78@gmail.com](mailto:osmonm78@gmail.com" \t "_blank) клинический фармаколог НЦФ **Осмонбеков М.Д.** |
| [djumaliev.90@mail.ru](mailto:djumaliev.90@mail.ru" \t "_blank) ведущий специалист УОМПиЛП **Джумалиев E.** |
| [rptb\_k-b\_2007@mail.ru](mailto:rptb_k-b_2007@mail.ru) главный врач Республиканской противотуберкулезной больницы г. Кара-Балта **Карасартова З.Р.** |
| [rptb\_k-b\_2007@mail.ru](mailto:rptb_k-b_2007@mail.ru) заведующая ШЛУ отделением Республиканской противотуберкулезной больницы г. Кара-Балта **Асекова Г. А.** |
| [gcbt137@mail.ru](mailto:gcbt137@mail.ru) координатор по МЛУ ТБ г.Бишкек **Нурбаева Ч. Н.** |
| [chinarat@bk.ru](mailto:chinarat@bk.ru) Врач-эпидемиолог ДПЗиГСЭН МЗ КР **Мамбеталиева Ч.Т.** |
| [g.epidbishkek@mail.ru](mailto:g.epidbishkek@mail.ru) Зав. эпидемиологическим отделом ЦГСЭН г.Бишкек **Рыспекова Н.А.** |
| Заведующая кафедрой общей и клинической эпидемиологии КГМА им. Ахунбаева д.м.н. **Тойгонбаева В.С.** |

**Содержание**

|  |  |
| --- | --- |
| **Аббревиатура** | 4 |
| **Введение** | 5 |
| **Стратегия поиска** **международных клинических руководств по лечению больных МЛУ ТБ / ШЛУ ТБ в режиме BPaL** | 8 |
| **Цель и задачи исследования** | 10 |
| **Предпосылки** | 12 |
| **Ситуация по ЛУ-ТБ в Кыргызской Республике** | 12 |
| **Тип исследования** | 14 |
| **Отбор пациентов** | 14 |
| Критерии включения | 15 |
| Критерии исключения | 15 |
| Противопоказания | 15 |
| Особые ситуации (обстоятельства) | 16 |
| Информированное согласие | 17 |
| Места лечения и количество пациентов | 18 |
| **Лечение пациентов** | 18 |
| Дозировка препаратов | 18 |
| Продолжительность курса лечения | 19 |
| Стационарное и амбулаторное лечение | 20 |
| Процедура после пропуска лечения | 20 |
| Базовые исследования, проводимые во время курса лечения | 20 |
| Прекращение лечения вследствие развития нежелательный явлений на противотуберкулезные препараты или неудачи лечения | 21 |
| Наблюдение после окончания лечения | 22 |
| **Выявление и управление нежелательными явлениями противотуберкулезных препаратов** | 23 |
| Отчет по безопасности | 24 |
| Изменение или прекращение режима BPaL | 24 |
| **Оценка результатов** | 24 |
| **Управление данными и мониторинг проекта** | 25 |
| **Индивидуальная защита персонала** | 25 |
| **Приложения** | 26 |

# 

# Аббревиатура

**AЛТ** Аланин аминотрасфераза

**AСТ** Аспартат аминотрансфераза

**ВИЧ**  Вирус иммунодефицита человека

**ВОЗ**  Всемирная Организация здравоохранения

**ИМТ** Индекс массы тела

**ЛУ-ТБ** Лекарственно-устойчивый туберкулез

**ЛЧ-ТБ**  Лекарственно-чувствительный туберкулез

**МЛУ-ТБ** Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

**НКЛ** Непосредственно-контролируемое лечение

**НТП**  Национальная ТБ Программа

**НЯ** Нежелательное явление

**СНЯ** Серьезное нежелательное явление

**TБ**  Туберкулез

**ЦВК** Центральный врачебный консилиум

**ЦНС** Центральная нервная система

**ЦСЖ** Цереброспинальная (спинномозговая) жидкость

**ШЛУ-ТБ**  Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

**ЭКГ** Электрокардиограмма

**Bdq** Бедаквилин

**BPaL** Схема лечения, состоящая из бедаквилина+претоманида+линезолида

**Dlm** Деламанид

**FDA**  Агентство по пищевым продуктам и лекарствам

**HbA1c** Гемоглобин A1c

**HBV** Вирус гепатита B

**HCV** Вирус гепатита C

**Lzd** Линезолид

**Pa** Претоманид

# Введение

BPaL схема, спонсируемая TB Alliance, была апробирована для лечения ~~у~~ пациентов с ШЛУ-ТБ или больных с непереносимостью противотуберкулезных препаратов, включенных в режимы лечения МЛУ-ТБ / ШЛУ-ТБ или с неудачей МЛУ-ТБ лечения в исследовании Nix[[1]](#footnote-1), [[2]](#footnote-2) в 2017 году.

Одобренный как часть нового более короткого режима лечения, препарат **претоманид** может стать спасительным для больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) (15.08.2019, **FDA**)

**Претоманид** разработан некоммерческой организацией TB Alliance, которая наряду с благотворительным получает и государственное финансирование (в частности, от правительства Австралии, Германии, Великобритании и США).

В апреле 2019 года TB Alliance предоставила первую лицензию американской фармацевтической корпорации Mylan на производство, регистрацию и поставку претоманида.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (**FDA**) в августе 2019 года одобрило препарат Pretomanid. Лекарственное средство, разработанное TB Alliance, было рекомендовано регулятором к использованию у взрослых пациентов в составе пероральной комбинированной схемы с бедаквилином и линезолидом (BPaL).

Pretomanid представляет собой химическое соединение класса нитроимидазооксазинов (Международная Коалиция по готовности к лечению (ITPCru)). Его разработка стала ответом на поиск новых высокоэффективных средств подавления ТБ на фоне возрастающего числа случаев тяжелой резистентности инфекции. Pretomanid стал лишь третьим противотуберкулезным препаратом, одобренным FDA за последние 40 лет.

**Претоманид** – это третий лекарственный препарат против туберкулеза, разработанный в последние полвека и первый, в разработанной, в рамках готовой к использованию, схемы лечения. Одобрение его применения становится еще одним мощным оружием в борьбе с трудноизлечимыми лекарственно устойчивыми формами туберкулеза – туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью.

Трехкомпонентный режим, одобренный сегодня (**BPaL**: **бедаквилин + претоманид + высокодозный линезолид**), значительно сокращает продолжительность лечения – до шести-девяти месяцев, значительно сокращает количество таблеток, которые должен будет принимать пациент, а также помогает улучшить показатели успешного лечения ШЛУ-ТБ с катастрофически низкой точки 34%.

Хотя новый режим будет короче и легче переносим, наряду с оптимизмом в отношении BPaL, необходимость тщательного мониторинга побочных эффектов от высоких доз линезолида остается.

Лечение ШЛУ-ТБ было тяжелым с тех пор, как была обнаружена эта форма заболевания. Доступ к эффективным схемам лечения даст людям надежду на выздоровление, а программы помощи позволят снизить заражаемость этим смертельным заболеванием. Более щадящие и легко переносимые режимы лечения туберкулеза все еще необходимы.

Схема состоит из бедаквилина (Bdq), претоманида (Pa) и высокой дозы линезолида (Lzd), назначаемых в течение 6 месяцев. Операционное когортное исследование, которое было апробировано международной ассоциацией TB Alliance в исследовании Nix-TB[[3]](#footnote-3) для пациентов с ШЛУ-ТБ или с непереносимостью, либо с неудачей схемы лечения МЛУ-ТБ. Промежуточные результаты были представлены на 49-й Всемирной конференции Союза по заболеваниям легких в октябре 2018 год[[4]](#footnote-4). Из 75 пациентов, включенных в промежуточный анализ, 89% имели благоприятный исход. Окончательные результаты исследования были опубликованы в медицинском журнале «The New England Journal of Medicine» в марте 2020 года. Анализ результатов лечения 109 пациентов через 6 месяцев после окончания лечения показал, что у 11 пациентов (10%) был определен неблагоприятный результат лечения и 98 пациентов (90%; 95% доверительный интервал -ДИ, 83-95) имели благоприятный исход.

Основываясь на результатах этого исследования, в августе 2019 года FDA США и в марте 2020 года CHMP EMA, рекомендовали утверждение нового препарата **претоманид** для лечения легочных форм ШЛУ-ТБ или непереносимости препаратов применяемых при лечении МЛУ-ТБ, а также не эффективности лечения этими схемами, в сочетании с Bdq.

Последние данные об эффективности и безопасности использования медикамента содержат результаты наблюдений у 1168 человек, принимавших участие в 19 клинических испытаниях в 14 странах мира[[5]](#footnote-5), [[6]](#footnote-6).

Эти результаты предполагают, что B-Pa-L является жизнеспособным вариантом для пациентов с туберкулезом с высокоустойчивыми формами туберкулеза при условии адекватного управления безопасностью.

**Декларация конфликта интересов**

Никто из членов авторского коллектива не заявил о наличии коммерческой заинтересованности или другого конфликта интересов с фармацевтическими компаниями или другими организациями, производящими претоманид, бедаквилин и линезолид. Все члены группы подписали декларацию о конфликте интересов.

**Организационная помощь**

Джакубекова А.У. к.м.н., доцент, гл. специалист по лекарственной политике УОМПиЛП МЗ КР;

**Оценка клинического содержания клинического руководства**

1. внешний эксперт – Senior MDR TB Expert KNCV – Фрайзер Уорес [Fraser.Wares@kncvtbc.org](mailto:Fraser.Wares@kncvtbc.org);
2. региональный специалист по ЛУ ТБ KNCV – Манса Мбенга, [mansa.mbenga@kncvtbc.org](mailto:mansa.mbenga@kncvtbc.org);
3. клинический специалист компании Mylan Sanjay Hadigal [Sanjay.Hadigal@mylan.com](mailto:Sanjay.Hadigal@mylan.com);
4. клинический специалист компании Mylan Ravi Shankar [Ravi.Shankar@mylan.in](mailto:Ravi.Shankar@mylan.in);
5. Губанкова И.А. – республиканский координатор по МЛУ ТБ НЦФ;
6. Гунта Дравниеце, эксперт GLC WHO (Green Light Commute).

Рецензенты проводили независимую оценку разработанного руководства по клиническому содержанию рекомендаций согласно обновленным данным по ситуации с позиции BPaL наилучшей клинической практики, применяемой в других странах.

**Оценка методологического качества клинического руководства**

**Джакупбековна А.У.,** специалист по доказательной медицине, методолог ДМ, к.м.н.

Методологом была проведена оценка методологического качества клинического руководства по логическому изложению, отражению наилучшей клинической практики в рекомендациях и применимости в клинической практике на местах.

**СТРАТЕГИЯ ПОИСКА ИНФОРМАЦИИ**

**международных клинических руководств по лечению больных МЛУ ТБ / ШЛУ ТБ в режиме BPaL**

В связи с эпидемией МЛУ / ШЛУ ТБ и актуальностью проблемы на сегодняшний день в мире разработано и обновлено большое количество разнообразных клинических руководств, посвященных диагностике, лечению и ведению М/ШЛУ ТБ.

Было принято решение о разработке клинического руководства по лечению в режиме BPaL пациентов с МЛУ ТБ с неудачей лечения, при непереносимости ПТП, включающий также режим лечения и ШЛУ ТБ, путем адаптирования уже разработанных международных клинических руководств высокого методологического качества, основанных на принципах доказательной медицины для всех уровней здравоохранения Кыргызской Республики, а именно,

**ОПИСАНИЕ ПРОЦЕССА ПОИСКА И ОЦЕНКИ СУЩЕСТВУЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВ ПО ЛЕЧЕНИЮ В РЕЖИМЕ BPaL**

Поиск клинических руководств по лечению МЛУ / ШЛУ ТБ в режиме BPaL осуществлялся в международных доступных электронных базах, данных в сети Интернет (MedlinePubmedhttp://www.ncbi.nim.nih.gov/pubmed; Embase, в базе данных TheCochraneLibrary, Embase, в базе данных TheCochraneLibrary).

|  |  |
| --- | --- |
| **Найденные электронные базы данных по клиническим руководствам и практическим рекомендациям Страна и название ресурса** | **Интернет-адрес** |
| ***Международная ассоциация*** | |
| Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO) | www.who.int |
| A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis. | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799 |
| WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. | www.who.int |
| WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. | www.who.int |
| The Lancet Respiratory Medicine Commission: 2019 update: epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant and incurable tuberculosis. | Lancet Respir Med 2019; 7: 820–26. |
| Conradie F, Diacon A, Howell P, Everitt D, Crook A, Mendel C, et al. Sustained high rate of successful treatment outcomes: Interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid [Internet]. The 49th Union World Conference on Lung Health; 2018 Oct 25; The Hague. | https://www.dropbox.com/s/gu8l27grq38psul/Nix%20TB%20interim%20results%20-%2010-25-18.pdf?dl=0 |
| Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis. Francesca Conradie, Andreas H Diacon, et al on behalf of Nix-TB Trial Team. N Engl J Med. Author manuscript; | PMC 2020 Mar 5.N Engl J Med. 2020 Mar 5; 382(10): 893–902. |
| Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. Conor D Tweed, Rodney Dawson et al. | Lancet Respir Med. 2019 Dec;7(12):1048-1058. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30366-2. Epub 2019 Nov 12 |
| FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs. August 14, 2019 | https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-resistant-forms-tuberculosis-affects-lungs |
| Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary TB | New England Journal of Medicine. March 5, 2020. DOI: 10.1056/NEJMdo005694 |
|  |  |

**Критерии включения/исключения**

Рабочая группа 20 июня 2020 года провела четкие ограничения по вопросам, необходимых для разработки клинического руководства; в качестве опорных клинических руководств выбраны только обновленные за последние годы, с применением подходов доказательной медицины и посвященные ведению, диагностике и лечению в режиме BPaL пациентов с МЛУ ТБ с неудачей лечения, при непереносимости ПТП, а также пациентов с ШЛУ ТБ на всех уровнях здравоохранения.

Были установлены языковые ограничения, так как рабочая группа имела возможность изучать источники литературы только на английском и русском языках.

**Оценка найденных клинических рекомендаций и доказательств**

В результате проведённого поиска было найдено обновленных 6 клинических руководств по лечению в режиме BPaL пациентов МЛУ ТБ с неудачей лечения, при непереносимости ПТП, включающих режим лечения и ШЛУ ТБ, которые содержали необходимую информацию, соответствующую задаче рабочей группы (см. табл. Характеристика отобранных клинических руководств).

**Характеристика отобранных клинических рекомендаций по COVID-19**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Название руководства** | **Качество** | **Новизна** | **Применимость** |
| 1. | WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. | + | 2020 год | + |
| 2. | WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. | + | 2020 год | + |
| 3. | Rapid Communication: Molecular assays as initial tests for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance. WHO. | + | 2020 год | + |
| 4. | Rapid Communication:  Key changes to the treatment of drug-resistant  tuberculosis. WHO. | + | 2019 год | + |
| 5. | WHO Guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update | + | 2019 год | + |
| 6. | WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment | + | 2019 год | + |

Предпочтение для данной версии руководства основывались на вебсайте BMJ Best Practice, UpToDate, NICE, NIH. По черновому варианту были получены комментарии и замечания специалистов. Обновление данного руководства предполагается по мере появления новых данных.

Так как в этих клинических руководствах рабочей группой были получены необходимые рекомендации по лечению в режиме BPaL пациентов МЛУ ТБ с неудачей лечения, при непереносимости ПТП, включающих режим лечения и ШЛУ ТБ, то дополнительный поиск медицинских публикаций по результатам мета-анализов, систематических обзоров, РКИ и т.д. в международных базах не проводился.

**Шкала уровней доказательности и градации рекомендаций**

В связи с тем, что на сегодня не существует четких доказательств по диагностике, лечению и ведению COVID-19, основные клинические рекомендации представлены на основании рекомендаций выбранных международных руководств, которые при обсуждении были приняты за основу группой разработчиков национального руководства.

**ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ РУКОВОДСТВА**

**ЦЕЛЬ**: Повышение знаний, умений и навыков врачей/медицинских работников всех специальностей в оказании качественной квалифицированной медицинской помощи больным с МЛУ ТБ / ШЛУ ТБ на всех уровнях здравоохранения Кыргызской Республики (КР).

Задачи:

1. Внедрение в практику лечения больных МЛУ ТБ / ШЛУ ТБ в режиме BPaL на всех уровнях организаций здравоохранения КР.

2. Внедрение в практику научно-обоснованных принципов и подходов в лечении и ведении больных МЛУ ТБ / ШЛУ ТБ в режиме BPaL.

3. Снижение длительности лечения до 6-9 месяцев (вместо 18-20 месяцев) и количества принимаемых препаратов до 5-7 таблеток (вместо 15-20 таблеток);

4. Улучшение показателей излечения пациентов, которые были пролечены по схеме BPaL.

5. Снижение риска развития и прогрессирования осложнений, а также смертности у пациентов МЛУ ТБ / ШЛУ ТБ при лечении в режиме BPaL.

**Целевая группа руководства**

Клиническое руководство рекомендуется использовать для оказания квалифицированной медицинской помощи пациентам с МЛУ ТБ / ШЛУ ТБ при лечении в режиме BPaL.

Клиническое руководство разработано для медицинских работников всех уровней ОЗ КР, принимающих участие в ведении, диагностике, лечении пациентов с МЛУ ТБ / ШЛУ ТБ.

Ожидаемые результаты применения клинического руководства:

* Улучшение результатов лечения пациентов МЛУ ТБ / ШЛУ ТБ при лечении в режиме BPaL;
* Рациональное лечение пациентов МЛУ ТБ / ШЛУ ТБ в режиме BPaL будут способствовать сокращению осложнений и летальности, снижению материальных и иных затрат у больного и государства.

**2. Предпосылки**

В Кыргызской Республике пациенты с МЛУ-ТБ с 2005 года получали лечение в соответствии со стандартной схемой лечения МЛУ-ТБ, рекомендованной ВОЗ, которая включала интенсивную фазу лечения в течение 6-8 месяцев, с общей продолжительностью лечения 20-24 месяцев. С 2017 года начато программное внедрение краткосрочных и индивидуальных режимов лечения М/ШЛУ ТБ с включением новых и перепрофилированных препаратов (Bdq, Dlm, Cfz, Lzd). Для пациентов с РУ-TБ или МЛУ-ТБ, которые ранее не лечились препаратами второго ряда и у которых резистентность к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда была исключена или считалась крайне маловероятной, более короткий режим лечения МЛУ ТБ используется наряду с длительными режимами[[7]](#footnote-7).

Краткосрочный режим, рекомендованный ВОЗ, состоит из моксиофлоксацина, клофазимина, пиразинамида и этамбутола, в дополнение к амикацину, протионамиду и высоким дозам изониазида в интенсивной фазе. Продолжительность лечения интенсивной фазы составляет четыре месяца (максимально до пяти (4-6) месяцев до конверсии мазка мокроты), а продолжительность поддерживающей фазы составляет пять месяцев.

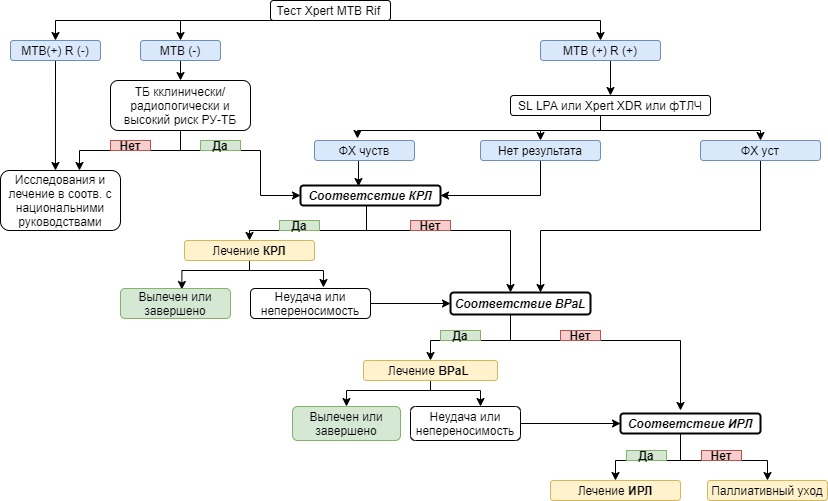


Рисунок 1. Каскад выбора режима лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, рекомендованные ВОЗ в 2020 г.

Кроме короткого режима лечения МЛУ-ТБ, рекомендованного ВОЗ, в настоящее время в клинических испытаниях оцениваются и другие более короткие схемы лечения для разных групп пациентов. Во многих из этих схем используются новые или перепрофилированные препараты, которые, как было показано, эффективны в клинических испытаниях. Эти схемы имеют общие желаемые характеристики, а именно более хорошая переносимость, пероральный режим и укороченная продолжительность лечения.

В Кыргызской Республике с 2021 года при краткосрочном режиме будет использоваться Bdq вместо инъекционного препарата, также в рамках операционного исследования начаты использование модифицированного краткосрочного режима лечения, включающий фторхинолон, бедаквилин, клофаземин, линезолид и циклосерин в течение 9-12 месяцев.

Пациентов, не отвечающих критериям набора по модифицированному режиму (FqBdqLzdCfzCs) будут назначены лечение по режиму BPaL (6-9 мес.) (рисунок 1). Если пациент не подходит по критериям включения на лечение/либо лечение завершено с исходов «неудача лечения» или «непереносимость» будет предложено использование долгосрочного индивидуального режима лечения (18-24 мес.).

Все вышеописанные краткосрочные режимы лечения предназначены только для РУ/МЛУ ТБ больных, а **пациентам с преШЛУ ТБ** будет использоваться **схема лечения** в режиме **BPaL**.

**3. Ситуация с ЛУ ТБ в Кыргызской Республике**

Кыргызстан остается в числе 30 стран с высоким бременем МЛУ-ТБ в мире и 18 приоритетных стран Европейского региона ВОЗ, где доля случаев МЛУ-ТБ составляет 29% среди новых случаев заболевания и 68% среди ранее леченых случаев туберкулеза (2020 год, Portfolio analysis).

По отчетным данным Национального центра фтизиатрии (НЦФ), в стране сокращается число новых случаев заболевания туберкулезом с 5 853 случаев в 2015 году до 5 096 в 2019 году. По данным НЦФ показатель заболеваемости в стране - 78,9 случаев заболевания на 100 000 населения, в то время как, по оценкам ВОЗ, заболеваемость составила 116 случаев на 100 000 населения. Доля бактериологически подтвержденных случаев туберкулеза легких среди новых случаев ПТБ увеличился с 59,4% в 2015 году до 66,4% в 2019 году. Успех лечения среди новых случаев туберкулеза составляет 79,9%. Смертность снизилась с 6,3 в 2015 году до 3,9 в 2019 году на 100 000 населения Кыргызстана (по данным НЦФ), ежегодно снижаясь на 8,7%.

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 практику, рекомендованную ВОЗ в диагностике и лечении туберкулеза, программное применение новых противотуберкулезных препаратов и краткосрочных схем лечения М/ШЛУ-ТБ, что повысило эффективность лечения М/ШЛУ-ТБ с 53,3% для МЛУ ТБ и 14,7% для ШЛУ (когорта 2016), до 55,9% и 58% соответственно (2017 когорта), (данные НЦФ).

Анализ результатов когорты лечения РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ краткосрочными и индивидуальными режимами (2017) показал высокие уровни «успеха лечения» в обоих режимах. При лечении первым режимом 87 (77,7%) пациентов из 112 и вторым режимом с Bdq/Dlm 61 (89,7%) пациентов из 68 были «излечены». При лечении данными двумя режимами были «потеряны для последующего наблюдения» 16,9% (КР) и 5,9% (ИР), «умерли» 0% и 5,9%, «неудача лечения» была установлена у 5,3% и 13,2% соответственно режимам.

С каждым годом охват больных, взятых на лечение краткосрочными (КР) и индивидуальными режимами (ИР) увеличивается. Так, в 2019 году из 1313 пациентов с М/ШЛУ-ТБ были взяты на лечение 60,7% из числа зарегистрированных пациентов - краткосрочными режимами 215 пациентов и индивидуальными - 582 пациентов (против 112 и 68 в 2017 гг.) (2019 год, данные НЦФ).

Значительные прогрессивные результаты получены в когорте больных ШЛУ-ТБ, т.е. по сравнению с данными 2016 года показатель успешности лечения в режиме с Bdq увеличился в 12 раз, составляя 74,7% (71 из 95 пациентов) против 15% в когортах без Bdq.

У 25,3% из этой когорты пациентов имелись неблагоприятные исходы лечения. При этом режиме потеряны для последующего наблюдения 9,5% ШЛУ ТБ пациентов, умерли - 6,3%, а неэффективное лечение было определено у 9,5%. Основная причина этих исходов связаны с длительностью лечения до 20 месяцев и большим количеством принимаемых противотуберкулезных препаратов (до 15-20 таблеток).

Особую озабоченность у Национальной программы вызывают обстоятельства по удельному весу среди ЛУ ТБ форм ТБ фторхинолоно-резистентных штаммов МБТ. По отчетным данным НЦФ за 2015-2020 гг. любая резистентность к группе препаратов фторхинолонового ряда (Fq) на территории Кыргызской Республики у больных легочным и внелегочным туберкулезом имела тенденцию к увеличению с 2,2% в 2015 году до 18,3% (587 случаев) в 2019 году (табл. 1). Если в 2017 году суммарно регистрировались 245 случаев фторхиноловых пре-ШЛУ и ШЛУ (106 и 139 соответственно случаям), то в 2019 году их стало 362 (203 и 159 случаев).

Таблица 1. Результаты тестирования лекарственной чувствительности к фторхинолонам (Fq) и инъекционным (Ing) препаратам больных легочным и внелегочным ТБ в 2015-2020 годы (по данным таблицы 3а и 3б учетной формы ТБ 06)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| годы | Любая устойчивость к Fq при РУ/МЛУ/ШЛУ | | | Любая Н Fq устойчивость | | | Любая другая устойчивость к Fq | | | Проведены ТЛЧ методами Л-Й, МЖИТ, Хайн-тест | Всего уст к Fq |
| всего | уст к Fq | уст к Fq Ing | любая уст  к  H Lfx | уст к  H Fq чувст  к Ing | уст к H Fq + Ing | Любая уст к  E Lfx | уст к Fq чувст  к Ing | уст к  Fq Ing |
| 2015 | 235 | 11 | 44 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2506 | 55 |
|  | % | 4,7 | 18,7 |  |  |  |  |  |  |  | 2,2 |
| 2016 | 473 | 43 | 73 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2892 | 116 |
|  | % | 10,3 | 17,7 |  |  |  |  |  |  |  | 4,0 |
| 2017 | 765 | 106 | 139 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2947 | 233 |
|  | % | 14,1 | 19,3 |  |  |  |  |  |  |  | 7,9 |
| 2018 | 1012 | 118 | 115 | 7 | 8 | 4 | 0 | 0 | 0 | 3101 | 264 |
|  | % | 11,2 | 11,3 |  |  |  |  |  |  |  | 8,5 |
| 2019 | 1083 | 203 | 159 | 55 | 48 | 38 | 33 | 31 | 29 | 3232 | 587 |
|  | % | 18,7 | 14,7 |  |  |  |  |  |  |  | 18,2 |
| 2020 | 304 | 57 | 44 | 12 | 9 | 10 | 11 | 10 | 9 | 884 | 162 |
|  | % | 18,7 | 14,5 |  |  |  |  |  |  |  | 18,3 |

По данным НЦФ (2019 г.) из 1246 случаев с М/ШЛУ-ТБ у 136 (10,9%) пациентов была выявлена резистентность МБТ к Bdq, Dlm, Lzd, Cfz, среди которых 34 случаев к Bdq (25,0%), 40 случаев – к Dlm (29,4%), 29 – к Lzd (21,3%) и 33 – к Cfz (24,3%).

Отчетные данные 2020 года показывают, что из 298 случаев с М/ШЛУ-ТБ ТЛЧ к новым и перепрофилированным противотуберкулезным препаратам была проведена у 124 (41,6%). Результаты данных исследований таковы: сохранена чувствительность у 59 (47,6%) пациентов ТБ, выявлена резистентность МБТ к Bdq – у 21 (16,9%), к Dlm – у 33 (26,6%), к Lzd - у 10 (8,1%) и к Cfz – у 12 (9,7%).

При лечении в режиме BPaL в связи со снижением длительности лечения до 6-9 месяцев и количества таблеток до 5-7 ожидается повышение количества излеченных лиц (уровня благоприятных исходов лечения) и снижения летальности от ТБ.

**4. Отбор пациентов**

* Пациенты с подтвержденной устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам или те пациенты, которые не способны начать или продолжить более короткий курс лечения из-за документированной непереносимости противотуберкулезных препаратов или противопоказаний.
* Все пациенты будут протестированы на устойчивость МБТ к препаратам второго ряда.
* Культура, собранная до начала лечения BPaL, будет обследована фенотипическим методом ТЛЧ для определения резистентности к Bdq и Lzd, и, если чувствительность сохранена, для сравнения мутаций, связанных с генотипом и резистентностью, в случае возможного рецидива.

**4.1. Критерии включения**

Пациент будет иметь право на лечение по схеме лечения BPaL, если он / она:

1. Желает и может дать информированное согласие на участие в исследовательском проекте и последующее наблюдение (подписанное или засвидетельствованное согласие, если пациент неграмотен; подписанное или засвидетельствованное согласие родителя или близкого родственника);

2. Диагностирован ТБ при любом из следующих обстоятельств:

а. Имеет бактериологический диагноз с лабораторно подтвержденной устойчивостью МБТ, по меньшей мере, к рифампицину и фторхинолонам, чувствительностью Bdq и Lzd;

в. Имеет убедительные клинические и рентгенологические данные об активном туберкулезе, но не имеет результатов тестов лекарственной чувствительности и является близким контактом домашнего пациента с туберкулезом с лабораторно - подтвержденной устойчивостью, по крайней мере, к рифампицину и фторхинолонам, чувствительностью Bdq и Lzd; или

с. Проходил лечение от МЛУ-ТБ с использованием стандартной или модифицированной более короткой схемой лечения и документально подтверждено отсутствие ответа на лечение; или

д. Лечился от МЛУ-ТБ с использованием стандартной или модифицированной более короткой схемой лечения и не может продолжать лечение из-за документально подтвержденной непереносимости противотуберкулезных препаратов; и

3. На момент включения исполнилось 18 лет; и

4. Готов придерживаться графика последующего наблюдения и процедур исследования.

**4.2 Критерии исключения**

**из лечения** **по схеме BPaL**, если он/она:

1. Имеет известную сильную аллергию (или лекарственную непереносимость) на любой компонент BPaL; или
2. Имеет результат ТЛЧ показывающий устойчивость к любому из препаратов, входящих в режим лечения; или
3. Ранее получал любой из препаратов, входящих в схему лечения в течение более одного месяца; или
4. Имеет внелегочные формы туберкулеза, такие как туберкулез центральной нервной системы (ЦНС) и костно-суставной системы, которые предполагают более длительное лечение ТБ.
5. Беременность и кормление грудью.

## Противопоказания

Нет абсолютных противопоказаний к применению какого-либо препарата при лечении МЛУ - и ШЛУ-ТБ, заболевания, которые представляют серьезную угрозу жизни, или ухудшение состояния пациента при недостаточном лечении. Тем не менее, существуют относительные противопоказания для режима BPaL. Некоторые из них, наиболее актуальные, перечислены в таблице 2. Если врач считает, что потенциальные выгоды перевешивают потенциальный риск (также с учетом альтернативных вариантов лечения), лечение может продолжаться с осторожностью. В таких ситуациях необходимо получить консультации от членов врачебного консилиума (ВК).

Taблица 2. Отдельные, относительные противопоказания к применению схемы лечения BPaL у пациентов с ЛУ-ТБ

|  |  |
| --- | --- |
| **Относительные противопоказания** | **Примечания** |
| Одновременное использование лекарств, которые имеют известные взаимодействия или токсические эффекты с компонентами BPaL | Индукторы ферментов CYP450:  • Эфавиренц  • противоэпилептические препараты  Ингибиторы ферментов CYP450:  Ритонавир-boosted PIs (под контролем)  Флуконазол / итраконазол  Кларитромицин / эритромицин  Препараты, которые продлевают интервал QT (см. Список в клиническом руководстве по менеджменту ЛУ ТБ Кыргызской Республики, 2020 г.)  Препараты, повышающие уровень серотонина (см. Список в клиническом руководстве по менеджменту ЛУ ТБ Кыргызской Республики, 2020 г.) |
| Высокий риск сердечной аритмии | Базовый QTcF> 500 мс  В анамнезе синкопальные эпизоды (обморочные состояния), желудочковые аритмии, сердечная недостаточность или тяжелое заболевание коронарной артерии  Семейная история синдрома удлиненного интервала QT |
| Тяжелая анемия | Уровень гемоглобина <8,0 г / л  Количество тромбоцитов <75 000 / мм3  Абсолютное количество нейтрофилов <1000 / мм3 |
| Свидетельства печеночной недостаточности | AST / ALT> 3,0 х ULN  Общий билирубин> 2,0 х ULN  Альбумин <32 г / л |
| Значительная почечная недостаточность | Креатинин сыворотки> 3,0 х ULN  Никакая корректировка дозы не требуется для любого из компонентов препарата BPaL, за исключением перерыва, связанного с нежелательными явлениями, для BDQ или Pa. Снижение дозы, перерыв или отмена Lzd допустимы (см. секцию 6.1.). Первичные метаболиты Lzd накапливаются при почечной недостаточности. Из-за ограниченного опыта следует соблюдать осторожность у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. |

**4.4 Особые случаи**

Использование схемы BPaL у детей, беременных женщин, пациентов с внелегочным туберкулезом и людей, живущих с ВИЧ, может рассматриваться в соответствии с этим клиническим руководством путем сопоставления преимуществ с рисками и с рекомендацией ВК. Информация об этих случаях приводится в таблице 3.

Таблица 3. Замечания по использованию схемы BPaL в особых обстоятельствах

|  |  |
| --- | --- |
| **Случаи** | **Примечания** |
| Дети | Bdq рекомендуется для использования у пациентов в возрасте от 6 лет и старше, а Lzd рекомендуется для всех возрастов. Деламанид (Dlm) рекомендуется в возрасте 3 лет и старше.  Дети могут быть включены в лечение по схеме BPaL. Решение о том, включать ли детей младшего возраста, должно приниматься после тщательного изучения научной литературы, связанной с компонентами BPaL.  Подростки с 15 лет могут быть включены в лечение режимом BPaL после тщательного обсуждения, по решению центрального консилиума врачей (ЦВК). |
| Беременные женщины | Bdq - класс безопасности FDA B  Ра - не назначен класс безопасности (как и Dlm)  Lzd - класс безопасности FDA C  *При рассмотрении вопроса о включении беременных женщин в схему лечения BPaL следует соблюдать особую осторожность.* Имеются ограниченные данные о безопасности препаратов-компонентов BPaL во время беременности, но имеются ограниченные данные о безопасности многих традиционных лекарств используемых при МЛУ-ТБ. Если беременные женщины включены, желательно избегать назначения лекарств в первом триместре. |
| Внелегочный туберкулез | Менингит  • Имеется ограниченный опыт использования схемы BPaL.  • Инфекции ЦНС обычно предполагают более длительный курс лечения, чем легочный ТБ  • *Режим BPaL не следует использовать для лечения туберкулеза ЦНС.*  Остеомиелит  • Имеется ограниченный опыт использования схемы BPaL.  • Эти инфекции часто требуют увеличения продолжительности лечения, и в этом случае не следует использовать BPaL.  Пациенты с другими, менее тяжелыми формами внелегочного ТБ могут быть включены в режим лечения BPaL, по решению центрального консилиума. Следует учитывать проникновение в ткани препаратов, входящих в состав BPaL, запланированную продолжительность лечения и любые запланированные стратегии мониторинга ответа на лечение в отсутствие анализа мокроты. |
| ВИЧ-инфекция | Люди, живущие с ВИЧ, могут быть включены в курс лечения по схеме BPaL. В исследовании Nix-TB 50% участников были ВИЧ-положительными, и результаты лечения были схожими между группами.  Между двумя антиретровирусными препаратами и бедаквилином существует два важных лекарственных взаимодействия:  • Эфавиренц: вызывает метаболизм Bdq, снижая уровень лекарств  • Ритонавир: ингибирует метаболизм Bdq, повышая уровень лекарств  Схемы антиретровирусной терапии должны быть изменены, чтобы избежать приема этих лекарств, прежде чем включать ВИЧ-положительного пациента в схему лечения BPaL. |

**4.5. Информированное согласие**

Пациентам, которые имеют право на включение в лечение, будет предоставлена информация о МЛУ-ТБ и режиме BPaL. Пациентам будет предоставлена информация на понятном им языке. Пациенты должны иметь возможность обсудить «Информационный лист пациента» с медицинским работником. Пациенты будут уверены, что их решение о лечении не повлияет на качество получаемой ими помощи. Как только пациент согласится на лечение в режиме BPaL, ему будет предложено подписать форму соглашения.

Все пациенты, которые не имеют права на участие в этом режиме или отказываются от лечения, будут проходить курс лечения МЛУ-ТБ в соответствии с национальными рекомендациями.

**4.6. Места осуществления лечения пациентов в режиме BPaL**

Лечение больных на новом режиме будет осуществляться в стационарных условиях на базе республиканской противотуберкулёзной больницы в г.Кара-Балта, где имеется достаточно хорошая материально-техническая база для клинического ведения случаев, мониторинга нежелательных явлений, а также квалифицированный персонал лабораторной и клинической базы.

**5. Лечение больных**

**5.1. Дозирование**

Рекомендуемая дозировка препаратов в режиме BPaL для взрослых и подростков описана в таблице 4 и 5 соответственно.

Таблица 4. Дозирование препаратов для взрослых (18 лет и старше) основанное на лечении не менее 26 недель

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препараты** | **Дозировка** | **Общее количество таблеток** |
| Бедаквилин (100 мг) | 400 мг в день в течение 2 недель, затем 200 мг 3 раза в неделю | 200 |
| Претоманид (200 мг) | 200 мг в день | 182 |
| Линезолид (600 мг) | 1200 мг в день (корректировка возможна) | 264 до максимума 364  (на основе исследования Nix) |

Дозу линезолида обычно снижают до 600 мг в день у пациентов при развитии у них периферической нейропатией или миелосупрессией[[8]](#footnote-8).

Таблица 5. Дозирование препаратов для детей (возраст 6-14) и взрослые <30 кг

|  |  |
| --- | --- |
| **Препараты** | **Дозировка** |
| Бедаквилин (100 мг) | 200 мг в день в течение 2 недель, затем 100 мг 3 раза в неделю |
| Претоманид (200 мг) | Дозировка для детей еще не определена |
| Линезолид (600 мг) | 15 мг/кг 1 раз в день при весе <16 кг, 10–12 мг/кг 1 раз в день при весе >15 кг |

**5.2. Продолжительность**

Режим BPaL назначается на срок 6-9 месяцев:

* Стандартная продолжительность лечения составляет 6 месяцев.
* Если культура мокроты, взятая после 4 месяцев лечения, положительна, пациенты могут получить дополнительные 3 месяца лечения (всего 9 месяцев).
* Минимальная продолжительность Lzd составляет 4 месяца. Дозировка 1200 мг может быть уменьшена до 600, если наблюдаются нежелательные явления.
* Если Lzd окончательно прекращается до 4 месяцев, пациенту будет предложен новый индивидуальный режим, включающий дополнительные лекарственные препараты, а результат лечения будет отмечен как «неудача лечения» из-за неблагоприятных явлений и пациент будет исключен с режима BPaL.

**5.3. Стационарное и амбулаторное лечение**

Амбулаторное лечение будет проводиться по месту жительства пациента под наблюдением участкового фтизиатра и кейс-менеджера.

Независимо от способа лечения ко всем взятым на лечение больным будут прикреплены специалисты/ответственные лица по управлению случаев и по поддержке лечения.

Пациенты будут госпитализированы для лечения М/ШЛУ-ТБ, чтобы гарантировать, что пациенты хорошо проинформированы, проведены базовые тесты и что они могут переносить режим.

Необходимость стационарного лечения также учитывается, когда во время лечения возникают нежелательные явления.

Лечение под непосредственным наблюдением (НКЛ) должно проводиться на протяжении всего курса лечения. Амбулаторные услуги НКЛ могут быть предоставлены в медицинской организации, которую пациенты ежедневно посещают для приема ПТП. Либо «на уровне сообщества», в котором обученный медицинский персонал по лечению ежедневно посещает пациентов (или наоборот) или сопровождает пациента для визита к врачу с целью контроля лечения и поддерживания связи с медицинским персоналом. Возможно предоставление вспомогательных средств, для покрытия расходов на поездки в течение всего курса лечения.

В случае НКЛ на основе сообщества, будет определен обученный медицинский персонал, который не имеет прямого отношения к пациенту. Помощник имеет следующие обязанности:

* Ежедневно строго выполнять НКЛ.
* Обеспечить посещение пациентом всех запланированных контрольных визитов и обследований.
* Проводить мониторинг нежелательных явлений (НЯ) и своевременно их устранять путем информирования клинического персонала.
* Ежедневно пополнять дубликат медицинской карты больного ЛУ ТБ (ТБ 01У).
* Инициировать контакт с пациентом, если пациент не приходит на лечение в соответствии с графиком.

**5.4. Процедура после перерывов лечения**

Любые пропущенные дни будут восполняться путем увеличения длительности режима на количество пропущенных дней, но не превышающих 10% от запланированной продолжительности курса лечения. Прерывание лечения в течение 35 дней подряд или более, будет классифицироваться как «потерян для последующего наблюдения». В таком случае, пациент не будет иметь права на дальнейшее лечение по режиму BPaL. Врачебный консилиум должен будет принять решение о смене режима на индивидуальный с учетом клинического состояния. Пропущенные дозы должны быть использованы до завершения 26 недель, причины пропуска в лечении должны быть выявлены и устранены на ранней стадии и отмечены в файле пациента для анализа факторов, связанных с (отсутствием) успеха лечения.

**5.5. Обследования в начале и во время лечения**

Пациенты должны пройти соответствующую оценку в начале, во время и после лечения. Это клиническая оценка, бактериологическое и лабораторное тестирование (таблица 6). Исходное посещение относится к началу лечения по режиму лечения BPaL. пациентам применяется график мониторинга лечения по режиму BPaL.

***Дополнительные замечания:***

* Лабораторный мониторинг и ЭКГ должны продолжаться с месячными интервалами в течение всего периода 6 - 9 месяцев лечения.
* Более частое наблюдение может быть целесообразным в определенных ситуациях, включая лечение пожилых людей, пациентов, инфицированных ВИЧ, страдающих гепатитом В или С, сахарным диабетом или с умеренной, или тяжелой печеночной или почечной недостаточностью.
* В случае нарушений со стороны электролитов и ЭКГ следует проводить более частый контроль (см. Клинические рекомендации).

Таблица 6. График проведения базовых, контрольных и после завершения лечения исследований

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Базовые данные** | **2 недели** | **Каждый месяц** | **Конец лечения** | **Через 6 и 12 месяцев после лечения** |
| *Клиническая оценка* | | | | | |
| Клинический осмотр\* | X | X | X | X | X |
| Психосоциальная оценка\*\* | X | X | X | X | X |
| Вес /Индекс массы тела | X | X | X | X | X |
| Оценка общего состояния | X |  |  |  |  |
| Быстрый скрининг на периферическую нейропатию | X |  |  |  |  |
| Нарушение зрения (при выявлении консультация офтальмолога для определения остроты зрения и цветоощущения) | X | X | X | X |  |
| Оценка и контроль НЯ | X | X | X | X | X |
| Общее заключение |  |  |  | X | X |
| *Бактериологическая оценка* | | | | | |
| Микроскопия мокроты | X |  | X | X | X |
| Посев на питательные среды (культура) | X |  | X | X | X |
| Тест на лекарственную чувствительность\*\*\* | X |  | Если мокрота или культура положительны | | |
| Другие образцы (мокрота/культура/ТЛЧ) | X |  | Если не задокументирован ответ на лечение | | |
| *Лабораторная оценка* | | | | | |
| Рентген грудной клетки | X |  |  | X | X |
| ЭКГ | X | X | X | X |  |
| Общий анализ крови | X | X | X | X |  |
| Печеночные пробы (АСАТ, АЛАТ, билирубин) | X | X | X | X |  |
| Электролиты сыворотки крови | X |  |  |  |  |
| Креатинин мочи | X |  |  |  |  |
| Тест на беременность | X |  |  |  |  |
| ВИЧ /Гепатит В /Гепатит С | X |  |  |  |  |
| Уровень глюкозы крови, гемоглобин | X |  |  |  |  |

\* Жалобы, симптомы ТБ, боль, тошнота, аппетит и питание, диарея, кандидоз. Клиническая оценка должна быть сосредоточена на: а) мониторинге ответа на лечение и б) устранении общих симптомов, связанных с лечением туберкулеза и долгосрочным использованием антибиотиков, с целью поддержки приверженности.

\*\* Продовольственная безопасность, жилье, психическое состояние, употребление психоактивных веществ. Психосоциальная оценка должна дать возможность оценить вспомогательные факторы для соблюдения режима лечения и должна быть непосредственно связана с соответствующими мероприятиями, где это возможно.

\*\*\* Xpert MTB/RIF, Hain GeneType MTBDRsl, ТЛЧ на основе культуры, секвенирование последнего поколения. Если возможно, это будет включать ТЛЧ для препаратов, входящих в режим BPaL.

**5.6. Прекращение лечения из-за непереносимости препаратов или неудачи лечения**

Режим лечения будет прекращен при развитии у пациентов

* **непереносимой тяжелой токсичности препаратов, включающий режим BPaL.** Из-за сильной токсичности может потребоваться приостановить прием одного или нескольких препаратов.
* **Неэффективного лечения.**
* Если клинические и бактериологические реакции на лечение отсутствуют, следует рассмотреть вопрос об изменении схемы лечения. ТЛЧ должно быть повторено, независимо от того, изменен режим или нет, для принятия будущих решений (после 4-х месяцев и более).
* **Устойчивость к лекарствам в режиме BPaL.** Если устойчивость к препаратам, входящим в режим BPaL обнаружена после начала лечения, лечение прекращается, и выставляется исход «неэффективное лечение». Претоманид не может быть использован в других комбинациях лечения.
* Беременность во время лечения. Для пациенток, у которых наступила беременность во время лечения, может быть целесообразным изменить или прекратить режим BPaL.

**5.7. Последующее наблюдение**

Пациенты будут проинформированы о риске рецидива туберкулеза после завершения лечения, и им будет рекомендовано пройти клиническую оценку после окончания лечения, а также обследование мокроты через 3, 6, 9 и 12 месяцев после завершения лечения (т.е. ежеквартально до года). Один образец мокроты для мазка и посева будет собираться при каждом следующем посещении.

**6. Обнаружение и управление нежелательными явлениями у пациентов на противотуберкулезные препараты, включающие режим BPaL**

Пациенты должны проходить ежемесячный скрининг у врача, обученного диагностике и управлению нежелательными явлениями (НЯ) на противотуберкулезные препараты.

НЯ - это медицинская проблема, которая возникает во время лечения лекарствами или другой терапией. НЯ могут быть легкими, умеренными или тяжелыми, и могут быть вызваны чем-то иным, чем лекарство или назначаемая терапия.

Большинство пациентов, принимающих схему BPaL, испытывают какое-либо НЯ (в исследовании Nix-TB все пациенты имели, по меньшей мере, одно НЯ)[[9]](#footnote-9). Управление НЯ должно учитывать требования безопасности во время лечения пациентов. Легкие или умеренные НЯ обычно можно лечить с помощью дополнительных лекарств, уменьшая дозу линезолида или временно прерывая режим. Для неуправляемых и более тяжелых нежелательных явлений, прием линезолида в режиме BPaL, может быть прекращен, после одного месяца применения. Пациент снимается с лечения по режиму BPaL. Лечение пациента будет пересмотрен как индивидуальный режим. Каждое НЯ должно быть оценено согласно шкале оценки серьезности EndTB фармаконадзора для НЯ[[10]](#footnote-10), [[11]](#footnote-11). Все НЯ, приводящие к временной или окончательной отмене лечения по схеме BPaL, будут тщательно контролироваться и регистрироваться.

**6.1. Отчет о безопасности**

Обо всех серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) на противотуберкулезные препараты немедленно будут сообщаться в соответствующий национальный орган фармаконадзора, в соответствии с национальными рекомендациями (72 часа). СНЯ - это любое неблагоприятное медицинское явление, которое при любой дозировке:

* приводит к смерти,
* требует госпитализации или продления существующей госпитализации,
* приводит к постоянной или значительной инвалидности / нетрудоспособности,
* опасно для жизни,
* приводит к врожденной аномалии или врожденному дефекту.

Когда возникает НЯ на противотуберкулезные препараты, исследователь, ответственный за уход за пациентом, должен сначала оценить, является ли явление серьезным. Если это СНЯ, то должна быть заполнена «Желтая карта» отправлена главному исследователю и соответствующему органу фармаконадзора[[12]](#footnote-12).

**6.2. Изменение и прекращение режима BPaL**

Безопасное управление НЯ может гарантировать/предотвращать прекращение приема препаратов, входящих в режим. Тем не менее, режим BPaL был изучен как стандартизированный курс лечения. Модификация схемы через раннее прекращение или замену любого из препаратов, входящих в режим может привести к плохим результатам лечения.

Приемлемые изменения в управлении НЯ на противотуберкулезные препараты:

* Разделение дозировки Lzd 1200 мг один раз в день до 600 мг два раза в день.
* Снижение дозы Lzd с 1200 мг один раз в день до 600 мг один раз в день.
* Разделение дозировки Lzd 600 мг один раз в день до 300 мг два раза в день.
* Прекращение приема Lzd через 4 месяца приема.

Обязательное прекращение BPaL в ответ на НЯ у пациентов на противотуберкулезные препараты и создание новой схемы путем замены компонентов режима BPaL и / или добавления дополнительных препаратов:

* Снижение дозы Lzd до общей суточной дозы **менее** 600 мг до 4 месяцев лечения.
* Прекращение приема Lzd в течение 4 месяцев после начала лечения.
* Прекращение приема либо Bdq, либо Pa.

В процессе создания нового режима после прекращения режима BPaL, важно тщательно оценить ответ на лечение, чтобы избежать добавления нового только одного лекарственного средства в неэффективный режим. Ожидаемая продолжительность лечения должна быть определена в начале назначения новой схемы, которая должна превышать первоначальную ожидаемую продолжительность (6-9 месяцев) схемы BPaL.

**7. Измерение результатов лечения**

Пациенты могут быть ретроспективно удалены из анализа результатов в определенных обстоятельствах:

* Пациенты, у которых результаты исследования мокроты на выделение культуры определены как отрицательная или загрязненная.
* Оценка конечных результатов лечения может быть затруднена у пациентов, которые имели отрицательной анализ культуры.

Как правило, культура любого образца мокроты, полученного за 90 дней до даты начала лечения, может использоваться как базовый результат культуры, если пациент не получал лечения в течение этого периода. Число таких пациентов и обоснование исключения из анализа должны быть задокументированы.

Результаты лечения должны быть основаны на документе ВОЗ «Определения и отчетность по туберкулезу» (обновленное издание, декабрь 2014 г.). Результаты определяются по принципу «достигнутый первый результат» и не пересматриваются в течение последующего периода.

**ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ в режиме BPaL:**

* **Вылечен**: лечение по режиму BPaL завершено без каких-либо признаков неудачи, **И** при наличии трех и более отрицательных результатов последовательных посевов, сделанных с перерывом 30 дней к концу лечения.
* **Лечение завершено**: лечение BPaL завершено без признаков неэффективного лечения, **НО** без данных о наличии трех и более последовательных посевов, сделанных с интервалом не менее 30 дней.
* **Лечение остановлено** из-за базовой лекарственной устойчивости: пациенты, которые получают результаты ТЛЧ на основе культуры через несколько месяцев после начала схемы BPaL, должны быть переведены на индивидуальную схему, если обнаружена устойчивость к препаратам, входящим в режим BPaL. Для таких пациентов этот результат должен быть включен в отчетность.
* **Неэффективное лечение**: Лечение прекращено или в схеме лечения требуется замена двух противотуберкулезных препаратов из-за:
* отсутствия конверсии,
* бактериологической реверсии посева после достижения конверсии,
* получения доказательной базы o приобретенной устойчивости к лекарственным средствам, входящих в состав схемы BPaL,
* развития нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты.
* **Смерть**: Пациент умер в ходе лечения по какой-либо причине.
* **Потерян для последующего наблюдения**: Пациент с ТБ, лечение которого было прервано на 2 месяца последовательно и более.
* **Не оценен**: пациент, которому не определен исход лечения. Это включает случаи, «переведенные» в другое лечебное учреждение, результаты лечения которых неизвестны.
* **Успешное лечение**: сумма результатов «Вылечен» и «Лечение завершено».

Термины «конверсия» и «реверсия» результатов посевов определены следующим образом:

* **Конверсия** (в отрицательную): считается, что культура стала отрицательной в тех случаях, когда две последовательные культуры, взятые с интервалом не менее 30 дней, стали отрицательными. В таком случае в качестве даты конверсии используется дата сбора образцов первой отрицательной культуры.
* **Реверсия** (на положительную): считается, что культура стала положительной, если после первоначальной конверсии, две последовательные культуры, взятые с интервалом не менее 30 дней, оказываются положительными.

**Рецидив туберкулеза** определяется после излечения или завершения лечения как одно из следующих обстоятельств:

* Две последовательные положительные культуры, или
* Одна положительная культура с ухудшением клинико-рентгенологической картины (положительный мазок или культура без клинико-рентгенологического ухудшения после завершения лечения не дает достаточных данных для определения рецидива туберкулеза).

Если доступно генотипирование, рецидив туберкулеза может быть классифицирован как рецидив, реинфекция или неопределенность, как определено ниже:

* ***Рецидив***: изоляты рецидива ТБ имеют тот же генотип, что и изоляты взятого как базовые последнего эпизода МЛУ-ТБ.
* ***Реинфекция***: изоляты рецидива ТБ и изоляты первого эпизода МЛУ-ТБ имеют разные образцы генотипа.
* ***Не определено***: недостаточно информации, чтобы определить, является ли ~~рецидив~~ эпизод ТБ следствием рецидива или повторного заражения.

**8. Управление данными и мониторинг проекта**

Принцип сбора и управления данными заключается в том, что будет использоваться существующая система регистрации и отчетности НТП. Таким образом, данные о пациентах будут записываться на стандартные карты лечения НТП и учетно-отчетные формы. Однако для удовлетворения целей данного исследования могут потребоваться дополнительные формы сбора данных для элементов, не включенных в национальную систему регистрации (это будет отличаться в зависимости от страны, необходимо для мониторинга проекта).

**Цели** **мониторинга** проекта:

Обеспечить защиту прав людей и проведение лечения в соответствии с утвержденным протоколом.

Выявить ограничения в выявлении подтвержденных случаев М/ШЛУ-ТБ:

* в исследовании мокроты, определении лекарственной чувствительности, определении пациентов, подходящих для режима BPaL;
* в своевременном взятии больных на лечение, проведении оценки перед началом лечения, в управлении НЯ, проведении контрольных исследований в течение лечения и оценке результатов лечения;
* в проведении НКЛ на уровне сообщества, в контактировании с пациентами на поздних сроках.

Проверить, что представленные данные являются полными, своевременными и точными.

Вновь зарегистрированные пациенты еженедельно рассматриваются ВК. Прогресс в лечении пациентов проверяется ежеквартально экспертной комиссией (ВК), НТП и партнерами по исследованию.

Данные наблюдения и лечения будут собираться на ежеквартальной основе по всем странам, и будут доводиться до сведения национальных органов здравоохранения, заинтересованных сторон и более широкого научного сообщества с целью оказания влияния и улучшения лечения М/ШЛУ-ТБ в стране и во всем мире.

**9. Защита человека**

Лечение будет следовать принципам Хельсинкской декларации. Протокол лечения рассмотрен в комитете по биоэтике и получено положительное заключение (пакет документов и протокол исследования «Оценка эффективности и безопасности схемы лечения BPaL в Кыргызской Республике» соответствуют международным этическим нормам проведения исследований, и могут быть оценены этическим комитетом как «одобрено»). Ни один пациент не будет включен в это лечение, пока врач не получит информированное согласие пациента.

**Приложение 1**

**12. Индикаторы**

|  |  |
| --- | --- |
| **Вмешательство 1.** Выявление и регистрация пациентов, подходящих для лечения по режиму BPaL, с разбивкой по полу и возрастным группам. | |
| 1.1 | Количество больных RR ТБ, подлежащих для SL DST (LPA) (нет в списках сокращений) |
| 1.2 | Число и процент пациентов с RR ТБ, обследованных на SL DST (LPA) |
| 1.3 | Число и процент пациентов с RR ТБ, у которых диагностирована резистентность к FQ / устойчивость к SLI / XDR TB |
| 1.5 | Число и процент пациентов с RR ТБ, соответствующих критериям регистрации для BPaL (включая согласие пациента) |
| 1.6 | Число и процент пациентов, зачисленных в схему BPaL |
| 1.7 | Общее время от первоначальной диагностики туберкулеза, устойчивого к рифампицину, до регистрации в режиме BPaL |
| **Вмешательство 2. Результаты лечения по схеме BPaL с разбивкой по полу и возрасту** | |
| 2.1 | Показатель конверсии мокроты через 3 месяца лечения по схеме BPaL |
| 2.2 | Количество и процент зарегистрированных пациентов, успешно прошедших лечение («излечение» и «завершение лечения») |
| 2.4 | Успех лечения после шести месяцев лечения и шести последующих месяцев после лечения |

**Приложение 2**

**Информированное согласие или форма согласия**

**Часть I. Информационный лист пациента на режиме BPaL**

**Введение.** Вам предлагается получить лечение по данному режиму, подробная информация о котором приведена в настоящем информационном листке.

**В чем состоит цель лечения?**

Туберкулез - это инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза, которые обычно поражают легкие и передаются от человека к человеку воздушно-капельным путем, когда больной кашляет или чихает. Туберкулез - это излечимое заболевание, однако некоторые туберкулезные бактерии перестают реагировать на два наиболее важных и обычно используемых противотуберкулезных препарата (изониазид и рифампицин), такие формы называются туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Кроме того, микобактерии туберкулеза могут развивать устойчивость к большему количеству препаратов, например, фторхинолонам, которые называются туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ).

В настоящее время в нашей стране лечение туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью, включает в себя использование препаратов второго ряда с продолжительностью лечения до двух лет, лечение может сопровождаться выраженными нежелательными побочными явлениями у больных на противотуберкулезные препараты и процесс имеет меньшую вероятность излечения. Поэтому были необходимы, новые противотуберкулезные препараты и новые схемы лечения, которые могли бы обеспечить более быстрое, безопасное и более эффективное лечение людей с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Новый режим лечения, который теперь доступен в Кыргызской Республике, называется BPaL. Противотуберкулезная эффективность этого режима была подтверждена в исследованиях, проведенных с пациентами в Южной Африке, люди, страдающие ШЛУ-ТБ или с непереносимостью или неудачей лечения МЛУ-ТБ, были одобрены для использования данного режима. В процессе исследования была доказана эффективность данного режима, а выявленные побочные эффекты были управляемыми. Продолжительность лечения составила всего 6 месяцев, а количество таблеток значительно меньше, чем в существующих режимах.

Вам предлагается принять лечение по данному режиму, потому что у вас был диагностирован пре- /ШЛУ-ТБ или у вас имеется документально подтвержденная непереносимость или неудача в отношении используемой в настоящее время схемы лечения МЛУ-ТБ. Вам решать, принимать это лечение или нет. Перед началом лечения по схеме BPaL мы выполним ряд базовых тестов, аналогичных пациентам, которые получают другие схемы лечения ЛУ-ТБ. Результаты этих тестов определят, безопасно ли для вас участвовать в этом исследовании. Тесты включают образец мокроты для дополнительных тестов на туберкулез, анализы крови: общий анализ крови, глюкозы, функции печени и почек, тест на ВИЧ и гепатит, ЭКГ, рентген грудной клетки, тест на зрение и тест на беременность для женщин. В дополнение к тестам мы также зададим вам несколько общих вопросов о вашей личной жизни и здоровье. Если вы решите принимать лечение по данному режиму, вам будет предоставлен этот информационный листок, и вам будет предложено подписать форму согласия.

**Что является наиболее важной информацией, которую я должен знать о режиме BPaL?**

* Режим BPaL состоит из комбинации трех препаратов: бедаквилин (bedaquiline), претоманид (pretomanid) и линезолид (linezolid). Безопасность и эффективность претоманида была установлена только в этой комбинации, но не в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.
* Ваше лечение будет составлять 6 месяцев, с возможностью продления продолжительности лечения до 9 месяцев (в зависимости от вашего ответа на лечение).
* ЛУ-ТБ является серьезным заболеванием, которое может привести к смерти, и возможности лечения которого ограничены. Поэтому важно завершить полный курс лечения с режимом BPaL и не пропускать прием препаратов.
* Пропуск доз может снизить эффективность лечения и увеличить вероятность того, что ваша болезнь - туберкулез, станет более устойчивой и будет очень трудно поддаваться лечению с помощью других менее эффективных противотуберкулёзных препаратов.
* Большинство препаратов в режиме следует принимать один раз в день с пищей. Вы будете обо всем проинструктированы.

**Пока не известно, является ли режим BPaL безопасным:**

• У детей до 18 лет.

• У беременных или во время грудного вскармливания.

• У больных с не резистентными формами ТБ.

• У пациентов, имеющих проблемы с сердцем, почками, печенью и другими заболеваниями.

**Перед тем, как вы начнете лечение с режимом BPaL, сообщите своему врачу, если:**

• У вас был ненормальный сердечный ритм или другие проблемы с сердцем.

• Кто-то из вашей семьи имеет или имел проблемы с сердцем, связанные с врожденным синдромом удлинения интервала QT.

• У вас есть проблемы с печенью или почками, или любые другие медицинские состояния, такие как снижение функции щитовидной железы или судороги.

• Вы ВИЧ-инфицированы. Режим BPaL также может быть использован у ВИЧ-инфицированных, но ваш врач будет должен скорректировать режим АРВ терапии для предотвращения неблагоприятного взаимодействия с противотуберкулезными препаратами.

• Вы беременны или планируете забеременеть. Если вы забеременели во время лечения, ваш лечащий врач примет решение продолжить или прекратить режим BPaL после обсуждения с вами и группой клинических экспертов.

• Вы кормите грудью или планируете кормить грудью. Не известно, как препараты BPaL переходят в грудное молоко.

• Вы принимаете любые отпускаемые по рецепту и без рецепта лекарственные препараты, витамины или травяные добавки.

**Что произойдет после начала лечения?**

• Вы должны будете ежедневно проходить лечение предпочтительно в медицинском учреждении или амбулаторно под наблюдением медицинский персонала.

• Если по какой-то причине вы пропустите прием препарата, сразу сообщите об этом медицинскому работнику, который ведет вас, они скажут вам, что делать.

• Вы также должны будете посещать медицинское учреждение по месту проведения исследования ежемесячно в течение 6 - 9 месяцев во время лечения.

• Во время этих посещений, помимо физического осмотра, будут проведены контрольные тесты, аналогичные базовым тестам, для того чтобы убедиться, что вы реагируете на лечение и проверить наличие нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты.

• Вы также должны приходить для последующего наблюдения, ежеквартально, т.е. через 3, 6, 9 и 12 месяцев после завершения лечения, для физического осмотра, анализа мокроты и рентгена грудной клетки.

**Чего следует избегать при принятии режима BPaL?**

• Рекомендуется не употреблять алкоголь во время приема этого режима.

• Прием некоторых лекарственных или растительных препаратов может быть не безопасным, поэтому, пока вы находитесь на этом режиме, сообщите своему лечащим врачу, если вы принимаете другие лекарственные препараты, предоставленные/прописанные вам другими врачами.

**Каковы возможные нежелательные явления на противотуберкулезные препараты режима BPaL?**

Ниже приведены серьезные нежелательные явления на противотуберкулезные препараты (нежелательные последствия для здоровья пациента), которые, как известно, могут происходить во время приема трех препаратов, получающих в это лечение:

• **Меняется сердечный ритм**. Сообщите своему врачу сразу же, если у вас есть изменения в сердцебиении (быстрое или нерегулярное сердцебиение), чувствуется головокружение или если вы падаете в обморок. Состояние вашего сердца будет контролироваться ежемесячно с помощью ЭКГ, которая будет проверять в норме ли ваш сердечный ритм.

• **Проблемы с печенью.** Сообщите своему врачу о таких симптомах, как тошнота или рвота, боль в животе, лихорадка, слабость, зуд, необычная усталость, потеря аппетита, испражнения светлого цвета, темный цвет мочи, пожелтение кожи или белков глаз. Ежемесячно будут контролироваться показатели крови, для своевременного выявления каких-либо нарушений со стороны органов и систем организма.

• **Низкие показатели крови.** Сообщите врачу о таких симптомах, как усталость, слабость и бледность. Это может быть вызвано анемией (низкое количество эритроцитов и гемоглобина крови), лейкопения (низкое количество лейкоцитов) или тромбоцитопения (низкое количество тромбоцитов).

• **Проблемы с нервами.** Сообщите своему врачу, если вы чувствуете онемение, "покалывание" или жгучую боль в конечностях. Ваш врач будет контролировать это во время ежемесячных обследований.

• **Проблемы с глазами.** Сообщите своему врачу, если вы испытываете какие-либо изменения со зрением. Ваше зрение будет контролироваться ежемесячно с помощью теста.

• **Накопление молочной кислоты в крови** (молочный ацидоз). Сообщите своему врачу, если вы испытываете повторяющуюся тошноту, рвоту или боли в животе.

Другие распространенные нежелательные явления на противотуберкулезные препараты включают головную боль, тошноту, рвоту, диарея, боли в мышцах и суставах, кашель с кровью, боли в животе, боль в груди, акне или сыпь.

Вполне возможно, что режим BPaL может также вызвать некоторые проблемы, которые мы еще не знаем, поэтому важно, чтобы вы всегда рассказывали вашему врачу о каких-либо нежелательных явлениях на противотуберкулезные препараты или проблемах, которые вы испытываете. Иногда из-за нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты приём препаратов, должен быть приостановлен или схема лечения должна быть адаптирована, чтобы уменьшить или предотвратить нежелательные явления. Было установлено, что большинство нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты обратимы (прекращаются после приема препаратов). Пропущенные дозы противотуберкулезных препаратов по этой причине вы будете получать далее, когда продолжите лечение и срок лечения соответственно будет продлен. Ваш лечащий врач сообщит вам об этом.

**Каковы возможные риски или преимущества получения лечения по данному режиму?**

**Риски:**

• Возможно, что вы будете иметь больше рисков, связанных с нежелательными явлениями на противотуберкулезные препараты режима BPaL, чем вы имели бы при лечении другими противотуберкулёзными препаратами.

• Вполне возможно, что нежелательные явления на противотуберкулезные препараты могут быть серьезными и даже привести к смертельному исходу.

• Существует риск усиления лекарственной устойчивости, если вам не поможет данное лечение.

• Также может оказаться, что режим BPaL не будет эффективен для обеспечения ожидаемого терапевтического эффекта. В таких случаях вам будет предоставлено лечение в соответствии с результатами ТЛЧ мокроты.

**Преимущества**

• Больше шансов, что вы будете излечены от лекарственно-устойчивого туберкулеза с помощью этого режима.

• Возможно, вылечитесь раньше, за более короткой срок - 6 месяцев лечения и принимая меньшее количество таблеток по сравнению с 18-20 месячными режимами, для туберкулеза с высокой лекарственной устойчивостью, однако это не может быть гарантировано.

**Конфиденциальность и обмен информацией**

BPaL - это новый режим лечения МЛУ/ШЛУ ТБ, поэтому, собирая информацию о пациентах, мы утверждаем:

• Информация, которую мы получаем, может помочь нам лучше лечить будущих пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

• Результаты клинических тестов будут включены в вашу медицинскую карточку/историю.

• Информация, которую мы собираем о вас, будет конфиденциальной, за исключением клинического персонала.

• Информация и результаты лечения не будут доступны другим лицам (будет соблюдена анонимность).

**Право отказаться от лечения или остановить лечение**

* Вы не должны соглашаться на режим BPaL, если вы не хотите этого делать, в любом случае, отказ принять препарат в рамках данного режима лечения не повлияет на ваше лечение в этом медицинском учреждении. Вы все равно получите все возможные привилегии, которые вам положены.
* Если вы согласитесь принять лечение в режиме BPaL, вы также можете в любой момент после того, как вы начнете лечение, по-вашему, желанию остановить лечение, не теряя никаких ваших прав в качестве пациента. В любом случае, это никак не повлияет на ваше лечение в этом медицинском учреждении.
* Кроме того, вы можете быть сняты с лечения без вашего согласия на основании решения вашего врача. Это может произойти по следующим причинам: если ваш врач считает, что ваше лечение может быть вредным для вашего здоровья, или вы не следуете инструкциям врача. Даже если ваше лечение будет прервано, это не окажет никакого влияния на обычное клиническое лечение, существующее в стране и предложенное вам.

**Контактное лицо**

Если у вас есть какие-либо дополнительные вопросы о лечении или проблемы, связанные с этим лечением, пожалуйста, свяжитесь с вашим лечащим врачом:

Имя: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Телефон: ¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Часть II: Свидетельство об информированном согласии**

**Заявление пациента:**

Я прочитал предоставленный информационный лист пациента, или он был прочитан мне. У меня была возможность задать вопросы, связанные с лечением и другие вопросы, на которые я получил удовлетворяющие меня ответы.

Я согласен, получать режим BPaL для лечения туберкулеза с лекарственной-устойчивостью, от которого я страдаю.

Печатное имя пациента: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Подпись пациента:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (день/месяц/год)

В случае если это подросток, родитель или законный опекун должен также подписать заявление.

Записать имя пациента:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Подпись родителя или законного представителя/опекуна: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (день/месяц/год)

**Заявление свидетеля:**

Я был свидетелем точного прочтения формы согласия потенциальному получателю режима BPaL, и пациент имел возможность задать вопросы.

Я подтверждаю, что пациент дал согласие по своему согласию без принуждения.

Печатное имя свидетеля: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Подпись свидетеля: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (день/месяц/год)

Заявление лица, давшего согласие (Свидетель):

Подтверждаю, что участнику была предоставлена возможность задать вопросы о лечении, и на все вопросы, заданные пациентом, были даны ответы правильно и в соответствии с существующими условиями. Я подтверждаю, что данное лицо не было принуждено дать согласие, и согласие было дано добровольно по собственному желанию.

А это пациент - Подтверждаю, что мне была предоставлена возможность задать вопросы о лечении, и на все вопросы, заданные мной, были даны ответы правильно и в соответствии с существующими условиями. Я подтверждаю, меня не принуждали дать согласие, и согласие было дано мной добровольно по собственному желанию.

Участнику была предоставлена копия этой информированной формы согласия.

Печатное имя лица, давшего согласие: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Подпись лица, получившего согласие: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

дата: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_(день/месяц/год)

**Приложение 3**

**Обзор ввода и сбора данных**

Данные обследования и лечения пациента будут собираться с использованием специально разработанных стандартизированных форм сбора данных в соответствии с первичными формами документов (приложения 3-7) и обычными формами сбора данных, используемыми в Кыргызской Республике.

По возможности для электронного сбора данных будет использоваться база данных REDCap. REDCap — это удобная, выгодная с точки зрения затрат, безопасная платформа для сбора и обработки данных исследования. Это не бесплатная база с открытым исходным кодом или она не может быть загружена отдельными лицами. KNCV приобрел лицензию REDCap от Университета Вандербильта, и может использовать эту лицензию для всех проектов KNCV.

Всем пользователям базы требуется двухступенчатая аутентификация, чтобы получить доступ к индивидуальным данным. Пользователи не могут видеть других пользователей и их данные, на которые у них нет разрешения, и у них нет доступа к чужим данным. Ограниченное число системных администраторов имеют более широкий доступ, но их деятельность строго регламентирована и документируется.

Физически инфраструктура базы данных REDCap KNCV полностью поддерживается в высокозащищенном центре данных KNCV с ограниченным доступом. Все собранные данные сохраняются на сервере, пока они существуют в базе данных REDCap. Каждый пользователь несет ответственность за свою деятельность и работу с данными, если он желает извлечь данные для целей анализа или хранения, или если они используют другие системы для анализа и/или долгосрочного хранения.

Администраторы KNCV REDCap являются членами сообщества консорциума REDCap, которое предоставляет дополнительную поддержку по конкретным темам и помогает в устранении проблем. Платформа REDCap включает в себя следующие функции:

* Научно-ориентированный дизайн;
* Безопасный ввод и хранение чувствительной или конфиденциальной информации;
* Централизованный онлайн-доступ;
* Онлайн-ввод данных (мобильный и веб);
* Во время входа в REDCap доступны базы данных;
* Без входа в REDCap доступны обзоры;
* Встроенные инструменты для управления сбором данных; И
* Данные загружаются в формате электронных таблиц доступных для анализа в R, SPSS, STATA, SAS, Microsoft Excel и т.д.

Ввод данных будет осуществляться в медицинских учреждениях, где пациенты будут получать лечение и своевременно контролироваться. Данные будут вводиться специально обученными регистраторами. Данные будут собираться из нескольких источников:

- интервью пациентов в соответствии со специально разработанными формами сбора данных;

- карты пациентов;

- лабораторный регистр и формы; И

- формы ADSM.

Медицинские работники ПТС будут отвечать за качество и своевременность сбора данных.

Собеседования с пациентами будет проводить врач, специально обученный по руководству. Врач будет нести ответственность за заполнение формы сбора данных в соответствии с информацией, предоставленной пациентом. Форма должна быть заполнена во время собеседования.

Данные из форм сбора данных, карт пациентов, лабораторных регистров и форм, а также формы ADSM будут внесены в базу данных REDCap регистраторами.

**Приложение 4**

**НАЗВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ лу тб: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ НОМЕР: FFFFFFFF650000001400060043006800650063006B003100000000000000000000000000000000000000000000000000 FFFFFFFF650000001400060043006800650063006B003100000000000000000000000000000000000000000000000000**

**ДАТА ЗАПОЛНЕНИЯ ФОРМЫ (дата-Mесяц-год

**ФОРМА СКРИНИНГА**

**Раздел 1. иНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ**

Инициалы пациента:  (первые буквы имени и фамилии)

Номер пациента в ЛУ-ТБ регистре:

*(Регистр лечения ЛУ-ТБ, расположенный в центре лечения ЛУ ТБ для мониторинга лечения)*

Пол:  Mужчина  Женщина

Дата рождения:  - -  Возраст (годы):

*(дата-месяц-год)*

***Если пациенту <18 лет, то он не соответствует критериям набора на лечение***

***Перейти к разделу 4.***

**РАЗДЕЛ 2. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ**

* Имеет ли пациент лабораторно подтвержденную (быструю и / или обычную ТЛЧ) резистентность по крайней мере к рифампицину и фторхинолонам за последние три месяца?

да  нет  неизвестен

* Имеются ли у пациента убедительные клинические и рентгенологические данные об активном туберкулезе и является ли пациент близким семейным контактом больного туберкулезом с лабораторно подтвержденной устойчивостью по крайней мере к рифампицину и фторхинолонам за последние три месяца?

да  нет  неизвестен

* У пациента документально зарегистрированная неудача лечения МЛУ-ТБ за последние три месяца?

да  нет  неизвестен

У пациента документально зафиксированная непереносимость лечения МЛУ-ТБ за последние три месяца?

да  нет  неизвестен

***Если ни на один из вышеуказанных вопросов нет ответа «да», пациент не соответствует критериям приемлемости набора на лечение. Перейти к разделу 4***

**РАЗДЕЛ 3. КРИТЕРИИ исКЛЮЧЕНИЯ**

Пациент ранее подвергался воздействию каких-либо компонентов BPaL (препараты Бедаквилин, Претоманид и Линезолид (высокие дозы)) или Деламанида в течение >2 недель?

да  нет  неизвестен

* Показывает ли ТЛЧ пациента, эпидемиологический анамнез или и то и другое заражение штаммом, устойчивым к одному из компонентов BPaL-компонентов?

да  нет  неизвестен

* Имеет ли пациент известную сильную аллергию на какой-либо из компонентов BPaL?

да  нет  неизвестен

* Есть ли у больного туберкулезный менингит, или другой туберкулез центральной нервной системы или остеомиелит?

да  нет

* Пациентка беременна?

да  нет  неизвестен

***Если нет подтвержденной/документально зафиксированной беременности, предоставить тест на беременность.***

* Результаты теста на беременность

да  нет

* Пациент не может принимать пероральные препараты?

да  нет

***Если пациент на какой-либо вопрос ответили «Да», он не соответствует критериям приемлемости набора на лечение. Перейдите к разделу 6.***

***Если все ответы «Нет», обсудите с пациентом о необходимости дальнейших обследований/исследований.***

***Если пациент дает устное согласие на дополнительное тестирование, заполните раздел 5.***

***Если пациент не хочет или отказывается от дополнительного тестирования, перейдите к разделу 6.***

**Раздел 4. статус набора**

**Пациент БУДЕТ ПОЛУЧАТЬ ЛЕЧЕНИЕ ПО ДАННОМУ РЕЖИМУ. заполнить регистрационную форму**

**пациент не БУДЕТ ПОЛУЧАТЬ ЛЕЧЕНИЕ ПО ДАННОМУ РЕЖИМУ. Перейти на раздел 5**

**Раздел 5. относительные противопоказании**

Пациент имеет базовый уровень QTcF > 500mс?

да  нет  неизвестен

Пациент имеет уровень Гемоглобина < 8.0 g/dL?

да  нет  неизвестен

Пациент имеет тяжелые периферические нейропатии класса 3 или класса 4, в соответствии с DMID?

да  нет  неизвестен

АСТ/AЛT > 3.0 x ULN?

да  нет  неизвестен

Сывороточный креатинин> 3.0 x ULN?

да  нет  неизвестен

***Если на какой-либо вопрос ответ «неизвестен», пациент должен быть обследован и результат должен быть зафиксирован в этой форме.***

***Если на какой-либо вопрос ответ "да", пациент должен быть обсужден на врачебном консилиуме, прежде чем будет набран на лечение.***

**РАЗДЕЛ 6. статус набора**

FFFFFFFF650000001400060043006800650063006B003100000000000000000000000000000000000000000000000000  **ПАЦИЕНТ** **БУДЕТ ПОЛУЧАТЬ** **ЛЕЧЕНИЕ ПО ДАННОМУ РЕЖИМУ, ЗАПОЛНИТЬ РАЗДЕЛ 8 И 9. ФОРМУ НАБОРА НА ЛЕЧЕНИЕ В ПРИЛОЖЕНИИ 4.**

FFFFFFFF650000001400060043006800650063006B003100000000000000000000000000000000000000000000000000  **ПАЦИЕНТ НЕ БУДЕТ ПОЛУЧАТЬ НА ЛЕЧЕНИЕ ПО ДАННОМУ РЕЖИМУ, ЗАПОЛНИТЬ РАЗДЕЛ 7 И 9.**

**РАЗДЕЛ 7. причины для не ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПО ДАННОМУ РЕЖИМУ**

Пациент не соответствует критериям набора

Пациент отказался от лечения (проверить все причины)

Пациент не понимает форму информированного согласия

Пациент боится ожидаемых побочных явлений во время лечения

Пациент не верит в эффективность лечения с помощью предлагаемого режима

Пациент считает, что трудно придерживаться протокола исследования

Прочие (опишите под комментариями)

Комментарии: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Сайт решил не принимать пациента на лечение

(проверить все причины по решению)

Пациент имеет относительные противопоказании, перечисленные в **разделе 5,** и лечение не был одобрен Экспертным комитетом (врачебным консилиумом по ТБ)

Пациент не хочет лечиться и/или информированной формы согласия

Пациент имеет ситуацию, которая может вызвать проблемы с соблюдением протокола лечения (описать под комментариями)

Комментарии

Пациент имеет заболевание, которое, которое сделает прием ПТП небезопасным (описать под комментариями)

Комментарии

Пациент имеет симптомы сопутствующих заболеваний, которые требуют медицинского освидетельствования (описать под комментариями)

Прочие (описать под комментариями)

Комментарии

**РАЗДЕЛ 8. лечение**

**ID исследуемого :** BPa

(место регистрации ##, месяц ##, год ####, номер пациента в регистре лечения ЛУ ТБ ### (расположенном в центре лечения ЛУ ТБ)

**РАЗДЕЛ 9. форма для заполнения**

имя лица, заполняющего форму:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата заполнения: --

**Приложение 5**

**Форма принятия лечения**

**ID исследования:** BPa

(место регистрации ##, месяц ##, год ####, номер пациента в регистре лечения ЛУ ТБ ### (расположенном в центре лечения ЛУ ТБ)

**название ТБ организации: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Номер: FFFFFFFF650000001400060043006800650063006B003100000000000000000000000000000000000000000000000000 FFFFFFFF650000001400060043006800650063006B003100000000000000000000000000000000000000000000000000**

**дата заполнения формы (дата-Mесяц-год

**РАЗДЕЛ 1. Социально экономический статус пациента**

* Образование

Завершенное высшее образование

отсутствие образования

Начальное  9 классов  завершенное школьное образование

Профессиональная подготовка

Другое, укажите:

* Текущий статус занятости:

Безработный

Работает

На пенсии

Другое, укажите: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Неизвестно

- Бездомный в течение последнего года:

Да Нет  Неизвестно

- Безработный в течение последнего года:

Да Нет  Неизвестно

- Незаконное употребление наркотиков в течение последнего года:

Да Нет  Неизвестно

- Употребление алкоголя привело к проблемам в отношениях, здоровьем, работой или финансами в течение последнего года:

Да Нет  Неизвестно

- История пребывания в исправительном учреждении:

Да Нет  Неизвестно

- История курения табака:

Да Нет  Неизвестно

- Текущее курение табака и/или других курительных смесей:

Да Нет  Неизвестно

**РАЗДЕЛ 2. История лечения ТБ**

* Ранее получал лечение?

Да Нет Неизвестно

Если "нет" или "Неизвестно", перейдите к разделу 3.

- Если "Да", введите месяц (**месяц)** и год (**год)** начала последнего эпизода лечения туберкулеза?

-

- Получал ли лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда более одного месяца до этого эпизода ТБ?

Да Нет Неизвестно

- Введите месяц **(месяц)** и год (**год)** самых последних результатов лечения туберкулеза?

-

- Каковы результаты последнего лечения туберкулеза в соответствии с медицинской документацией?

Излечен

Лечение завершено

Неудача лечения

Потерян для последующего наблюдения

Не оценен

Неизвестно, укажите\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**РАЗДЕЛ 3. Текущий эпизод болезни туберкулезом**

- Текущая локализация туберкулезного процесса

*(Пожалуйста, выберите только один вариант)*

Легочный Внелегочный, укажите \_??\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**РАЗДЕЛ 4. ВИЧ статус**

* Принимает ли АРВ препараты?

Да Нет

* Если “Да”, режим лечения АРВ: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Если “Нет” предложить консультацию по ВИЧ и тестирование

Не тестировать на ВИЧ, если проверка будет продолжена в разделе 5

- Дата тестирования на HIV **(дата-Mесяц-год)**: --

- Результат теста на HIV:  позитивный  негативный

Если "недействительный результат" повторить тест и сообщить действительный результат

- Дата тестирования вирусной нагрузки **(дата-Mесяц-год)**: --

- Вирусная нагрузка:    RNA copies/ml

- Дата тестирования, количество CD4 **(дата-Mесяц-год)**: --

Количество CD4:

**РАЗДЕЛ 5. форма заполнения**

Вписать имя заполняющего форму:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата заполнения **(дата-Mесяц-год

**Приложение 5**

**ФОРМА ОЦЕНКИ ЛЕЧЕНИЯ**

**ID исследования:** BPa

(место регистрации ##, месяц ##, год ####, номер пациента в регистре лечения ЛУ ТБ ### (расположенном в центре лечения ЛУ ТБ)

**название ТБ организации: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Номер: FFFFFFFF650000001400060043006800650063006B003100000000000000000000000000000000000000000000000000 FFFFFFFF650000001400060043006800650063006B003100000000000000000000000000000000000000000000000000**

**дата заполнения формы (Дата-Mесяц-год

**РАЗДЕЛ 1. ПРИЧИНА ДЛЯ ОЦЕНКИ (выбрать один):**

Исходный уровень

Последующий визит, Неделя  Месяц

Конец лечения, Месяц

Последующие результаты после завершения лечения, Месяц

Дата оценки: --

**РАЗДЕЛ 2. ИМТ** Не сделано *(переход к следующему разделу)*

Дата (дата-месяц-год): --

Вес: . кг Рост:  см **ИМТ:**

**РАЗДЕЛ 3. бАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА**

**сЕКЦИЯ 3.1. Xpert MTB/RIF (или Ultra)** Не сделано (переход к следующему разделу)

Дата **(дата-месяц-год):** --

Xpert MTB/RIF  Xpert MTB/RIF Ultra

Xpert результат:  Недопустимый  Не MTB  MTB  Устойчивость к Рифампицину

**РАЗДЕЛ 3.2. Хайн тест (ПВР - Second-line LPA)** Не сделано (переход к следующему разделу)

Дата **(дата-месяц-год):** --

Если есть результаты с использованием MTBDR*sl*

Version 1  Version 2

TUB  TUB

*gyrA*-WT  *gyrA*-WT

*gyrA*-MUT  *gyrA*-MUT

*rrs*-WT  *gyrB*-WT

*rrs*-MUT  *gyrB*-MUT

*embB*-WT  *rrs*-WT

*embB*-MUT  *rrs*-MUT

FLQ чувствительный  FLQ

FLQ устойчивый  KAN/AMK/CAP

AG/Cp чувствительный  KAN/CAP/VIO

AG/Cp устойчивый  KAN/AMK/CAP/VIO

EMB чувствительный  low-level KAN

EMB устойчивый

**РАЗДЕЛ 3.3. Микроскопия мазка мокроты**

Не сделано (переход к следующему разделу)

Дата **(дата-месяц-год):** --

Справка о ВОК:  WHO  NCCLS

Результат микроскопии мазка:

Отрицательная:

Положительная:  +1  +2  +3  +4

**РАЗДЕЛ 3.4. Культура МОКРОТЫ** Не сделано (переход к следующему разделу)

Посев культуры **(дата-месяц-год):** --

Рост культуры **(дата-месяц-год):** --

Метод:  Левенштейна-Йенсена  Ogawa  MGIT  7H10 agar

Хранение в/на:

Твердые среды  Жидкая среда  в \_\_\_\_\_ % глицерол

Хранить в условиях:

глубокой заморозки  Морозильнике  Холодильнике  Комн. Темпер.

*Если культура хранится в/на носителях, перенесите в окончательный 20% глицерол и храните в условиях глубокой заморозки*

**РАЗДЕЛ 3.5. тест на лекарственную устойчивость (ТЛЧ)**

Не сделано (переход к следующему разделу)

Дата **(дата-Mесяц-год):** --

*(Если DST не было сделано, переходите к следующему препарату)*

Устойчивый Чувствительный Устойчивый Чувствительный

INH   RIF

MFX   LEX

KAN   CAP

AMK   Bdq

Lzd   Pa

**РАЗДЕЛ 4. БИОХИМИЯ** Не сделано (переход к следующему разделу)

Дата **(дата-месяц-год):** --

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тест** | **Значение** | **Нижний нормальный предел** | **Верхний нормальный предел** | **Единицы** | **Не сделано** |
| ALT/SGPT |  |  |  | U/L |  |
| AST/SGOT |  |  |  | U/L |  |
| Общий билирубин | . | . | . | mg/dL  μmol/L |  |
| Креатинин | . | . | . | mg/dL  μmol/L |  |
| Натрий | . | . | . | mEq/L mmol/L |  |
| Магний | . | . | . | mEq/L mmol/L |  |
| Кальций | . | . | . | mEq/L mmol/L |  |
| Калия | . | . | . | mEq/L mmol/L |  |
| Глюкоза  на голодный желудок  Случайный | .  . | .  . | .  . | mg/dL  μmol/L  mg/dL  μmol/L |  |
| TSH | . | . | . | mIU/L |  |
| Другие тесты (укажите): |  |  |  |  |  |
| Другие тесты (укажите): |  |  |  |  |  |

**РАЗДЕЛ 5. гемотесты** Не сделано (переход к следующему разделу)

Дата **(дата-месяц-год):** --

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тест** | | **Значение** | **Единицы** | **Не сделано** | | | |
| Гемоглобин | | . | g/dL  g/L |  | | | |
| Тромбоциты | |  | x103/mm3 (109/L) |  | | | |
| Лейкоциты | | . | x103/mm3 (109/L) |  | | | |
| **РАЗДЕЛ 6. Острота зрения**  Не сделано (переход к следующему разделу) | | | | | | | |
| Дата **(дата-месяц-год):** -- | | | | | | | |
| **Тест** | | **Результат** | | | | | **Не сделано** |
| Диаграммы Снеллена  Другое, укажите:  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | Правый глаз (OD) -  OR  Подсчет пальцев  OR  Движение рук  OR  Нет восприятия света | | Левый глаз (OS) -  OR  Подсчет пальцев  OR  Движение рук  OR  Нет восприятия света | |  | |
|  | | | | | | | |
| **РАЗДЕЛ 7. цветовое зрение** Не сделано (переход к следующему разделу)  Дата **(дата-месяц-год):** -- | | | | | | | |
| **Тест**  Ишихара  Другое, укажите:  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | **Результат**  Цветовое зрение:  нормальное  ненормальное  Если ненормальное Ишихара, указать количество пластин, которое пропустили от 1 до 11 в книге 14 пластин:  OD  OS | | | | | **Не сделано** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **РАЗДЕЛ 8. ЭКГ** Не сделано (переход к следующему разделу)  Дата **(дата-месяц-год):** -- | | | |
| **Тест** | **Результат** | **Не сделано** |
| 12-канальный | QT интервал (некорректированная):  msec  Частота сердечных сокращений: bpm  QT интервал (некорректированная по Фредерику): msec |  |
| **РАЗДЕЛ 9. проверка периферической нейропатии**  Не сделано (переход к следующему разделу) | | | |
|  | | | |
| **Тест** | **Результат** | **Не сделано** |
| Краткий осмотр на наличие периферической нейропатии | Результат:  Нормальный  Отклонения  При отклонениях от нормы, указать по Шкале 1 – 4 |  |
|  |  |  |

**РАЗДЕЛ 10. приверженность к лечению**

* Пропустил ли пациент какие-либо дни лечения с момента последнего визита?

Да  Нет  Неизвестно

Если «Да», то сколько дней?  дней из  дней с момента последнего визита

**РАЗДЕЛ 11. режим лечения**

- Было ли лечение прекращено, прервано или изменено врачом после последнего посещения?

Да  Нет  Неизвестно

Если "да", укажите изменения:

Прекращение всего режима,

Прерывание всего режима, на количество дней

Доза модификации линезолида

Снижение дозы с 1200 до 600 mg

Снижение дозы с 600 mg до 300 mg

Прерывание, на количество дней

Возобновление лечения с дозой \_\_\_\_\_\_\_mg

Опишите причину прекращения, прерывания лечения или изменения дозы

**РАЗДЕЛ 12. сопутствующие заболевания и используемые медикаменты**

* Наличие сопутствующих заболеваний?

Да  Нет  Неизвестно

Если «Да», перечислить ниже:

* Прием других препаратов с последнего визита?

Да  Нет  Неизвестно

Если «Да», перечислить ниже:

**Оценка по индексу** **Карновского**

**РАЗДЕЛ 13. форма заполнения**

Вписать имя лица, заполняющего форму:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата заполнения формы **(дата-Mесяц-год

**Приложение 6**

**ID исследования:** BPa

(Место регистрации ##, месяц ##, год ####, номер пациента в регистре лечения ЛУ ТБ ### (расположенном в центре лечения ЛУ ТБ)

**название ТБ организации: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Номер: FFFFFFFF650000001400060043006800650063006B003100000000000000000000000000000000000000000000000000 FFFFFFFF650000001400060043006800650063006B003100000000000000000000000000000000000000000000000000**

**дата заполнения формы (дата-Mесяц-год

**ФОРМА ЗАВЕРШЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ**

**РАЗДЕЛ 1. Завершение лечения**

* Общее количество доз лечения:

Дата приема первой дозы из схемы лечения (дата-месяц-год): --

Дата приема последней дозы из схемы лечения (дата-месяц-год): --

* Завершил ли участник лечение согласно руководству?

Да Нет (заполнить раздел 4)

**РАЗДЕЛ 2. Промежуточный результат лечения (конверсия культуры)**

- Дата первоначальной конверсии культуры (дата-месяц-год):--

**РАЗДЕЛ 3. Конечный результат лечения**

* Дата окончания лечения (дата-месяц-год): --

Результаты окончания лечения:

* Излечен
* Лечение завершено
* Неудача лечения
* Умер ***(заполнить регистрационную форму о смерти пациента)***
* Потерян для последующего наблюдения
* Не оценен
* переведен в ИР

*Указать причину перевода*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**РАЗДЕЛ 4. форма заполнения**

Вписать имя заполняющего форму:

Дата заполнения **(дата-Mесяц-год

**РАЗДЕЛ 4. ПРичина не завершения лечения**

* Выберите **основную** причину, по которой участник не завершил лечение в соответствии с руководством. **(Выбрать только одну причину)**

**Примечание:** Продолжайте следовать/наблюдать за пациентом, если причина не завершения лечения не сопровождается звездочкой (\*).

Пациент умер**\***

В ходе лечения у пациента выявлена устойчивость *М. tuberculosis*, по крайней мере, к одному из используемых препаратов (на основе надежных результаты ТЛЧ)\* **(заполнить форму устойчивости)**

Пациент отозвал согласие\*

Пациент определен как не соответствующий критериям после взятия на лечение

Указать причину: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Лечение не начато

У пациента выявлена непереносимость/токсичность препаратов, требующая постоянной остановки лечения одного из используемых препаратов

Предоставить подробную информацию: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**(*заполнить форму о нежелательных явлениях*)**

Врач решил, что не целесообразно продолжать лечение по данному режиму

Указать причину: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Пациент отказался от дальнейшего лечения

Указать причину: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Пациентка забеременела во время исследования **(*заполнить форму о нежелательных явлениях*)**

Неудача с завершением приема необходимого количества доз препаратов в течение 11 месяцев:

Указать причину: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Потерян контакт с пациентом:

Другое, укажите: ­\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата проверки произошедшего **(дата-месяц-год):** --

**РАЗДЕЛ 5. форма заполнения**

Вписать имя лица, заполняющего форму:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата заполнения формы **(дата-Mесяц-год

**ПРИЛОЖЕНИЕ 7**

**ФОРМА ЗАПОЛНЕНИЯ ДЛЯ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ**

**ID исследования:** BPa

(сайт регистрации ##, месяц ##, год ####, номер пациента в регистре лечения ЛУ ТБ ### (расположенном в центре лечения ЛУ ТБ)

**название ТБ организации: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Номер: FFFFFFFF650000001400060043006800650063006B003100000000000000000000000000000000000000000000000000 FFFFFFFF650000001400060043006800650063006B003100000000000000000000000000000000000000000000000000**

**дата заполнения формы (дата-Mесяц-год

**РАЗДЕЛ 1. Завершение лечения**

* Завершил ли пациент лечение согласно руководству?

Да (приступить к разделу 2) Нет (приступить к разделу 3)

**РАЗДЕЛ 2. СТАТУС**  **месяцев после завершения лечения**

Дата начала последующего наблюдения **(дата-месяц-год):** --

* Статус в течение последующего наблюдения/визитов:

Нет TБ

Повторное TБ

Умер

Не оценен

**РАЗДЕЛ 3. причины не завершения наблюдения**

- Выберите **основную** причину, по которой пациент не завершил последующее наблюдение (**выбрать только одну причину):**

Пациент умер (перейти в раздел 3)

Пациент отозвал согласие

Укажите причину: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Пациент определен как не соответствующий критериям после взятия на лечение

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Пациент потерян для наблюдения

Укажите причину: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Другое

Укажите причину: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**РАЗДЕЛ 3. Информация о смерти**

* Пациент умер в период последующего наблюдения после завершения лечения

Да  Нет(перейти к Секции 4)

Дата смерти **(дата-месяц-год):** --

* Была ли известна причина смерти?

Да  Нет *(*перейти к разделу 4)

* Если “Да”, указать основную причину (ы) указанную (ые) в свидетельстве о смерти.

**(Можно указать до четырех диагнозов, по одному настройку**):

* + 1. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
    2. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
    3. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
    4. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**РАЗДЕЛ 4. форма заполнения**

Вписать имя лица, заполняющего форму:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата заполнения формы **(дата-Mесяц-год

**ПРИЛОЖЕНИЕ 8**

**ОСМОТР НА НАЛИЧИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ**

Оценка субъективных симптомов

Попросите пациента оценить тяжесть каждого симптома по шкале от 01 (слабый) до 10 (наиболее тяжелый) для правой и левой ноги. Введите балл для каждого симптома в столбцах, отмеченных справа и слева

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Нормальный | Легкая ­­­­­­­­­­­­­­-------------------------------------------------------------------------------Тяжелая | | | | | | | | | |
| 00 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 07 | 09 | 10 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Симптомы | Правый | Левый |
| 1. Боль, ломота, или жжение в ступнях, ногах |  |  |
| 1. “касание и покалывание” в ступнях, ногах более 2 недель |  |  |
| 1. Онемение (потеря чувствительности) в ступнях, ногах, более 2 недель |  |  |

Используйте один наивысший по тяжести балл из выше указанных для оценки субъективных сенсорных нейропатий.

|  |  |
| --- | --- |
| Субъективная оценка сенсорной нейропатии | Степень тяжести |
| * 00 | * 0 |
| * 01 - 03 | * 1 |
| * 04 - 06 | * 2 |
| * 07 - 10 | * 3 |
| Опасные для жизни | * 4 |

**Приложение 9**

**ШКАЛА СОСТОЯНИЯ (ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ) КАРНОФСКИ**

**Шкала статуса по индексу Карновского.** Индекс шкалы состояния эффективности/производительности Карновского позволяет классифицировать пациентов по функциональным нарушениям. Это может быть использовано для сравнения эффективности различных методов лечения и оценки прогноза у отдельных пациентов. Чем ниже показатель Карновского, тем хуже выживаемость при большинстве серьезных заболеваний.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Определение уровня (%) критерий | | |
| Способен вести нормальную деятельность и работать; особого ухода не требуется. | **100** | Норма: жалоб нет; нет признаков заболевания |
| **90** | Способен вести нормальную деятельность; незначительные признаки или симптомы заболевания |
| **80** | Нормальная активность с усилием; некоторые признаки или симптомы заболевания |
| Невозможно работать; способен жить дома и заботиться о самых личных нуждах; различная сумма необходимой помощи. | **70** | Заботится о себе; не в состоянии заниматься нормальной деятельностью или заниматься активной работой |
| **60** | Требует периодической помощи, но способен заботиться о большинстве своих личных потребностей |
| **50** | Требует значительной помощи и частой медицинской помощи |
| Невозможно заботиться о себе; требует эквивалент учреждения или больничной помощи; болезнь может быстро прогрессировать. | **40** | инвалид; требует особого ухода и помощи |
| **30** | Тяжелая инвалидность; показана госпитализация, хотя смерть не неизбежна |
| **20** | Тяжелый больной; необходима госпитализация и активное поддерживающее лечение |
| **10** | Умирающий; процессы быстро прогрессируют |
| **0** | Умер |

Список литературы:

1. Crooks, V, Waller S, et al. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. J Gerontol. 1991; 46: M139-M144. de Haan R, Aaronson A, et al.
2. Measuring quality of life in stroke. Stroke. 1993; 24:320- 327. Hollen PJ, Gralla RJ, et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies. Cancer. 1994; 73: 2087-2098. O'Toole DM, Golden AM.
3. Evaluating cancer patients for rehabilitation potential. West J Med. 1991; 155:384-387. Oxford Textbook of Palliative Medicine, Oxford University Press. 1993;109.
4. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. J Clin Oncology. 1984; 2:187-193.
5. Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis. Francesca Conradie, Andreas H Diacon, et al on behalf of Nix-TB Trial Team. N Engl J Med. Author manuscript; available in PMC 2020 Mar 5.N Engl J Med. 2020 Mar 5; 382(10): 893–902.

1. A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799 [↑](#footnote-ref-1)
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. [↑](#footnote-ref-2)
3. A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects with Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799 [↑](#footnote-ref-3)
4. Conradie F, Diacon A, Howell P, Everitt D, Crook A, Mendel C, et al. Sustained high rate of successful treatment outcomes: Interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid [Internet]. The 49th Union World Conference on Lung Health; 2018 Oct 25; The Hague. Available from: https://www.dropbox.com/s/gu8l27grq38psul/Nix%20TB%20interim%20results%20-%2010-25-18.pdf?dl=0 [↑](#footnote-ref-4)
5. Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis. Francesca Conradie, Andreas H Diacon, et al on behalf of Nix-TB Trial Team. N Engl J Med. Author manuscript; available in PMC 2020 Mar 5.N Engl J Med. 2020 Mar 5; 382(10): 893–902. [↑](#footnote-ref-5)
6. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. Conor D Tweed, Rodney Dawson et al. Lancet Respir Med. 2019 Dec;7(12):1048-1058. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30366-2. Epub 2019 Nov 12. [↑](#footnote-ref-6)
7. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis. 2018 update [↑](#footnote-ref-7)
8. Клиническое руководство по менеджменту лекарственно-устойчивого ТБ, 2020 г. [↑](#footnote-ref-8)
9. A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799 [↑](#footnote-ref-9)
10. Клиническое руководство по менеджменту лекарственно-устойчивого ТБ, 2020 г. [↑](#footnote-ref-10)
11. EndTB Severity Grading Scale for Adverse Events, version 5.0. Available from: http://endtb.org/resources/pharmacovigilance [↑](#footnote-ref-11)
12. Клиническое руководство по менеджменту лекарственно-устойчивого ТБ, 2020 г. [↑](#footnote-ref-12)