



## Проект endTV

# Клиническое и Программное Руководство по Лечению Туберкулеза с Применением Новых Противотуберкулезных Препаратов

Версия 4.0



## Примечание

Данное руководство предназначено в качестве рекомендательного руководства для регионов проекта «endTB» по использованию новых противотуберкулезных препаратов – бедаквилина и деламаида. Руководство предназначено для врачей и других специалистов в области здравоохранения, участвующих в работе проекта «endTB». В процессе создания руководства были предприняты все возможные усилия для обеспечения точности, надежности и соответствия действующим стандартам.

Ответственный врач или другой специалист в области здравоохранения несет ответственность за врачебное заключение при определении соответствующего ухода за пациентом или лечения. Вы можете использовать данное руководство «как есть» без каких-либо гарантий, и ни одна из перечисленных выше организаций не гарантирует, что содержащаяся здесь информация является полной или точной или не содержит ошибок. Выбирая использование этого руководства, вы подтверждаете и соглашаетесь с условиями этого отказа.

Обновленная версия данного руководства размещена на сайте [www.endTB.org](http://www.endTB.org). Руководство будет доступно на испанском, французском и русском языках.

При воспроизведении части или всего руководства, используйте соответствующую версию и дату:

*Консорциум endTB. Клиническое и Программное Руководство по Лечению Туберкулеза с Применением Новых Противотуберкулезных Препаратов Проекта «endTB». Версия 4.0; январь 2018 г.*

## Содержание

Список таблиц.....	5
Благодарность .....	6
Список сокращений .....	7
1. Введение .....	9
2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ГРУППАМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РИФАМПИЦИН-РЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА И ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ .....	10
3. КРИТЕРИИ ОТБОРА .....	11
3.1 Критерии отбора для назначения бедаквилина или деламаида.....	11
3.2 Новые и перепрофилированные препараты, которые будут использоваться для программы endTB.....	12
3.3 Соблюдение осторожности.....	13
3.3.1 Противопоказания для назначения новых и перепрофилированных препаратов.....	13
3.3.2 Взаимодействие с другими лекарственными средствами.....	14
3.3.3 Перекрывающиеся профили токсичности.....	15
4. Составление схемы лечения.....	18
4.1 Пошаговые указания при составлении схемы лечения.....	18
4.2 Операциональные исследования более коротких стандартизированных схем лечения с использованием новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов.....	23
4.3 Интерпретация фенотипических и генотипических результатов испытаний лекарственной чувствительности.....	23
4.4 Как определиться с выбором бедаквилина или деламаида.....	25
4.5 Дозировка новых и перепрофилированных препаратов.....	26
4.6 Продолжительность лечения бедаквилином и деламаидом.....	28
4.7 Внезарегистрированное применение новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов.....	29
4.7.1 Дети.....	30
4.7.2 Беременность и лактация.....	31
4.7.3 Внелегочный туберкулез.....	33

4.8	Особые группы населения.....	34
5.	Согласие пациента.....	34
5.1	Согласие пациента.....	34
5.2	Пример согласия пациента на лечение бедаквилином и деламанидом.....	35
6.	График мониторинга.....	42
6.1	График мониторинга дальнейшего наблюдения за пациентом.....	42
7.	Безопасность лекарственного средства.....	45
7.1.	Объем работы по сбору данных и определения.....	45
7.2	Учет, медицинская оценка и уведомление о нежелательных явлениях.....	47
7.3	Клиническое ведение выбранных побочных реакций.....	49
7.3.1	Периферическая нейропатия.....	49
7.3.2	Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения).....	53
7.3.3	Удлинение интервала QT.....	55
7.3.4	Нарушения со стороны зрительного нерва (неврит зрительного нерва).....	61
7.3.5	Повышенный уровень печеночных ферментов (гепатотоксичность).....	62
7.3.6	Нарушение слуха.....	63
7.3.7	Острое повреждение почек.....	68
7.3.8	Гипокалиемия.....	70
7.3.9	Гипотиреоз.....	74
7.4	Часто встречающиеся нежелательные явления.....	76
8.	Литература.....	83

## Список таблиц

<a href="#">Таблица 1 Препараты, рекомендуемые для лечения рифампицин-резистентного туберкулеза и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (на основе руководств ВОЗ по лечению лекарственно-резистентного туберкулеза, 2016 г.)</a>	9
<a href="#">Таблица 2 Противопоказания для новых и перепрофилированных препаратов*</a>	13
<a href="#">Таблица 3 Возможное взаимодействие с новыми противотуберкулезными препаратами<sup>§</sup></a>	14
<a href="#">Таблица 4 Возможное взаимодействие между антиретровирусными и новыми противотуберкулезными препаратами</a>	15
<a href="#">Таблица 5 Непротивотуберкулезные препараты, которые имеют потенциально перекрывающиеся профили токсичности с новыми противотуберкулезными препаратами</a>	17
<a href="#">Таблица 6 Этапы построения схем приема препаратов для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью</a>	19
<a href="#">Таблица 7 Примеры возможных схем лечения</a>	21
<a href="#">Таблица 8 Дозирование новых и перепозиционированных препаратов у взрослых</a>	26
<a href="#">Таблица 9 Лечение детей новыми и перепрофилированными лекарственными препаратами</a>	30
<a href="#">Таблица 10 Лечение беременных или женщин в период лактации новыми и перепрофилированными лекарственными препаратами</a>	30
<a href="#">Таблица 11 Лечение внелегочного туберкулеза новыми и перепрофилированными лекарственными препаратами</a>	33
<a href="#">Таблица 12 Особые группы населения</a>	34
<a href="#">Таблица 13 График мониторинга</a>	43
<a href="#">Таблица 14 Общее определение тяжести заболевания</a>	47
<a href="#">Таблица 15 Определение причинно-следственных категорий</a>	48
<a href="#">Таблица 16 Тактика ведения пациентов с периферической нейропатией в зависимости от степени тяжести</a>	50
<a href="#">Таблица 17 Тактика ведения пациентов с миелосупрессией в зависимости от степени тяжести</a>	53
<a href="#">Таблица 18 Тактика ведения пациентов с удлинением интервала QT в зависимости от степени тяжести</a>	59
<a href="#">Таблица 19 Тактика ведения пациентов с нарушением со стороны зрительного нерва в зависимости от степени тяжести</a>	61
<a href="#">Таблица 20. Тактика ведения пациентов с повышенным уровнем почечных ферментов в зависимости от степени тяжести</a>	63
<a href="#">Таблица 21 Тактика ведения пациентов с нарушением слуха в зависимости от степени тяжести</a>	65
<a href="#">Таблица 22 Тактика ведения пациентов с острым повреждением почек в зависимости от степени тяжести</a>	69
<a href="#">Таблица 23 Тактика ведения пациентов с гипокалиемией в зависимости от степени тяжести</a>	71
<a href="#">Таблица 24 Тактика ведения пациентов с гипомагниемией в зависимости от степени тяжести</a>	72
<a href="#">Таблица 25 Заместительная терапия калием</a>	73
<a href="#">Таблица 26 Заместительная терапия магнием</a>	73
<a href="#">Таблица 27 Тактика ведения пациентов с гипотиреозом в зависимости от степени тяжести</a>	74

## **Благодарность**

Данное руководство и проект «endTB» финансируются фондом Unitaid. Unitaid - уникальный механизм финансирования, который занимается поиском новых способов предотвращения, лечения и диагностики ВИЧ / СПИДа, туберкулеза и малярии быстрее, дешевле и эффективнее. Он берет принципиально новые идеи и превращает их в практические решения, которые могут помочь положить конец этим трем заболеваниям. Веб-страница: [www.unitaid.eu](http://www.unitaid.eu)

### **Основные авторы:**

Кван Джун Сеунг

Майкл Рич

Франсис Варэйн

### **Соавторы и Рецензенты:**

Кати Хьюисон

Алекс Тельнов

Чарльз Ссонко

Узма Хан

Натали Лакеналь

Лоренцо Гульельметти

## Список сокращений

aDSM	Активный мониторинг безопасности противотуберкулезных препаратов
ACTG	Группа Клинического Исследования СПИДа
НЯ	Нежелательная реакция
ДС	Действия по самообслуживанию
АЛТ	Аланин аминотрансфераза
Ам	Амикацин
Амх	Амоксициллин
АРТ	Антиретровирусная терапия
АРВ	Антиретровирусный
АСТ	Аспаратат аминотрансфераза
AZT	Зидовудин
Bdq	Бедаквилин
BMI	Индекс массы тела (ИМТ)
КСПН	Краткий скрининг на определение периферической нейропатии
Cfx	Клофазимин
Clv	Клавулановая кислота
Cm	Капреомицин
Cln	Циластатин
ЦНС	Центральная нервная система
Cs	Циклосерин
СТСАЕ	Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений
CYP	Цитохром P450
d4T	Ставудин
DAA	Противовирусные препараты прямого действия
ddI	Диданозин
DIm	Деламанид
DMID	Отделение Микробиологии и Инфекционных Заболеваний
DR-TB	Туберкулез с лекарственной устойчивостью
ТЛЧ	Определение лекарственной чувствительности
E	Этамбутол
ЭКГ	Электрокардиограмма
ECOG	Восточная объединенная онкологическая группа
EFV	Эфавиренц
EMA	Европейское медицинское агенство
ЭМГ	Электромиография
EMR	Электронный Медицинский Регистр
endTB	Проект по Расширению рынка по применению новых ПТП
EPO	Эритропоэтин
Eto	Этионамид
FDA	Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами США
FQ	Фторхинолон
ЖК	Желудочно-кишечный
И	Изониазид
И <sup>h</sup>	Изониазид в высокой дозировке
ВИЧ	Вирус Иммунодефицита Человека

Imp	Импипенем
IRD	Интерактивные Исследования и Разработка
Km	Канамицин
Lfx	Левифлоксацин
Lzd	Линезолид
MCV	Средняя Гематокритная Величина
МЛУ	Множественный лекарственно-устойчивый
МЛУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
Mfx	Моксифлоксацин
Mfx <sup>h</sup>	Моксифлоксацин в высокой дозировке
MSF	Врачи без границ
MTB/RIF	Микобактерия туберкулеза/Рифампицин
NCI	Национальный институт рака
NIAID	Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний
НПН	Нижний предел нормы
NTP	Национальная программа по борьбе с туберкулезом
NVP	Невирапин
Ofx	Офлоксацин
PAS	Пара-аминосалициловая кислота
PIH	Партнеры во имя здоровья
Pto	Протионамид
PO	Перорально
PV	Фармакологический надзор
QTcF	Интервал QT, скорректированный по формуле Фридерика
S	Стрептомицин
СНЯ	Серьезное нежелательное явление
SL	Второго ряда
SLD	Препарат второго ряда
СИОЗС	Селективный ингибитор обратного захвата серотонина
ТБ	Туберкулез
Trd	Теризидон
TDF	Тенофовир
ТТГ	Тиреотропный гормон
ВПН	Верхний предел нормы
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ШЛУ	Широкая лекарственная устойчивость
ШЛУ-ТБ	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
Z	Пиразинамид

## 1. Введение

В последнее время было получено условное разрешение контрольно-надзорных органов на применение двух лекарственных средств – бедаквилина, одобренного Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) в 2012г<sup>1</sup> и Европейским агентством по надзору в сфере лекарственных средств (EMA) в 2013г<sup>2</sup>, и деламанида, одобренного EMA в 2013 году. Для получения полноценного одобрения, производителям препаратов было необходимо провести исследования 3 Фазы в течение последующих нескольких лет, чтобы продемонстрировать эффективность и безопасность действия этих препаратов.

Недавно компания Otsuka сообщила о промежуточных результатах III фазы исследования Деламанида 213. Компания Janssen не зарегистрировала III фазу исследования Бедаквилина, хотя он является частью нескольких испытываемых схем лечения в других исследованиях (endTB, TB PRACTECAL, NiX-TB, Next, STREAM 2).

В дополнение к двум новым противотуберкулезным лекарственным препаратам, в 2016 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) повысила категорию двух перепрофилированных препаратов – линезолида и клофазимина – до основных препаратов второго ряда для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Также имеются данные клинических исследований, которые подтверждают использование карбапенемов (имипенем/циластатин и меропенем) для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью при определенных обстоятельствах.

В рамках механизма финансирования UNITAID, проект endTB направлен на увеличение применения новых противотуберкулезных препаратов в рамках ряда инициатив. Основным направлением проекта является назначение схем лечения большой когорте больных в 16 и более странах с применением новых противотуберкулезных препаратов под тщательным наблюдением и фармакологическим надзором.

Целью данного руководства является предоставление методической помощи врачам, осуществляющим лечение больных МЛУ-ТБ в рамках проекта endTB. Данное руководство не замещает руководство ВОЗ или руководство Национальной программы по борьбе с туберкулезом; это дополнительный документ к национальному руководству, при условии если оно не включало раздел о применении новых противотуберкулезных препаратов. Более того, данное руководство предполагается использовать в качестве шаблона, который будет адаптирован в рамках Национальных программ по борьбе с туберкулезом и проектов, при условии, что все изменения будут проведены в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

В данном руководстве представлены следующие инструкции в помощь врачу:

- Определить тех, кому необходимо назначить новые ТБ препараты.

---

<sup>1</sup> FDA website [online] Available at:

<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/ucm293600.htm>

<sup>2</sup> EMA website [Online]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002552/human\\_med\\_001699.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002552/human_med_001699.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

- Как составить схему лечения МЛУ-ТБ с применением новых ТБ препаратов.
- Внедрение тщательного мониторинга пациентов с целью наблюдения за реакцией на лечение и возникновения потенциальных нежелательных явлений.

В рамках проекта endTB активно применяется фармаконадзор за побочными реакциями, в том числе за возможными реакциями на новые противотуберкулезные препараты, которые будут представлены далее, посредством уведомления центральных учреждений в сфере фармаконадзора о серьезных побочных реакциях и составления ежеквартальных отчетов о нежелательных явлениях. Данное руководство содержит протоколы классификации и лечения нежелательных явлений.

## 2. Распределение по группам противотуберкулезных препаратов, используемых для лечения рифампицин-резистентного туберкулеза и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

В 2016 году ВОЗ провела перераспределение по группам противотуберкулезных препаратов, используемых для лечения рифампицин-резистентного туберкулеза (РР-ТБ) и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). ВОЗ отнесла бедаквилин и деламамид к противотуберкулезным лекарственным препаратам Группы D: «Вспомогательные препараты (не являются частью основной схемы лечения МЛУ-ТБ)». Поскольку новые противотуберкулезные препараты характеризуются наиболее выраженными показателями эффективности, Группа D2 имеет приоритет над D1 и D3. Перепрофилированные препараты, такие как линезолид из Группы С и клофазимин из Группы D3 (имипенем/циластатин и меропенем), также играют важную роль в построении эффективной схемы лечения. В этом руководстве рассматривается вопрос об использовании как новых, так и перепрофилированных препаратов для лечения МЛУ-ТБ. См. пошаговое руководство по построению схемы лечения МЛУ-ТБ в Разделе 4.1.

**Таблица 1. Препараты, рекомендуемые для лечения рифампицин-резистентного туберкулеза и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (на основе руководств ВОЗ по лечению лекарственно-резистентного туберкулеза, 2016 г.)**

<b>Группа А:</b> Фторхинолоны	Левофлоксацин Моксифлоксацин	Lfx Mfx	
<b>Группа В:</b> Инъекционные препараты второй линии	Амикацин Капреомицин Канамицин	Am Cm Km	
<b>Группа С:*</b> Другие основные препараты второй линии	Этионамид/протионамид Циклосерин/теризидон Линезолид <sup>[1]</sup> <sub>USEP</sub> Клофазимин	Eto/Pto Cs/Trd Lzd Cfz	
<b>Группа D:†</b> Вспомогательные препараты (не являются частью основной схемы лечения МЛУ-ТБ)	<b>D1</b>	Пиразинамид Этамбутол Изониазид в высоких дозах	Z E H <sup>h</sup>
	<b>D2</b>	Бедаквилин	Bdq

		Деламанид	Dlm
	<b>D3</b>	Парааминосалициловая кислота Имипенем-циластатин Меропенем Эртапенем Амоксициллин-клавуланат	PAS <sup>SEP</sup> Ipm/Cln Mpm Epm Amx/Clv

<sup>†</sup> Карбапенемы и клавуланаты предназначены для совместного применения; клавуланат доступен только в сочетании с амоксициллином.

### 3. Критерии отбора

#### 3.1. Критерии отбора для назначения бедаквилина и деламанида

Бедаквилин или деламанид могут назначаться пациентам двух групп:

1. К первой группе относится любой пациент, который не получает пяти препаратов с вероятной эффективностью из Групп А, В или С в комбинации, по крайней мере, с одним препаратом из Группы А и одним препаратом из Группы В в начале лечения. Общие ситуации для первой группы включают:
  - а. ШЛУ-ТБ (устойчивость к фторхинолону и, по крайней мере, одному инъекционному препарату).
  - б. Пре-ШЛУ-ТБ (устойчивость к фторхинолону или, по крайней мере, одному инъекционному препарату второго ряда, но не одновременно к двум препаратам).
  - в. Пациенты, у которых лечение с применением двух или более препаратов Группы С (этионамид/протионамид, циклосерин, линезолид, клофазимин) оказалось неэффективным.
  - г. Контакт с пациентом со спектром устойчивости а, б или в.
  - д. Пациенты с непереносимостью препаратов для лечения МЛУ-ТБ, необходимых для составления схемы лечения (например, ототоксическая реакция на инъекционный препарат, психоз на прием циклосерина или непрекращающаяся тошнота или рвота на прием этионамида).
  - е. Пациенты с "неблагоприятным" исходом лечения по схеме МЛУ-ТБ, в соответствии с определениями ВОЗ от 2013 года.
2. Ко второй группе относится любой пациент с высоким риском развития неблагоприятного исхода лечения, которому не рекомендуется более сильная схема лечения:
  - Пациенты с обширным или прогрессирующим заболеванием (множественные полости распада на рентгенограмме, двусторонние поражения или обширное повреждение паренхимы или множественные системные поражения).
  - Пациенты с высокой вероятностью нарастания дополнительной лекарственной устойчивости, неблагоприятного исхода лечения или смерти по причине сопутствующих заболеваний или состояний (противопоказание к приему лекарственного средства, пациенты с низким индексом массы тела (ИМТ), ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом).

- Пациенты, поступающие из лечебных учреждений с плохими результатами лечения МЛУ-ТБ, несмотря на хорошие программные условия (например, учреждения с опытом лечения при устойчивости к препаратам второго ряда).

Пациентам необходимо сдать мокроту на проведение ТЛЧ к препаратам второго ряда на момент начала лечения новыми ПТП. Проведение ТЛЧ к препаратам второго ряда имеет большое значение, т.к. спектр лекарственной устойчивости может повлиять на составление схемы лечения.

Следует обратить внимание, что с учетом вышеперечисленных критериев, проведение ТЛЧ к препаратам второго ряда не является требованием к применению новых противотуберкулезных препаратов. Некоторым пациентам лечение может проводиться без ТЛЧ к препаратам второго ряда, с учетом того, что в истории болезни указано, что проведение лечения с назначением пяти препаратов с вероятной эффективностью, в том числе фторхинолона и инъекционного препарата не представляет возможности; отмечается непереносимость основного ПТП второго ряда; или высокий риск развития неблагоприятного исхода лечения.

В программах лечения МЛУ-ТБ с показателями успеха ниже 80% следует изучить возможность пересмотра их стандартизованных и индивидуализированных схем лечения с целью включения новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов. Это особенно актуально для программ с низкими результатами лечения несмотря на жесткое руководство программой и поддержку пациентов. См. дополнительную информацию по построению схемы лечения МЛУ-ТБ в Разделе 4.1.

3.2 Новые и перепрофилированные препараты для использоваться в рамках программы «endTB»

#### **Новые препараты (Группа D2):**

- Бедаквилин (Bdq)
- Деламамид (Dlm)

#### **Перепрофилированные препараты:**

- Линезолид (Lzd) (Группа C).
- Клофазимин (Cfz) (Группа C).
- Карбапенемы (Группа D3). Наиболее часто применяются имипенем/циластатин (Ipm/Cln) или меропенем (Mpm). Рекомендуется комбинировать карбапенем как антибиотик бета-лактаминового класса с клавулановой кислотой в качестве ингибитора бета-лактамазы. Клавулановая кислота не поставляется в таблетках гарантированного качества отдельно, поэтому рекомендуется применение амоксициллин-клавуланата (Amx/Clv). Больше всего данных по клиническим случаям опубликовано в отношении меропенема. Обычно его вводят три раза в сутки. Эртапенем (Epm) также является карбапенемом противотуберкулезного действия и может вводиться один раз в сутки.

На данный момент опыт применения эртапенема практически отсутствует<sup>3,4</sup>, поэтому его назначение следует рассматривать только тогда, когда применение имипенема/циластатина или меропенема невозможно.

- По имеющимся данным, амоксициллин-клавуланат (Amx/Clv) (Группа D3) является слабоэффективным и не должен использоваться отдельно без карбапенема.

### 3.3 Соблюдение осторожности

#### 3.3.1 Противопоказания для новых и перепрофилированных препаратов

Нет абсолютных противопоказаний к применению какого-либо препарата при лечении МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, которое представляет серьезный риск смерти или истощения для пациента, если его лечение недостаточно. Однако существуют относительные противопоказания к использованию новых и перепрофилированных препаратов. Если врач считает, что потенциальная польза превышает потенциальный риск, лечение можно продолжать с осторожностью. Центральный медицинский комитет проекта EndTB всегда готов предоставить индивидуальную консультацию.

**Таблица 2 Противопоказания для новых и перепрофилированных препаратов\***

Препарат	Относительные противопоказания	Примечания/меры предосторожности
Все препараты	Установленная гиперчувствительность к препарату	Анафилаксия или тяжелая реакция на лекарственное средство в анамнезе, такая как синдром Стивенса-Джонсона, является абсолютным противопоказанием.
Бедаквилин, деламамид	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фоновая ЭКГ, демонстрирующая интервал QT с коррективкой Фридерика &gt; 500 мс (повторяющаяся); или</li> <li>• Случаи обморока, желудочковой аритмии или тяжелой коронарной недостаточности в анамнезе</li> </ul>	<p>Следует использовать с осторожностью, если интервал QT с коррективкой Фридерика &gt; 450/470 мс у мужчин/женщин.</p> <p>Если бедаквилин или деламамид применяют, несмотря на сердечные противопоказания, проводится еженедельный мониторинг ЭКГ и скрининг сывороточного электролита. Деламамид может удлинять интервал QT меньше, чем бедаквилин.</p>
Бедаквилин	Тяжелая печеночная недостаточность	Предостережения у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

<sup>3</sup> Tiberi S, D'Ambrosio L, De Lorenzo S, et al. Ertapenem may be useful for MDR/XDR-TB to simplify administration of carbapenem when the patient is at home. Eur Respir J 2016; 47: 333–336.

<sup>4</sup> van Rijn SP, van Altena R, Akkerman OW, van Soolingen D, van der Laan T, de Lange WC, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in patients with multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J 2016; 47(4): 1229-34.

Бедаквилин, даламанид, линезолид	Тяжелая почечная недостаточность	Предостережения у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.
Имипенем/циластатин, меропенем, эртапенем	Пациенты с нарушениями со стороны центральной нервной системы	Следует использовать с осторожностью, поскольку карбапенемы способны вызывать судороги.

\* См. информацию о безопасном применении во время беременности в Таблице 10.

### 3.3.2 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

**Таблица 3 Возможное взаимодействие с новыми противотуберкулезными препаратами<sup>5</sup>**

	Препарат	Примеры/примечания
<b>Следует избегать использования с бедаквилином</b>	Сильные/умеренные <b>индукторы</b> цитохрома P450 могут снижать уровень бедаквилина в крови	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эфавиренз*</li> <li>• Рифамицины: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Рифампицин</li> <li>○ Рифапентин</li> <li>○ Рифабутин</li> </ul> </li> <li>• Фенитоин</li> <li>• Карбамазепин</li> <li>• Фенобарбитал</li> <li>• Зверобой продырявленный</li> </ul>
	Сильные/умеренные <b>ингибиторы</b> цитохрома P450 могут повышать уровень бедаквилина в крови	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Усиленные ритонавиром ИП*</li> <li>• Азольные фунгициды для перорального введения (могут использоваться до двух недель): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Итраконазол</li> <li>○ Флуконазол<sup>†</sup></li> </ul> </li> <li>• Макролидные антибиотики, кроме азитромицина<sup>‡</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Кларитромицин</li> <li>○ Эритромицин</li> </ul> </li> </ul>
<b>Следует избегать использования с даламанидом</b>	Стандартное противотуберкулезное лечение первой линии (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Противотуберкулезное лечение препаратами первой линии в комбинации с установленной дозой HREZ, по-видимому, снижает уровень даламанида в первых исследованиях. Механизм не выяснен.</li> </ul>

\* См. полный список взаимодействий АРТ в Таблице 4.

<sup>†</sup> Все четыре азола для перорального введения ингибируют CYP3A4; итраконазол и позаконазол

являются более мощными ингибиторами, чем флуконазол или вориконазол.<sup>5</sup>

‡ Азитромицин не ингибирует изоферменты CYP, но удлиняет интервал QT, и по этой причине его применение может быть исключено.

§ См. более полный список препаратов, которые влияют и поддаются влиянию системы цитохрома P450, на веб-странице медицинского факультета университета Индианы «Взаимодействие препаратов» (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>).

**Таблица 4 Возможное взаимодействие между антиретровирусными и новыми противотуберкулезными препаратами**

	Препараты	Инструкции
<b>Следует избегать сочетания антиретровирусных препаратов с бедаквилином</b>	Эфавиренз (EFV)  (применение эфавиренза с бедаквилином приведет к снижению уровня бедаквилина)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Необходимо заменить эфавиренз на невирапин (NVP) или ингибитор интегразы. По возможности допускается 5-дневный период вымывания эфавиренза (замена на невирапин на 1-й день, а затем переход на схему лечения препаратов для лечения множественной лекарственной устойчивости через 5 дней). Если состояние больного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью критическое, период вымывания не требуется.</li><li>• Обратный переход к эфавирензу возможен сразу же после окончания лечения бедаквилином.</li></ul>
	Ритонавир, содержащий ингибиторы протеазы (ИП)  (Использование ритонавира с бедаквилином приведет к повышенным уровням бедаквилина)	<ul style="list-style-type: none"><li>• По возможности используется схема лечения антиретровирусными лекарственными препаратами без ИП. Одним из приемлемых решений является замена ИП ингибиторами переноса интегразной цепи (INSTI), такими как долутегравир (DTG) или ралтегравир (RAL).</li><li>• При необходимости применения ритонавир-содержащего ИП каждые две недели выполняют ЭКГ.</li></ul>
<b>Следует избегать применения антиретровирусных препаратов с деламанидом</b>	Отсутствуют	<ul style="list-style-type: none"><li>• Деламанид редко вступает во взаимодействие с антиретровирусными препаратами, поэтому дополнительный контроль над препаратами или корректировка схемы приема не требуются.<sup>6</sup></li></ul>

### 3.3.3 Перекрывающиеся профили токсичности

Необходимо приложить все усилия, чтобы избежать применения препаратов с перекрывающимися профилями токсичности. Однако могут существовать обстоятельства, при

<sup>5</sup> Brüggemann RJ, Alffenaar JC, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Inf Dis* 2009; 48(10): 1441–58.

<sup>6</sup> Mallikaarjun S, Wells C, Petersen C, Paccaly A, Shoaf SE, et al. Delamanid coadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016; 60(10): 5976-85.

которых другие варианты отсутствуют и потенциальная польза превышает риск. Например, пациенту со слабым психическим здоровьем и высоким риском самоубийства, который должен получать линезолид согласно схеме лечения (другие варианты противотуберкулезных препаратов отсутствуют), может потребоваться дополнительное серотонинергическое лечение.

Психиатрические препараты обычно требуются пациентам с МЛУ-ТБ при лечении психоза или реактивной депрессии, вызванных циклосерином. В частности, хорошо известна способность антипсихотических средств удлинять интервал QT. Врач, ответственный за лечение больного туберкулезом, должен понимать воздействие и побочные эффекты психиатрических препаратов, а также вести наблюдение за больными с МЛУ-ТБ, принимающими данные препараты, даже если пациент находится под наблюдением психиатра.

Наконец, в этой таблице приведен ряд кардиотропных препаратов, которые применяют для пациентов с МЛУ-ТБ по ряду неправильных причин, таких как «предотвращение» аритмии, лечение сердечных симптомов или сокращение интервала QT. На самом деле не существует таких кардиотропных препаратов, которые могут противодействовать или «защищать» от удлинения интервала QT. Поэтому препараты для контроля сердечного ритма и частоты сердечных сокращений следует назначать только при наличии четких показаний. Синусовая тахикардия часто является физиологической реакцией на другие патологии. Ее следует рассматривать как симптом, а не как нарушение со стороны сердца. Так, например, не следует применять бета-блокаторы для лечения синусовой тахикардии у больных туберкулезом.<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup> endTB Medical Review Board. Beta-blocker use in MDR-TB patients, ver 2.0. 17 January 2017.

**Таблица 5 Непротивотуберкулезные препараты, которые имеют потенциально перекрывающиеся профили токсичности с новыми противотуберкулезными препаратами**

	Препараты	Примеры/примечания
<b>Следует избегать использования с бедаквилином, деламамидом</b>	Препараты, которые вызывают удлинение QT или влияют на сердечный ритм*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Азольные фунгициды для перорального введения (могут использоваться до двух недель):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Кетоконазол</li> <li>○ Итраконазол</li> <li>○ Флуконазол</li> </ul> </li> <li>• Макролидные антибиотики:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Азитромицин</li> <li>○ Кларитромицин</li> <li>○ Эритромицин</li> </ul> </li> <li>• Антипсихотические препараты (все они несут некоторый риск), в том числе:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Галоперидол</li> <li>○ Рисперидон</li> </ul> </li> <li>• Многие препараты против тошноты, например:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ондансетрон</li> <li>○ Гранисетрон</li> <li>○ Домперидон</li> <li>○ Хлорпромазин</li> </ul> </li> <li>• Метадон</li> <li>• Кардиотропные препараты, которые могут влиять на сердечный ритм, например:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Амиодарон</li> <li>○ Бета-блокаторы</li> <li>○ Дигоксин</li> <li>○ Квинидин</li> </ul> </li> </ul>
<b>Следует избегать использования с линезолидом</b>	Препараты, повышающие уровень серотонина	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI): флуоксетин, пароксетин</li> <li>• Трициклические антидепрессанты: амитриптилин, нортриптилин</li> <li>• Агонисты рецепторов серотонина 5-HT1</li> <li>• Ингибиторы MAO: фенелзин, изокарбоксазид</li> <li>• Другие серотонинергические препараты: меперидин, бупропион или буспирон, кветиапин</li> </ul>

\* Это не полный список. Врачи должны быть осведомлены о лекарственных препаратах, способных продлевать интервал QT, которые могут принимать их пациенты с МЛУ-ТБ (см. [CredibleMeds.org](http://CredibleMeds.org)).<sup>8</sup>

<sup>8</sup> Woosley RL, Black K, Heise CW, Romero K. CredibleMeds.org: What does it offer? *Trends Cardiovasc Med*, 2017. pii: S1050-1738(17)30114-7.

## 4 Составление схемы лечения

### 4.1 Пошаговые указания при составлении схемы лечения

Разработка или построение схемы приема новых противотуберкулезных препаратов осуществляется в соответствии с промежуточными руководствами ВОЗ для бедаквилина (2013 г.) и делаганида (2014 г.), с новыми рекомендациями ВОЗ 2016 года по ЛР-ТБ и обновленными руководствами для бедаквилина (2017 г.). В руководствах ВОЗ по лечению ЛР-ТБ от 2016 г. пересмотрена иерархия распределения препаратов по группам, используемая для лечения РР-ТБ (Группы А-Д).

*«Общепринятая схема лечения предусматривает применение, по меньшей мере, пяти эффективных противотуберкулезных препаратов во время интенсивной фазы, включая пиразинамид и четыре основных противотуберкулезных препарата второй линии – один из Группы А, один из Группы В и, по меньшей мере, два из Группы С (условная рекомендация, подтверждающих данных недостаточно). Если минимум эффективных противотуберкулезных препаратов не может быть составлен согласно предложенной выше схеме, разрешается добавление лекарственного препарата из Группы D2 и других препаратов из Группы D3, чтобы довести общее количество до пяти».<sup>9</sup>*

Определение «эффективный противотуберкулезный препарат» включает как результаты лабораторных испытаний на лекарственную чувствительность, так и историю лечения туберкулеза у пациента, включая историю контактов с туберкулезом. Иными словами, для определения того, считается ли конкретный препарат эффективным противотуберкулезным препаратом, часто необходима клиническая оценка.

Противотуберкулезный препарат считается эффективным, если:

1. Данный препарат не использовался в схеме лечения, с помощью которой не удалось вылечить данного пациента.
2. Испытания на лекарственную чувствительность, проведенные на штамме пациента, указывают на его восприимчивость к данному препарату.
3. Не известна его резистентность к препаратам с высокой перекрестной резистентностью. Например, резистентность к канамицину сильно связана с резистентностью к амикацину.
4. Не известно о непосредственных контактах пациента с лицами, резистентными к данному препарату.
5. Исследования резистентности показывают, что резистентность к препарату редко встречается у пациентов с аналогичной историей лечения туберкулеза.<sup>10</sup> Это особенно важно для препаратов, которые обычно не проходят испытания на лекарственную чувствительность.

Иерархия этапов построения схемы лечения основана на данных об эффективности данного препарата против туберкулеза, его возможных побочных эффектах и вероятной фоновой резистентности штаммов МЛУ-ТБ.

---

<sup>9</sup> WHO. Treatment guidelines for DR-TB: 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04). 2016. Table 1, p. 10. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>

<sup>10</sup> WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of DR-TB (WHO/HTM/TB/2014.11). 2014. Section 5.7.1. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf)

**Таблица 6 Этапы построения схем приема препаратов для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью**

Этапы	Группа	Препараты
<p><b>Этап 1: Оценка необходимости применения бедаквилина или деламаида:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Как подробно описано в разделе 3.1.2, бедаквилин или деламаид используют для лечения любого пациента с риском неблагоприятного исхода, в том числе, для пациентов из районов, демонстрирующих плохие результаты лечения МЛУ-ТБ (успех &lt; 80%), несмотря на хорошие условия программы.</li> <li>• У некоторых пациентов, бедаквилин или деламаид могут быть добавлены в схему лечения в качестве шестого лекарственного средства с целью максимального увеличения вероятности наличия пяти эффективных препаратов (альтернативно, бедаквилин или деламаид можно считать одним из пяти эффективных препаратов в схеме лечения).</li> <li>• Бедаквилин или деламаид являются наиболее предпочтительным вариантом в случае подтвержденной или предполагаемой резистентности к препаратам второй линии (например, ШЛУ-ТБ или предварительный диагноз ШЛУ-ТБ), непереносимости или противопоказаний к другим противотуберкулезным препаратам второй линии.</li> <li>• Бедаквилин и деламаид могут использоваться в одной и той же схеме лечения. Возможность применения бедаквилина и деламаида следует рассматривать во всех случаях штаммов устойчивости к фторхинолону. При необходимости добавляют оба препарата Группы D2, чтобы добиться наличия пяти эффективных препаратов в схеме лечения.</li> <li>• Бедаквилин или деламаид являются наиболее предпочтительным вариантом при замене другого инъекционного препарата.</li> </ul>	D2	Bdq Dlm
<p><b>Этап 2. Применение фторхинолона (FQ) более позднего поколения.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• По возможности следует избегать приема моксифлоксацина при использовании нескольких препаратов, удлиняющих интервал QT.</li> <li>• При низкой устойчивости к фторхинолону можно рассмотреть применение высоких доз моксифлоксацина (Mfx<sup>h</sup>); в этом случае данный препарат нельзя считать эффективным.</li> <li>• Благодаря сильному воздействию на МЛУ-ТБ и относительно хорошему профилю побочных эффектов фторхинолон может также использоваться у пациентов при неустановленной эффективности, но он не считается эффективным препаратом.</li> </ul>	A	Lfx Mfx
<p><b>Этап 3. Добавление инъекционных препаратов второй линии.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Из-за высокой частоты нежелательных явлений (НЯ), инъекционные препараты часто не используются, за исключением случаев их вероятной эффективности и надлежащего контроля. Если эффективность является неопределенной (например, благоприятный результат испытаний на лекарственную</li> </ul>	B	Am Cm Km

<p>чувствительность, но наличие истории использования в схеме лечения, с помощью которой не удалось вылечить пациента), соотношение польза/риск для их включения в схему лечения должно обсуждаться с пациентом».</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При добавлении инъекционных препаратов второй линии показан тщательный мониторинг слуха, функции почек и электролитов (инъекции прекращают при потере слуха 1 уровня или почечной токсичности 1 уровня). В случае невозможности проведения тщательного мониторинга применяют альтернативные препараты.</li> <li>• Следует избегать введения инъекций детям, пожилым людям и пациентам с ВИЧ.</li> </ul>		
<p><b>Этап 4. Добавление двух или более основных препаратов второй линии.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Линезолид считается очень эффективным, но имеет высокую частоту НЯ.</li> <li>• Если этионамид/протионамид или циклосерин/теризидон были ранее безуспешно использованы в схеме лечения данного пациента, их редко применяют из-за высокой частоты НЯ. При лечении таких пациентов они не могут считаться эффективными.</li> </ul>	C	Lzd Cfz Eto/Pto Cs/Trd
<p><b>Этап 5. Рассмотрение препаратов первой линии.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Противотуберкулезные препараты первой линии обычно характеризуются ограниченной полезностью, потому что они использовались ранее, но в некоторых случаях их можно рассматривать.</li> <li>• Во многих странах отмечается значительная распространенность устойчивости к пиперазину среди штаммов МЛУ-ТБ. В таких ситуациях пиперазин можно добавить в схему лечения, но не считать одним из 5 эффективных препаратов.</li> <li>• Если испытания на лекарственную чувствительность в надежной лаборатории демонстрируют устойчивость к пиперазину, не следует добавлять его в схему лечения. В таких случаях его нельзя считать эффективным препаратом.</li> <li>• Изониазид в высокой дозе не может считаться вероятным эффективным препаратом.</li> <li>• Следует избегать комбинации линезолида с высокими дозами изониазида из-за потенциальной аддитивной токсичности в отношении невропатии.</li> </ul>	D1	Z H <sup>h</sup> E
<p><b>Этап 6. Добавление препаратов Группы D3.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Препараты Группы D3 добавляют, чтобы добиться наличия пяти эффективных препаратов в схеме лечения.</li> <li>• При использовании карбапенемов рекомендуется также применять клавуланат (клавулановую кислоту).</li> </ul>	D3	PAS Ipm/Cln Mpm Epm

Вышеуказанные этапы не применимы к стрептомицину или тиацетазону. Учитывая неясную роль стрептомицина или тиацетазона в повышении эффективности схем лечения МЛУ-ТБ и в

развитии сопутствующих НЯ, многие врачи полностью исключают эти препараты из схем лечения МЛУ-ТБ.

Если другие варианты недоступны, эти препараты могут рассматриваться для использования в схемах лечения МЛУ-ТБ:

- Штаммы МЛУ-ТБ часто резистентны к стрептомицину, при этом почти всегда существуют альтернативные инъекционные препараты. Использовать стрептомицин следует только при наличии зарегистрированной чувствительности, соблюдении критериев вероятной эффективности, невозможности использования инъекционных препаратов второй линии, отсутствии случаев инъекционной ототоксичности в анамнезе, а также отсутствии других вариантов включения пяти эффективных препаратов в схему лечения.
- Тиацетазон является слабым бактериостатическим препаратом и, вероятно, оказывает минимальное воздействие на МЛУ-ТБ. Его следует использовать только у ВИЧ-отрицательных пациентов. Его нельзя считать эффективным препаратом.

**Таблица 7 Примеры возможных схем лечения**

Тип пациента	Типичная схема лечения при МЛУ* плюс новые и перепрофилированные препараты	Примеры†
Пациент очень слабый, в тяжелом состоянии или при значительном поражении легких, но он никогда ранее не лечился от МЛУ-ТБ (“простая множественная лекарственная устойчивость”; маловероятна устойчивость к препаратам второй линии).	Типичная схема лечения при МЛУ плюс деламанид или бедаквилин	Бедаквилин- левофлоксацин- канамицин-протионамид- циклосерин- пиразинамид  Деламанид- левофлоксацин- канамицин-протионамид- циклосерин- пиразинамид
Пациенты, прибывающие из районов, обслуживаемых лечебным учреждением с плохими результатами лечения МЛУ-ТБ, несмотря на хорошие условия программы (например, участки с обширным фоновым уровнем резистентности к препаратам второй линии).	Типичная схема лечения при МЛУ плюс деламанид или бедаквилин	Бедаквилин- левофлоксацин- канамицин-протионамид- циклосерин- пиразинамид  Деламанид- левофлоксацин- канамицин-протионамид- циклосерин- пиразинамид
Пациент обладает устойчивостью к инъекционным препаратам по	Типичная схема лечения при МЛУ с бедаквилином или деламанидом заменяется на инъекционный препарат.	Бедаквилин- левофлоксацин- протионамид- циклосерин-

<p>результатам проверки лекарственной чувствительности или испытывает (или находится в области высокого риска появления) ототоксичность или почечную токсичность.</p>	<p>Может быть добавлен линезолид в случае, если эффективность этионамида/протионамида, циклосерина/теризидона или пиразинамида маловероятна или неизвестна.</p>	<p>пиразинамид Деламанид - левофлоксацин-протионамид-циклосерин-пиразинамид Деламанид - левофлоксацин-линезолид-протионамид-циклосерин-пиразинамид</p>
<p>Пациент имеет устойчивость к фторхинолону при испытании на лекарственную чувствительность.</p>	<p>Типичная схема лечения при множественной лекарственной устойчивости при отсутствии фторхинолона плюс два из следующих препаратов: бедаквилин/деламанид/линезолид. Все три препарата могут быть добавлены вдобавок к фторхинолону, если есть другая устойчивость</p> <p>Моксифлоксацин в высокой дозе может быть назначен в случае низкого уровня устойчивости к фторхинолону, но не должен считаться эффективным препаратом.</p>	<p>Бедаквилин-линезолид-канамицин-протионамид-циклосерин-пиразинамид</p> <p>Бедаквилин-линезолид-канамицин-протионамид-циклосерин-пиразинамид - моксифлоксацин<sup>вд</sup></p> <p>Бедаквилин-деламанид-канамицин-протионамид-циклосерин-пиразинамид</p> <p>Бедаквилин-деламанид-линезолид-канамицин-пиразинамид</p>
<p>Подтверждённый ШЛУ-ТБ или</p> <p>Пациент не прошел обычный курс лечения МЛУ-ТБ и, вероятно, имеет устойчивость к инъекционным препаратам и фторхинолонам («вероятная широкая лекарственная устойчивость»).</p>	<p>Любые препараты группы А, которые могут оказаться эффективными, плюс 3-4 препарата группы D.</p> <p>В случае неудачи лечения по схеме для МЛУ-ТБ, этионамид/протионамид, циклосерин и пиразинамид обычно не могут считаться эффективными.</p> <p>Моксифлоксацин в высокой дозе может быть назначен в случае низкого уровня устойчивости к фторхинолону.</p>	<p>Бедаквилин-деламанид-линезолид-клофазимин-циклосерин-парааминосалициловая кислота</p> <p>Бедаквилин-деламанид-линезолид-клофазимин-этионамид-циклосерин</p> <p>Бедаквилин-деламанид-линезолид-клофазимин-циклосерин-парааминосалициловая кислота-моксифлоксацин<sup>вд</sup></p> <p>Бедаквилин-деламанид-линезолид-клофазимин-этионамид-циклосерин-</p>

		имипенем/циластатин-амоксициллин/клавуланат
--	--	---

\* «Типичная схема лечения МЛУ-ТБ» означает схему лечения МЛУ-ТБ, рекомендованную ВОЗ в 2016 году, в которую обычно входят, по меньшей мере, пять эффективных противотуберкулезных препаратов во время интенсивной фазы, включая пиразинамид и четыре основных противотуберкулезных препарата второй линии – одного из группы А, одного из группы В и по меньшей мере двух из группы С.

† Примеры не являются исчерпывающими. Всегда обращайтесь к рекомендациям «как составить схему лечения».

#### 4.2 Операционные исследования более коротких стандартизованных схем лечения с использованием новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов

Некоторые программы проводят операционные исследования с применением более коротких стандартизованных схем лечения на основе новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов. Стандартизованные схемы лечения используются только в условиях операционных исследований, при наличии протокола исследований, при условии дополнительного одобрения этического комитета, усиленного контроля и анализа, а также распространения результатов. Шаблон протокола исследования для модифицированных более коротких схем лечения МЛУ-ТБ с использованием новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов можно найти на веб-сайте Глобальной инициативы по сдерживанию распространения лекарственной устойчивости (<http://www.stoptb.org/wg/mdrtb/>). Может потребоваться помощь при внедрении данного протокола в местных условиях.

Примеры более коротких стандартизованных схем лечения МЛУ-ТБ новыми и перепрофилированными противотуберкулезными препаратами, которые могут использоваться в условиях операционных исследований, включают:

- 9 Бедаквилин-линезолид-моксифлоксацин-пиразинамид
- 9 Бедаквилин-клофазимин-линезолид-левофлоксацин-пиразинамид
- 9 Бедаквилин-деламанид-линезолид-левофлоксацин-пиразинамид
- 9 Делаганид-клофазимин-линезолид-левофлоксацин-пиразинамид
- 9 Делаганид-клофазимин-моксифлоксацин-пиразинамид

Примеры более коротких стандартизованных схем лечения ШЛУ-ТБ новыми и перепрофилированными противотуберкулезными препаратами, которые могут использоваться в условиях операционных исследований, включают в себя:

- 9 Бедаквилин-деламанид-линезолид-клофазимин

Вышеупомянутые схемы лечения являются частью запланированных клинических испытаний в рамках проекта endTB. Необходимо сообщать о достигнутых результатах лечения и зафиксированных нежелательных явлениях. Положительные (или отрицательные) результаты оперативных исследований по вышеуказанным схемам лечения могут в конечном итоге быть подтверждены клиническими исследованиями в рамках программы endTB.

#### 4.3 Интерпретация фенотипических и генотипических результатов испытаний лекарственной чувствительности

Препарат	Примечания
Изониазид	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Устойчивость к изониазиду классифицируют как устойчивость высокого уровня (минимальная подавляющая концентрация)</li> </ul>

	<p>&gt;2 мкг/мл) или низкого уровня (минимальная подавляющая концентрация 0,2–1 мкг/мл).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мутация гена <i>katG</i> подтверждает устойчивость высокого уровня к изониазиду; мутация гена <i>inhA</i> подтверждает устойчивость низкого уровня к изониазиду.</li> <li>• Некоторые клинические врачи будут использовать высокую дозу изониазида, в тот момент, когда испытание лекарственной чувствительности продемонстрирует устойчивость низкого уровня, но существует очень ограниченное клиническое доказательство для поддержки данной практики.</li> </ul>
Пиразинамид	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Секвенирование гена <i>rpsA</i> может быть полезным при определении устойчивости пиразинамида.</li> <li>• Фенотипическое испытание пиразинамида может быть проведено в квалифицированных лабораториях.</li> </ul>
Фторхинолон	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мутация гена <i>gyrA</i> подтверждает устойчивость высокого уровня по классу фторхинолона. Фторхинолон (включая моксифлоксацин<sup>ВД</sup>) не следует использовать в таких случаях.</li> <li>• Определения устойчивости низкого и высокого уровня основаны на последних консультациях экспертов и могут быть изменены: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Низкоуровневая устойчивость к фторхинолону определяется как устойчивость в индикаторной трубке роста микобактерий к офлоксацину при 2,0 мг/л или левофлоксацину при 1,0 мг/л или моксифлоксацину при 0,25 мг/л), но подвержена высокому уровню моксифлоксацина при 1,0 мг/л (пороговые значения отличаются в середе Левенштайна-Йенсена (ЛЙ), Миддлбрука 7Н10 и 7Н11). Моксифлоксацин<sup>ВД</sup> можно использовать в таких случаях, но его не следует считать эффективным препаратом.</li> <li>○ Высокоуровневая устойчивость к фторхинолону определяется как устойчивость к моксифлоксацину в индикаторной трубке роста микобактерий при 1,0 мг/л. Моксифлоксацин<sup>ВД</sup> вряд ли будет эффективным в таких случаях.</li> </ul> </li> </ul>
Инъекционное	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Считается, что мутация гена <i>rrs</i> подтверждает перекрестную устойчивость ко всем инъекционным лекарственным препаратам, включая умеренную устойчивость к капреомицину.</li> <li>• Считается, что мутация промотора <i>eis</i> подтверждает низкоуровневую устойчивость к канамицину, амикацину и капреомицину. Некоторые клинические врачи будут использовать амикацин или капреомицин в присутствии мутации промотора <i>eis</i>, в то время как другие считают, что профиль побочных эффектов и низко-уровневая устойчивость, связанная с мутацией гена <i>eis</i>, не оправдывают использование амикацина или капреомицина, если доступны</li> </ul>

	<p>другие препараты. В таких случаях амикацин или капреомицин не следует считать эффективным препаратом.</p>
<p>Этионамид/протионамид</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мутация гена <i>inhA</i> подтверждает перекрестную устойчивость к изониазиду и этионамиду/протионамиду; мутация гена <i>katG</i> подтверждает устойчивость к изониазиду но не к этионамиду/протионамиду. Если присутствует мутация гена <i>inhA</i>, то этионамид/протионамид не следует использовать. При отсутствии мутации гена <i>inhA</i> следует учитывать историю болезни, поскольку существуют другие мутации, которые подтверждают устойчивость к этионамиду/протионамиду (например, ген <i>ethA</i>), которые не испытываются в коммерчески доступных анализах олигонуклеотидными зондами.</li> <li>• Фенотипическое испытание этионамида/протионамида может проводиться в квалифицированных лабораториях.</li> </ul>
<p>Циклосерин, парааминосалициловая кислота</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фенотипическое испытание парааминосалициловой кислоты и циклосерина/теризидона может проводиться в квалифицированных лабораториях. Однако лаборатории, не входящие в сеть наднациональных лабораторий, все чаще предпочитают не проводить данные испытания из-за трудностей с получением надежных результатов.</li> </ul>
<p>Линезолид, клофазимин, бедаквилин, деламанид</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фенотипическое испытание данных препаратов ограничено наднациональными лабораториями и, как правило, считается надежным. Однако, клиническое значение данных результатов остается неясным.</li> </ul>

#### 4.4 Как определиться с выбором бедаквилина или деламанида

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

- К настоящему времени опыт применения бедаквилина<sup>11,12,13,14</sup> при лечении ШЛУ-ТБ шире, чем деламанида<sup>15</sup>.

<sup>11</sup> Guglielmetti L, Jaspard M, Le Du D, Lachatre M, Marigot-Outtandy D, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2017; 49(3): 1601799.

<sup>12</sup> Ndjeka N, Conradie F, Schnippel K, Hughes J, Bantubani N, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19(8): 979-985.

<sup>13</sup> Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, Conradie F, Danilovits M, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2016; 47(2):564-574.

<sup>14</sup> Udwardia ZF, Ganatra S, Mullerpattan JB. Compassionate use of bedaquiline in highly drug-resistant tuberculosis patients in Mumbai, India. *Eur Respir J* 2017; 49(3).

<sup>15</sup> Hewison C, Ferlazzo G, Avaliani Z, Hayrapetyan A, Jonckheere S, et al. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(10). doi: 10.3201/eid2310.170468.

- Отличный профиль безопасности деламанида был подтвержден в клиническом исследовании фазы III. В некоторых анализах также отмечалась более быстрая конверсия культуры, но это не оказывало существенного влияния на конечный результат лечения. По бедаквилину клиническое исследование фазы III не завершено.
- Деламанид обладает меньшим лекарственным взаимодействием с АРВ и другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися ферментами цитохрома Р450, таким как СYP3A4.
- Существует потенциальная перекрестная устойчивость между клофазимином и бедаквилином.

#### 4.5 Дозировка новых и перепрофилированных препаратов

**Таблица 8 Дозирование новых и перепрофилированных препаратов у взрослых**

Лекарственное средство	Предлагаемое дозирование *	Примечания
Бедаквилин (таблетки 100 мг)	400 мг один раз в сутки в течение 2 недель, затем 200 мг 3 три раза в неделю впоследствии.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Минимум 48 часов между приемом доз после первых 2 недель.</li> </ul>
Деламанид (таблетки 50 мг)	100 мг два раза в сутки (200 мг общая суточная доза).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 дней в неделю.</li> </ul>
Линезолид (таблетки 600 мг)	600 мг один раз в сутки на протяжении лечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предпочтительно 7 дней в неделю, хотя во многих программах используется дозировка 6 дней в неделю.</li> <li>• Альтернативные режимы приема дозы для пациентов, страдающих НЯ: 600 мг три раза в неделю (понедельник-среда-пятница) или 300 мг ежедневно.</li> </ul>
Клофазимин (желатиновые капсулы 50, 100 мг)	200 мг один раз каждый день в течение 2 месяцев, затем 100 мг ежедневно на протяжении всего лечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предпочтительно 7 дней в неделю, хотя во многих программах используется дозировка 6 дней в неделю для удобства.</li> </ul>

<p>Имипенем/циластатин** (в одном флаконе содержится 500 мг имипенема и 500 мг циластатина) и другие карбапенемы</p>	<p>Имипенем/циластатин 1 и внутривенно два раза в сутки (основываясь на компоненте имипенема); два флакона вводят в качестве 40-60 минутной инфузии два раза в сутки (всего четыре флакона каждый день). Минимум 10 часа между инфузиями.</p> <p>Меропенем: 2 г внутривенно три раза в сутки.</p> <p>Эртапенем: 2 г внутривенно один раз в сутки.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 дней в неделю в течение госпитализации или в начале лечения: Допускается приём 6 дней в неделю на этапе амбулаторного лечения.</li> <li>• Первая доза всегда выдаётся в учреждении здравоохранения при наличии анти-шокового набора.</li> <li>• Продолжительность зависит от количества эффективных препаратов в схеме лечения. После конверсии культуры и до конца лечения настоятельно рекомендуется наличие в схеме по крайней мере 4 эффективных препаратов. Некоторым пациентам с высокоустойчивыми штаммами может потребоваться приём имипенема/циластатина в течение всего периода лечения.</li> </ul>
<p>Таблетки амоксициллин/клавуланат 875/125 или порошок для приготовления раствора для инъекций 1000/200</p>	<p>В случае дозировки в качестве дополнительной терапии карбапенем:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доза, основанная на компоненте клавулановой кислоты, 125 мг 60 минут перорально перед внутривенным капельным введением карбапенема.</li> <li>• Или 200 мг внутривенно за 30 минут до внутривенного капельного введения карбапенема.</li> </ul> <p>Если дозировка в качестве лекарственного препараты группы 5 в схеме лечения без карбапенема, доза на основании компонента амоксициллина (максимальная суточная доза составляет 3 000 мг</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При применении карбапенема следует добавлять амоксициллин/клавуланат.</li> <li>• Карбапенем является предпочтительным бета-лактамным антибиотиком; однако если карбапенем недоступен, в некоторых программах могут вместо этого использовать амоксициллин/клавуланат.</li> </ul>

	амоксициллина): • <b>Взрослые и дети:</b> 80 мг/кг/сутки амоксициллинового компонента в 2 приема.	
--	--	--

\* Все продолжительности представляют собой полную продолжительность лечения МЛУ-ТБ, если не указано иное.

\*\* Пациентам, принимающим имипенем/циластатин, требуется долгосрочный доступ к центральным венам из-за внутривенных инъекций дважды в сутки. Предпочтительными являются системы имплантируемого доступа, такие как катетеры «Port-a-cath»: Хотя и не требуется для получения имипенема, размещение катетера Port-a-cath делает долгосрочную инъекцию имипенема более удобной, более гигиеничной и менее вредной для периферических вен в сравнении с повторением инъекций имипенема дважды в сутки. Введение катетера Port-a-cath представляет собой незначительную хирургическую процедуру, занимающую от 30 минут до 1 часа. Швы снимаются на 7-10 послеоперационный день. Как правило, доставка жидкостей и медикаментов осуществляется с помощью специальной иглы Губера, вставляемой через кожу и заменяемой один раз в неделю. В идеале, иглу следует извлекать в субботу вечером и заменять в понедельник утром, чтобы пациент мог провести день без иглы (с целью принять душ и вымыть голову, поскольку место введения иглы (при ее наличии) не должно намокать).

#### 4.6 Продолжительность лечения бедаквилином и деламамидом

Одно из наиболее распространенных недопониманий среди клинических врачей заключается в том, что бедаквилин и деламамид можно назначать только на 24 неделе. Фактически, данные препараты должны назначаться на срок не менее 24 недель и могут быть продлены до полного окончания курса лечения.

Пациенты, участвующие в проекте endTB, часто подвергаются тяжелому предварительному лечению, и испытание лекарственной чувствительности демонстрирует их широкую лекарственную устойчивость. При этом нет необходимости останавливать прием бедаквилина и деламаида, если это единственные последние безопасные и эффективные препараты. Такой подход приведет к возобновлению рисков даже после конверсии культуры.<sup>16</sup>

Другие исследования продемонстрировали полную безопасность длительного использования бедаквилина<sup>17</sup>. Программа фармаконадзора проекта endTB в 2017 г. не выявила каких-либо неожиданных проблем, связанных с безопасностью бедаквилина или деламаида. Поэтому

<sup>16</sup> Sinha A, Tassew Y, Khusainova Z, et al. Effectiveness of TB treatment regimens containing bedaquiline with repurposed drugs for drug-resistant tuberculosis in the Chechen Republic, Russian Federation. Abstract OA-3036. [Online]. 2016 [Cited 2017 May 16]. Доступно по ссылке: [http://www.theunion.org/what-we-do/journals/ijtld/body/UNION\\_Abstract\\_Book\\_2016-Web.pdf](http://www.theunion.org/what-we-do/journals/ijtld/body/UNION_Abstract_Book_2016-Web.pdf).

<sup>17</sup> Guglielmetti L, Jaspard M, Le Du D, Lachatre M, Marigot-Outtandy D, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2017; 49(3): pii: 1601799.

лечение должно быть продлено по клиническому усмотрению назначающего врача при соответствующем контроле.

Распространенными причинами продления приема бедаквилина и деламаида дольше, чем на 24 недели, являются:

- Наличие в схеме лечения менее пяти эффективных препаратов в случае прекращения приема бедаквилина или деламаида.
- Поздний или медленный отклик на лечение. Например, у пациента идет медленная конверсия мокроты (по-прежнему положительный по мазку или по культуре через 2 месяца), медленно проходят симптомы туберкулеза или имеется обширное повреждение легких.

Формы согласия в отношении бедаквилина и деламаида были изменены, чтобы включить согласие на приём данных препаратов в течение 24 и более недель. Это отменяет необходимость получать второе письменное согласие в случае продления приёма бедаквилина и деламаида. Во всех случаях необходимо обсудить с пациентом продление приёма бедаквилина и деламаида; всегда рекомендуется документировать такие обсуждения в медицинской карте.

#### 4.7 Внезарегистрированное применение новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов

Внезарегистрированное применение определяется как применение при назначении препарата, выборе дозировки, схемы лечения, групп пациентов или других параметров применения, которые не указаны в инструкции по применению препарата. Это также может включать приём препарата в возрастной группе, дозировке или форме введения, отличной от первоначально одобренной. Ряд лекарств против МЛУ-ТБ, такие как фторхинолоны, некоторые инъекционные препараты второй линии, клофазимин и линезолид, были «перепрофилированы» для использования против туберкулеза и используются обычно с нарушением инструкции по применению (ИПП).

Как и в случае с многими противотуберкулезными препаратами, ВОЗ не рекомендует частое использование препаратов вне зарегистрированных показаний. Например, ВОЗ рекомендует назначать деламаид детям старше шести лет. Однако такая практика в настоящее время является нарушением ИПП, пока Европейское агентство по лекарственным препаратам не обновит регистрацию деламаида.

Кроме того, отсутствие рекомендации ВОЗ не является синонимом использования с нарушением ИПП. Сопутствующий совместный приём бедаквилина и деламаида не считается нарушением ИПП, так как оба препарата при этом используются в соответствии с их показаниями.<sup>18</sup>

Клинические врачи должны консультироваться с экспертами при лечении сложных случаев. Для данной цели, страны часто собирают комитеты или «консилиумы» по МЛУ-ТБ. Медицинский комитет проекта EndTB может дать консультацию любому клиническому врачу, независимо от того, работает ли он в месте реализации проекта endTB.

---

<sup>18</sup> WHO. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.20). WHO: Geneva, 2017.

4.7.1 Дети

**Таблица 9 Лечение детей новыми и перепрофилированными лекарственными препаратами<sup>19</sup>**

Препараты	Накопленный опыт	Дозирование:
Бедаквилин	<p>Продолжается набор для участия в клинических испытаниях. Существует также опыт применения в целях сострадания и в рамках программ у детей.<sup>20</sup></p> <p>Исследования фармакокинетики бедаквилаина у детей еще не завершены. Рекомендации ВОЗ отсутствуют.</p>	<p>&gt; 12 лет и &gt; 33 кг: 400 мг ежедневно в течение 14 суток с последующим применением 200 мг три раза в неделю (аналогично дозе для взрослых)</p> <p>&lt; 12 лет или &lt; 33 кг: правильная доза неизвестна, но впоследствии можно попробовать 6 мг/кг в течение 2 недель, затем 3 мг/кг.</p>
Деламанид	<p>Продолжается набор для участия в клинических испытаниях. Существует также опыт применения в целях сострадания и в рамках программ у детей.</p> <p>Фармакокинетика деламанида у детей старшего возраста (6-17 лет) изучалась изготовителем. ВОЗ рекомендует деламанид для данной возрастной группы на основе полученных результатов.<sup>21</sup> Продолжается изучение фармакокинетики деламанида у детей младшего возраста.</p>	<p>&gt; 35 кг: 100 мг два раза в сутки (аналогично дозе для взрослых)</p> <p>20-34 кг: 50 мг два раза в сутки</p> <p>&lt; 20 кг: правильная доза неизвестна, но можно попробовать дозу 3-4 мг/кг.</p>
Линезолид	<p>Существует опыт программного применения у детей.</p> <p>Фармакокинетика линезолида изучалась у детей во многих клинических испытаниях, но не у детей, страдающих</p>	<p>&gt;= 12 лет: 10 мг/кг раз в сутки</p> <p>&lt; 12 лет: 10 мг/кг два раза в сутки</p>

<sup>19</sup> Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, et al. Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. New and repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis. practice-based recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(10): 1300-1310.

<sup>20</sup> Achar J, Hewison C, Cavalheiro AP, et al. Off-label use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(10).

<sup>21</sup> WHO. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidelines (WHO/HTM/TB/2016.14). WHO: Geneva, 2016.

	туберкулезом.	
Клоfazимин	Существует опыт программного применения у детей при туберкулезе и гангенозе.  Фармакокинетика клоfazимина у детей не изучалась.	2-3 мг / кг ежедневно или через день для максимальной суточной дозы 100 мг (желатиновые капсулы нельзя разделить)
Имипенем/циластатин	Фармакокинетика имипенема и была изучена среди детей (включая недоношенных детей).	от 3 месяцев до <3 лет: 25 мг/кг/доза  3 - 12 лет 15 мг/кг/доза

#### 4.7.2 Беременность и лактация

В отношении беременных пациенток с МЛУ-ТБ, главная цель - разработать схему лечения, которая эффективна и может привести к излечению матери. Наибольший риск как для матери, так и для плода представляет ненадлежащее лечение МЛУ-ТБ. Хотя препараты с выявленными тератогенными рисками могут не быть основным выбором, потенциальное тератогенное воздействие данных препаратов следует сравнивать с риском неэффективного лечения матери для самой матери/ребенка/семьи/сообщества.

В следующей таблице приведены ограниченные данные о безопасности новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов для беременных и женщин в период лактации. Мало что известно о безопасности других препаратов против МЛУ-ТБ, но во время беременности обычно избегают таких препаратов, как инъекционные и этионамид.

**Таблица 10 Лечение беременных или женщин в период лактации новыми и перепрофилированными лекарственными препаратами**

Препараты	Класс безопасности в соответствии с Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США	Заключение
Бедаквилин	B	В результате исследований на животных какие-либо признаки вреда плоду или какие-либо воздействия на детородную функцию у самок обнаружены не были; некоторые самцы, принимавшие высокие дозы, теряли способность производить потомство. Какие-либо контролируемые данные при беременности у людей отсутствуют. <sup>22</sup>  Фармакокинетические данные для крыс,

<sup>22</sup> Jaspard M, Elefant-Amoura E, Melonio I, De Montgolfier I, Veziris N, et al. Bedaquiline and linezolid for extensively drug-resistant tuberculosis in pregnant woman. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(10). цифровой идентификатор объекта: 10.3201/eid2310.161398.

		получавших дозы, в 1-2 раза превышающие клиническую дозу для человека, показывали в 6-12 раз более высокие концентрации бедаквилина в молоке в сравнении с максимальными концентрациями, наблюдаемыми в плазме матери.
Деламанид	Класс безопасности в соответствии с Управлением по контролю за продуктами и лекарствами еще не присвоен.	<p>В репродуктивных исследованиях на кроликах эмбриофетальная токсичность наблюдалась при вводе беременной самке токсических доз. Следует избегать приёма при беременности; однако польза для пациентки при отсутствии других вариантов может перевесить риски.</p> <p>Фармакокинетические данные среди животных показали выведение делиманида/метаболитов в грудное молоко. У крыс, в период лактации показатель <math>C_{\text{макс}}</math> в отношении делиманида в грудном молоке был в 4 раза выше, чем в крови.</p>
Линезолид	C	<p>В исследованиях на животных доказательства тератогенности получены не были, однако при вводе беременной самке токсических доз наблюдалась эмбриофетальная токсичность. Плацентарный перенос данного лекарственного препарата и / или его метаболитов наблюдался у крыс. Какие-либо контролируемые данные при беременности у людей отсутствуют.</p>
Клофазимин	C	<p>Исследования по применению клофазимина у беременных женщин отсутствуют. В литературе сообщается о нескольких случаях приёма клофазимина во время беременности.</p> <p>Исследования эмбриофетальной токсичности проводили у крыс, кроликов и мышей. У мышей наблюдались эмбриотоксичность и фетотоксичность, вызванные клофазимином.</p>
Имипенем/циластатин	C	<p>Исследования эмбриотоксичности имипенема и циластатина натрия (отдельно или в комбинации) у обезьян, кроликов, крыс и мышей, не выявили признаков тератогенности. Однако доза в 40 мг/кг имипенем-циластатина, получаемая беременными обезьянами путем внутривенной болюсной инъекции,</p>

		<p>вызывала значительную токсичность для матери, включая смерть и потерю плода.</p> <p>Сведения о выделении имипенем-циластатин натрия в женское молоко отсутствуют.</p>
--	--	--

\* А = безопасность, установленная в ходе исследований на людях; В = предполагаемая безопасность, основанная на исследованиях на животных; С = неопределенная безопасность, какие-либо исследования на человеке и исследования на животных не показывают отрицательного воздействия; D = небезопасный, имеются доказательства риска, который может быть оправдан при определенных клинических условиях.

#### 4.7.3 Внелегочный туберкулез

**Таблица 11 Лечение внелегочного туберкулеза новыми и перепрофилированными лекарственными препаратами**

Препараты	Рекомендации
Бедаквилин	Очень ограниченный опыт в отношении бедаквила при туберкулезном менингите или туберкулезном остеомиелите. У одного пациента с менингитом отмечены необнаруживаемые уровни бедаквила в спинномозговой жидкости. <sup>23</sup> Данный препарат связывается с белками и, вероятно, обладает низкой степенью проникновения в спинномозговую жидкость.
Деламанид	Очень ограниченный опыт в отношении деламанида при туберкулезном менингите или туберкулезном остеомиелите. Данный препарат связывается с белками и, вероятно, обладает низкой степенью проникновения в спинномозговую жидкость.
Линезолид	Отличное проникновение в кости и мягкие ткани; обычно используется при остеомиелите, вызванном грамположительными бактериями.
Клофазимин	Клофазимин широко используется для лечения поражений лепрой мягких тканей, хотя неясно, означает ли это достаточное проникновение препарата в кости и мягкие ткани.
Имипенем/циластатин Меропенем	Как имипенем/циластатин, так и меропенем достигают измеримых концентраций в спинномозговой жидкости, но считается, что меропенем менее нейротоксичен (судороги). Оба лекарственных препараты использовались для лечения остеомиелита, вызванного другими бактериями.

<sup>23</sup> Akkerman OW, Odish OF, Bolhuis MS, et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid and serum in multidrug-resistant tuberculous meningitis. *Clin Inf Dis* 2016; 62(4): 523-4.

## 4.8 Особые группы населения

**Таблица 12 Особые группы населения**

Ситуация	Рекомендации
ВИЧ	<ul style="list-style-type: none"><li>Любому ВИЧ-инфицированному пациенту, страдающему МЛУ-ТБ, следует незамедлительно назначать антиретровирусную терапию (АРТ).</li><li>АРТ может быть начата, как только установлена переносимость схемы лечения МЛУ-ТБ – обычно, в течение нескольких дней. Риск синдрома восстановления иммунитета можно смягчить, разработав соответствующую схему лечения МЛУ-ТБ.</li><li>Бедаквилин обладает важными взаимодействиями с препаратами АРТ, что влияет на выбор АРТ (см. Раздел 3.3.2).</li></ul>
Хроническая почечная недостаточность	<ul style="list-style-type: none"><li>Бедаквилин и деламамид не выводятся через почки, при легкой/умеренной почечной недостаточности корректировка дозы не требуется. Данные о применении какого-либо из данных препаратов среди пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отсутствуют.</li><li>Корректировка дозы линезолида для пациентов с почечной недостаточностью не требуется; однако два первичных метаболита линезолида накапливаются у пациентов с почечной недостаточностью, причём клиническая значимость данного накопления неизвестна.</li><li>Необходимость коррекции дозы клофазимина у пациентов с почечной недостаточностью отсутствует.</li></ul>
Гепатит С	<ul style="list-style-type: none"><li>Во многих странах распространение МЛУ-ТБ сильно коррелирует с гепатитом С.</li><li>Активный гепатит С является фактором риска неэффективности лечения МЛУ-ТБ.</li><li>Противовирусные препараты прямого действия (DAA) хорошо переносятся при лечении МЛУ-ТБ.</li></ul>

## 5 Согласие пациента

### 5.1 Согласие пациента

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

- Ознакомлен с новейшими противотуберкулезными препаратами;
- Понимает причину, по которой этот препарат предлагается включить в схему лечения;

- Осознает возможные преимущества и потенциальный вред, в том числе неопределенность в отношении исходов лечения.

В случае назначения бедаквилина, информационное согласие будет подкреплено подписью пациента. В случае назначения деламаида, информационное согласие будет подкреплено подписью пациента (или, если предусмотрено местными правилами, пациент может дать устное согласие).

Для пациентов, признанных по закону нетрудоспособными, необходима дополнительная форма согласия, предоставленная законным представителем.

## 5.2 Пример согласия пациента на лечение бедаквилином и деламаидом.

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

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

<b>Что мне необходимо знать о препарате бедаквилин?</b>
Бедаквилин - это лекарственное средство, которое применяется для лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) при ограниченных вариантах лечения. МЛУ-ТБ – это тяжелое заболевание, которое может привести к смерти, и для лечения этого заболевания имеется небольшой выбор лекарственных средств. Важное значение при лечении этого заболевания имеет проведение полного курса лечения препаратом бедаквилин и другими противотуберкулезными препаратами, не пропуская приема лекарств. Перерыв в приеме лекарственных средств может снизить эффективность лечения и повысить вероятность того, что туберкулез окажется неизлечимым даже при приеме бедаквилина и других препаратов.
<b>Безопасность приема препарата бедаквилин не известна в следующих ситуациях:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• У детей в возрасте до 18 лет.</li> <li>• У беременных женщин.</li> <li>• При туберкулезе без наличия лекарственной устойчивости возбудителя или при внелегочной форме заболевания.</li> <li>• У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, печени и наличием других проблем со здоровьем.</li> </ul>
<b>До начала приема бедаквилина, сообщите своему лечащему врачу, имеется ли у Вас:</b>

- Нарушение частоты сердечного ритма или другие проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы.
- Если у кого-то из Ваших родственников имеется или была проблема с сердечно-сосудистой системой, которая называется врожденный синдром удлинения интервала QT.
- Проблемы с печенью или почками или другие заболевания, включая ВИЧ-инфекцию.
- Беременность или планирование беременности в ближайшее время. Данные, которые подтверждали бы вредное воздействие бедаквилина на плод не известны.
- Грудное вскармливание или планирование грудного вскармливания. Неизвестно, попадает ли деламанид в грудное молоко. Вы и Ваш лечащий врач должны решить, будете ли Вы принимать бедаквилин или кормить грудью.
- Если Вы принимаете рецептурные или безрецептурные лекарственные средства, витамины и биологически-активные добавки.

#### **Как мне следует принимать бедаквилин?**

- Бедаквилин всегда необходимо принимать вместе с другими противотуберкулезными препаратами. Ваш лечащий врач назначит вам препараты, которые Вам необходимо принимать вместе с бедаквилином.
- Всегда принимайте бедаквилин с легкой пищей (нежирной).
- Проглатывайте таблетки целиком, запивая водой.
- Бедаквилин необходимо принимать в течение 24 недель (6 месяцев).

**С 1-й недели по 2-ю неделю:** Принимайте по 400 мг (4 таблетки) один раз в день, 7 дней в неделю.

**С 3-й недели по 24-ю неделю:** Принимайте по 200 мг (2 таблетки) три раза в неделю. Например, Вы можете принимать бедаквилин в понедельник, среду и пятницу каждую неделю.

- Вам необходимо будет принимать другие, назначенные Вам противотуберкулезные препараты в течение более 24 недель и, как минимум, в течение 20 месяцев (инъекционный препарат обычно назначается на период до 8 месяцев).
- Лечение Вам будет проводиться под непосредственным наблюдением с применением подхода, ориентированного на пациента, что означает, что лечащий врач будет сопровождать Вас на протяжении всего лечения.
- Не прерывайте прием, назначенной дозы бедаквилина. Если Вы пропустите прием препарата или не завершите полный курс приема бедаквилина в течение 24 недель, Ваше лечение может не дать результата и Ваше заболевание может стать более тяжелым для лечения.
- Если по какой-либо причине Вы пропустили прием, назначенной Вам дозы препарата, сообщите об этом незамедлительно своему лечащему врачу и он/она скажет Вам что делать.

#### **Что мне не следует делать в течение курса приема бедаквилина?**

- В течение курса приема бедаквилина Вам не следует употреблять алкогольные напитки.

#### **Какие побочные эффекты может вызвать бедаквилин?**

- Серьезные изменения сердечного ритма. Незамедлительно сообщите своему лечащему врачу, если Вы заметили изменение в сердцебиении (учащенное или неравномерное сердцебиение), или наблюдается обморочное состояние. Периодически Вам будут проверять работу сердца с помощью аппарата, который следит за тем, чтобы сердечный ритм был в норме.
- Проблемы с печенью (гепатоксичность). Гепатотоксичность может выражаться по-разному. Сообщите своему лечащему врачу, если у Вас появились симптомы, такие как тошнота или рвота, боль в желудке, повышенная температура, слабость, зуд, несвойственная утомляемость, потеря аппетита, стул светлого цвета, моча темного цвета, пожелтение кожи и склер глаз.
- Бедаквилин может вызвать и другие побочные эффекты, включая тошноту, боль в суставах, головную боль, изменение результатов лабораторных анализов, связанных с нарушением работы поджелудочной железы, кровохарканье, боль в области грудной клетки, снижение аппетита и/или зуд.

Возможно, что препарат вызовет у Вас какие-то другие проблемы, о которых мы не знаем. Однако, Вам будут проводить тщательное наблюдение за нежелательными реакциями или другими проблемами.

<p>Вам могут быть назначены другие лекарственные средства для снятия симптомов побочных эффектов или реакций.</p> <p>Всегда сообщайте своему лечащему врачу, если у Вас появились побочные эффекты или проблемы со здоровьем.</p> <p>В некоторых случаях прием бедаквилина или других препаратов может быть прекращен.</p>
<p><b>Какие анализы мне надо будет сдавать во время приема бедаквилина?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вам надо будет сдавать такие же анализы, какие проводятся всем пациентам с МЛУ-ТБ. Дополнительно Вам потребуется проведение мониторинга работы сердца, анализы крови для оценки функции печени и уровня электролитов. О графике проведения всех анализов и врачебных осмотрах вы можете узнать у своего лечащего врача.</li> </ul>
<p><b>Общая информация о риске и пользе приема бедаквилина</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>РИСК:</b> Возможно, что принимая бедаквилин, Вы будете подвергнуты большему риску проявления определенных побочных эффектов. Есть вероятность того, что побочный эффект может оказаться тяжелым и даже привести к смертельному исходу.</li> <li><b>ПОЛЬЗА:</b> Принимая препарат, у Вас будет больше шансов на то, что Вы будете излечены от туберкулеза, по сравнению с тем, если бы Вы не принимали бедаквилин. Возможно, что Ваше самочувствие улучшится намного быстрее, чем при приеме стандартных противотуберкулезных препаратов для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Кроме этого, при приеме бедаквилина существует меньшая вероятность того, что у вас увеличится спектр лекарственной устойчивости.</li> </ul>
<p><b>Конфиденциальность и обмен информацией</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Поскольку бедаквилин является новым лекарственным средством с ограниченным опытом использования, мы ведем сбор информации о лечении пациентов, принимающих данный препарат.</li> <li>Медицинская информация, которую мы собираем о Вашем лечении, будет храниться конфиденциально и никто, кроме лечащего персонала не будет иметь возможности проверять данную информацию.</li> <li>Любая собранная информация, которая поможет в применении данного препарата пациентам, не будет связана с Вашим именем и фамилией (т.е. будет анонимной) при обмене или проведения анализа данной информации.</li> </ul>
<p><b>Право отказа от участия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Если Вы не желаете принимать бедаквилин, Вы не обязаны соглашаться, и отказ от приема препарата как части Вашего графика лечения никак не повлияет на Ваше лечение в данном лечебном учреждении. Вам будут предоставлены такие же условия лечения в данном лечебном учреждении, как и при любых других обстоятельствах.</li> <li>Если Вы согласны принимать бедаквилин, Вы можете в любой момент после того как начнете принимать препарат, пожелать прекратить прием препарата без потери своих прав как пациента. Отказ от приема препарата никак не повлияет на Ваше лечение в данном лечебном учреждении.</li> </ul>
<p><b>Контактное лицо</b></p> <p>Если у Вас возникли вопросы, Вы можете обратиться к любому из нижеперечисленных лиц:</p> <p>ФИО _____ . Должность _____ . Тел. _____</p> <p>ФИО _____ . Должность _____ . Тел. _____</p> <p>ФИО _____ . Должность _____ .</p> <p>Тел. _____</p> <p><b>ФИО ответственного врача:</b> _____</p> <p><b>Название клиники/больницы/учреждения</b> _____</p>

## ФОРМА СОГЛАСИЯ

### Заявление пациента:

Я ознакомился(сь) с представленной мне Информацией о Лекарственном Средстве, или информация была зачитана мне. У меня была возможность задать вопросы о лекарственном средстве и на все заданные мной вопросы были даны удовлетворительные ответы. Я согласен(на) принимать бедаквилин для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, которым я болею.

Имя и фамилия Пациента (печатными буквами): \_\_\_\_\_

Подпись Пациента: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_ (день/месяц/год)

*Если участник неграмотный, форма должна быть подписана грамотным лицом. (по возможности, данное лицо должно быть выбрано участником и не должно иметь какого-либо отношения к лечащему персоналу). Неграмотные пациенты должны предоставить отпечаток большого пальца.*

### Заявление свидетеля:

Я являюсь свидетелем того, что потенциальному получателю бедаквилина была зачитана форма согласия и предоставлена возможность задать вопросы. Я подтверждаю, что согласие было дано без принуждения.

Имя и фамилия свидетеля (печатными буквами): \_\_\_\_\_

И отпечаток большого пальца пациента

Подпись свидетеля: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_ (день / месяц/год)



### Заявление лица, получившего согласие:

Я подтверждаю, что участнику была предоставлена возможность задать вопросы о лечении и, насколько мне известно, на все вопросы, заданные участником были даны соответствующие ответы. Я подтверждаю, что на человека не оказывалось давление для предоставления согласия. Данное согласие было дано добровольно и без принуждения.

### Копия информированного согласия предоставлена участнику.

Имя и фамилия лица, получившего согласие: \_\_\_\_\_

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

Дата: \_\_\_\_\_ (день/месяц/год)

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

### Что мне необходимо знать о препарате деламанид?

Деламанид – это лекарственное средство, которое применяется для лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) при ограниченных вариантах лечения. МЛУ-ТБ – это тяжелое заболевание, которое может привести к смерти, и для лечения этого заболевания имеется небольшой выбор лекарственных средств.

Важное значение при лечении этого заболевания имеет проведение полного курса лечения препаратом деламанид и другими противотуберкулезными препаратами, не пропуская приема лекарств. Перерыв в приеме лекарственных средств может снизить эффективность лечения и повысить вероятность того, что туберкулез окажется неизлечимым даже при приеме деламанида и других препаратов.

**Безопасность приема препарата деламанид не известна в следующих состояниях:**

- У детей в возрасте до 18 лет.
- У беременных женщин.
- При туберкулезе без наличия лекарственной устойчивости возбудителя или при внелегочной форме заболевания.
- У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, печени и наличием других проблем со здоровьем.

**До начала приема деламаида, сообщите своему лечащему врачу, имеется ли у Вас:**

- Нарушение частоты сердечного ритма или другие проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы.
- Если у кого-то из Ваших родственников имеется или была проблема с сердечно-сосудистой системой, которая называется врожденный синдром удлиненного интервала QT.
- Проблемы с печенью или почками или другие заболевания, включая ВИЧ-инфекцию.
- Беременность или планирование беременности в ближайшее время. Данные, которые подтверждали бы вредное воздействие деламаида на плод, не известны.
- Грудное вскармливание или планирование грудного вскармливания. Неизвестно, попадает ли деламаид в грудное молоко. Вы и Ваш лечащий врач должны решить, будете ли Вы принимать деламаид или кормить грудью.
- Если Вы принимаете рецептурные или безрецептурные лекарственные средства, витамины и биологически-активные добавки.

**Как мне следует принимать деламаид?**

- Деламаид всегда необходимо принимать вместе с другими противотуберкулезными препаратами. Ваш лечащий врач назначит вам препараты, которые Вам необходимо принимать вместе с деламаидом.
- Всегда принимайте деламаид с легкой пищей (нежирной).
- Проглатывайте таблетки целиком, запивая водой.
- Деламаид необходимо принимать в течение 24 недель (6 месяцев).

**по 100 мг (2 таблетки) рано утром и повторно 100 мг (2 таблетки) вечером, каждый день недели.**

- Вам необходимо будет принимать другие, назначенные Вам противотуберкулезные препараты в течение более 24 недель и, как минимум, в течение 20 месяцев (инъекционный препарат обычно назначается на период до 8 месяцев).
- Лечение Вам будет проводиться под непосредственным наблюдением с применением подхода, ориентированного на пациента, что означает, что лечащий врач будет сопровождать Вас в ходе лечения.
- Не прерывайте прием, назначенной дозы деламаида. Если Вы пропустите прием препарата или не завершите полный курс приема деламаида в течение 24 недель, Ваше лечение может не дать результата и Ваше заболевание может стать более тяжелым для лечения.
- Если по какой-либо причине Вы пропустили прием, назначенной Вам дозы препарата, сообщите об этом незамедлительно своему лечащему врачу и он/она скажет Вам что делать.

**Что мне не следует делать в течение курса приема деламаида?**

- В течение курса приема деламаида Вам не следует употреблять алкогольные напитки.

**Какие побочные эффекты может вызвать деламаид?**

- Серьезные изменения сердечных сокращений. Незамедлительно сообщите своему лечащему врачу, если у Вас изменилось сердцебиение (учащенное или неравномерное сердцебиение), или наблюдается обморочное состояние. Периодически Вам будут проверять работу сердца с помощью аппарата, который следит за тем, чтобы сердечные сокращения были в норме.
- Деламаид может вызвать и другие побочные эффекты, включая тошноту, рвоту и головокружение. Важное значение имеют такие нежелательные реакции как тревожное состояние, парестезия и тремор. Сообщите своему врачу, если у Вас появились симптомы, такие как тошнота или рвота, головокружение, тревожное состояние, зуд или тремор.

Возможно, что препарат вызовет у Вас какие-то другие проблемы, о которых мы не знаем. Однако, Вам будут проводить тщательное наблюдение за нежелательными реакциями или другими проблемами. Вам могут быть назначены другие лекарственные средства для снятия симптомов побочных эффектов или реакций.

Всегда сообщайте своему лечащему врачу, если у Вас появились побочные эффекты или проблемы со здоровьем.

В некоторых случаях прием деламанида или других препаратов может быть приостановлен.

**Какие анализы мне надо будет сдавать во время приема деламанида?**

- Вам надо будет сдавать такие же анализы, какие проводятся всем пациентам с МЛУ-ТБ. Дополнительно Вам потребуется проведение мониторинга работы сердца, анализы крови для оценки функции печени и уровня электролитов. О графике проведения всех анализов и врачебных осмотрах вы можете узнать у своего лечащего врача.

**Общая информация о риске и пользе приема деламанида**

- РИСК: Возможно, что принимая деламанид, Вы будете подвергнуты большему риску проявления определенных побочных эффектов. Есть вероятность того, что побочный эффект может оказаться тяжелым и даже привести к смертельному исходу.
- ПОЛЬЗА: Принимая препарат, у Вас будет больше шансов на то, что Вы будете излечены от туберкулеза, по сравнению с тем, если бы Вы не принимали деламанид. Возможно, что Ваше самочувствие улучшится намного быстрее, чем при приеме стандартных противотуберкулезных препаратов для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Кроме этого, при приеме деламанида существует меньшая вероятность того, что у вас увеличится спектр лекарственной устойчивости.

**Конфиденциальность и обмен информацией**

- Поскольку деламанид является новым лекарственным средством с ограниченным опытом использования, мы ведем сбор информации о лечении пациентов, принимающих данный препарат.
- Медицинская информация, которую мы собираем о Вашем лечении, будет храниться конфиденциально и никто, кроме лечащего персонала не будет иметь возможности проверять данную информацию.
- Любая собранная информация, которая поможет в применении данного препарата пациентам, не будет связана с Вашим именем и фамилией (т.е. будет анонимной) при обмене или проведения анализа данной информации.

**Право отказа от участия**

- Если Вы не желаете принимать деламанид, Вы не обязаны соглашаться, и отказ от приема препарата как части Вашего графика лечения никак не повлияет на Ваше лечение в данном лечебном учреждении. Вам будут предоставлены такие же условия лечения в данном лечебном учреждении, как и при любых других обстоятельствах.
- Если Вы согласны принимать деламанид, Вы можете в любой момент после того как начнете принимать препарат, пожелать прекратить прием препарата без потери своих прав как пациента. Отказ от приема препарата никак не повлияет на Ваше лечение в данном лечебном учреждении.

**Контактное лицо**

Если у Вас возникли вопросы, Вы можете обратиться к любому из нижеперечисленных лиц:

ФИО \_\_\_\_\_ . Должность \_\_\_\_\_ . Тел. \_\_\_\_\_

ФИО \_\_\_\_\_ . Должность \_\_\_\_\_ . Тел. \_\_\_\_\_

ФИО \_\_\_\_\_ . Должность \_\_\_\_\_ . Тел. \_\_\_\_\_

ФИО ответственного врача: \_\_\_\_\_

Название клиники/больницы/учреждения \_\_\_\_\_

## ФОРМА СОГЛАСИЯ

### Заявление пациента:

Я ознакомился(сь) с представленной мне Информацией о Лекарственном Средстве, или информация была зачитана мне. У меня была возможность задать вопросы о лекарственном средстве и на все заданные мной вопросы были даны удовлетворительные ответы. Я согласен(на) принимать бедаквилин для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, которым я болею.

Имя и фамилия Пациента (печатными буквами): \_\_\_\_\_

Подпись Пациента: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_ (день/месяц/год)

*Если участник неграмотный, форма должна быть подписана грамотным лицом. (по возможности, данное лицо должно быть выбрано участником и не должно иметь какого-либо отношения к лечащему персоналу). Неграмотные пациенты должны предоставить отпечаток большого пальца.*

### Заявление свидетеля:

Я являюсь свидетелем того, что потенциальному получателю бедаквилина была зачитана форма согласия и предоставлена возможность задать вопросы. Я подтверждаю, что согласие было дано без принуждения.

Имя и фамилия свидетеля (печатными буквами): \_\_\_\_\_

И отпечаток большого пальца пациента

Подпись свидетеля: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_ (день / месяц/год)



### Заявление лица, получившего согласие:

Я подтверждаю, что участнику была предоставлена возможность задать вопросы о лечении и, насколько мне известно, на все вопросы, заданные участником были даны соответствующие ответы. Я подтверждаю, что на человека не оказывалось давление для предоставления согласия. Данное согласие было дано добровольно и без принуждения.

### Копия информированного согласия предоставлена участнику.

Имя и фамилия лица, получившего согласие: \_\_\_\_\_

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

Дата: \_\_\_\_\_ (день/месяц/год)

## 6 График мониторинга

### 6.1 График мониторинга при дальнейшем наблюдении за пациентом

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

Примечания:

- Лабораторную оценку и проведение ЭКГ следует повторно проводить ежемесячно в течение всего курса лечения с применением бедаквилина и/или деламаида (т.е. в течение более 6 месяцев, в случае продления лечения более чем на 24 недели).
- Более частый мониторинг может быть рекомендован специальным категориям пациентов, в том числе пациентам пожилого возраста, ВИЧ-инфицированным пациентам, страдающим вирусными гепатитами В или С, сахарным диабетом, пациентам с печеночной или почечной недостаточностью умеренной или тяжелой степени, или пациентам, получающим специальную схему лечения (т.е. продленный курс лечения бедаквилином или деламаидом, или при их одновременном применении).
- В случае нарушения уровня электролитов, следует проводить более частый мониторинг, как указано в главе по клиническому ведению выбранных побочных явлений (Раздел 6.3.8).
- Показание к более частому применению альбумина (например, ежемесячно), может применяться в ходе лечения деламаидом в особых случаях, т.е. пациентам с гипоальбуминемией II степени тяжести или выше (<30 г/л) на исходном этапе, или пациентам, у которых отмечается удлинение интервала QT, согласно Разделу 6.3.3.
- При сохранении бактериовыделения по посеву на 4 месяце лечения, образцы мокроты, собранные в начале лечения и на 4 месяце, следует направить в Супранациональную Референс Лабораторию для проведения комплексного ТЛЧ к препаратам первого и второго ряда.

**Таблица 13. График мониторинга**

	Первичный визит	Неделя 2	Месяц 1	Месяц 2	Месяц 3	Месяц 4	Месяц 5	Месяц 6	В период назначения инъекционного препарата*	До завершения лечения	Завершение лечения	Пост-лечебное наблюдение 6-й месяц
<b>Клинический осмотр</b>												
Оценка основных жизненно-важных признаков	X	X	X	X	X	X	X	X	Ежемесячно			
Оценка функционального состояния	X		X	X	X	X	X	X	Ежемесячно			
Краткий осмотр на предмет периферической нейропатии	X		X	X	X	X	X	X	Ежемесячно		X	X
Аудиометрия	X		X	X	X	X	X	X	Ежемесячно		X	
Проверка остроты зрения и нарушение цветоощущения	X		X	X	X	X	X	X	Ежемесячно		X	
Консультация по завершению лечения											X	X
Оценка и наблюдение за побочными реакциями (Глава 6)	X	X	X	X	X	X	X	X	Во время каждого запланированного и незапланированного визита		X	X
Вес	X	X	X	X	X	X	X	X	Ежемесячно		X	
<b>Бактериологические исследования</b>												
Микроскопия мазка	X		X	X	X	X	X	X	Ежемесячно		X	X
Посев	X		X	X	X	X	X	X	Ежемесячно		X	X
Xpert MTB/RIF	X											
Hain GenoType MTBDRsl (в некоторых учреждениях)	X								При положительном результате микроскопии мазка или посева			
ТЛЧ 1-го ряда методом посева	X								При положительном результате микроскопии мазка или посева			
ТЛЧ 2-го ряда методом посева (в некоторых учреждениях)	X								При положительном результате микроскопии мазка или посева			
<b>Лабораторные исследования</b>												
ЭКГ	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X
Общий анализ крови	X	X	X	X	X	X	X	X	Ежемесячно		X	
Мочевина, креатинин	X		X	X	X	X	X	X	Ежемесячно		X	
Сывороточные электролиты (К, Са)	X		X	X	X	X	X	X	Ежемесячно		X	
Функциональные пробы печени (AST, ALT)	X		X	X	X	X	X	X	Ежемесячно		X	
ТТГ	X				X				Каждые 3 месяца		X	

Антиген вируса гепатита Bs	X											
Антитела к антигенам вируса гепатита С	X											
НbА1с (в случае повышения, повторять каждые 3 месяца)	X											
Тест на беременность	X											
ВИЧ-серостатус	X											
Уровень клеток CD4 (повторять каждые 6 месяцев у ВИЧ+ пациентов)	X											
Вирусная нагрузка (повторять каждые 6 месяцев у ВИЧ+ пациентов)	X											
Рентгенография органов грудной клетки	X				X			X	Каждые 3 месяца		X	

\*Инъекционный препарат = канамицин, амикацин, капремицин

## 7 Безопасность лекарственных средств

### 7.1 Объем работы по сбору данных и определения

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

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

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

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

Сбор информации о безопасности лекарственного средства начнется с момента первого приема препаратов для лечения МЛУ-ТБ в рамках программы endTB. Наблюдение за каждым НЯ будет осуществляться до момента прекращения и стабилизации состояния<sup>24</sup>.

Сбор данных о безопасности лекарственных средств в рамках проекта endTB ограничивается следующими моментами:

- **Исследуемые нежелательные явления, включая:**

**Серьезные Нежелательные Явления (СНЯ)** определяются как любое неблагоприятное медицинское явление, которое возникает при назначении любой дозы препарата (ов):

- Приводит к смертельному исходу,
- Требуется госпитализации или продления госпитализации,

---

<sup>24</sup> Прекращение, восстановление состояния, которое наблюдалось до лечения; стабилизация, дальнейшего ухудшения или улучшения состояния не ожидается.

- Приводит к длительной или существенной нетрудоспособности/инвалидности,
- Является опасным для жизни; в данном контексте состояние опасное для жизни относится к реакции, при которой пациент был подвергнут риску смерти в момент проявления реакции; это не относится к реакции, которая теоретически могла вызвать смерть при более тяжелом состоянии,
- Является врожденной аномалией или врожденным дефектом развития.
- Является клинически значимым состоянием; Необходимо рассмотреть медицинские или научные мнения при принятии решения учитывать ли другие ситуации как серьезные реакции, такие как значимые медицинские явления, которые могут не представлять непосредственной опасности для жизни или привести к смерти или потребовать госпитализации, но могут подвергнуть риску пациента или могут потребовать вмешательства для предотвращения одного из вышеперечисленных исходов. При подозрении передачи возбудителя инфекции (например, патогенной или непатогенной) посредством препарата, всегда необходимо рассматривать наличие СНЯ.

**Исследуемые нежелательные явления**, определяются как все НЯ, вне зависимости от тяжести или причинно-следственных связей с лечением МЛУ-ТБ, относящиеся к нижеследующим клиническим состояниям:

- Периферическая нейропатия,
  - Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения),
  - Удлинение интервала QT,
  - Нарушение работы зрительного нерва (неврит зрительного нерва),
  - Гепатит,
  - Нарушение слуха,
  - Острая почечная недостаточность,
  - Гипокалиемия, и
  - Гипотиреоз.
- **Нежелательные явления, приводящие к отмене лечения или изменению дозировки препаратов**, определяются как все НЯ, вне зависимости от их значимости, тяжести или причинной взаимосвязи с лечением МЛУ-ТБ, которые приводят к отмене лечения МЛУ-ТБ, включая постоянное и временное прекращение или к изменениям в дозировке(ах) препарата(ов) или схеме лечения, согласно решению лечащего врача.
  - **Нежелательные явления, считающиеся по каким-либо причинам клинически значимыми**, определяются как все НЯ, вне зависимости от их значимости, тяжести или причинной взаимосвязи с лечением МЛУ-ТБ, не имеющие отношения к какой-либо из вышеперечисленных категорий, но рассматриваемые как клинически значимые с точки зрения лечащего врача.
  - **Беременности** следует избегать во время лечения МЛУ-ТБ, рекомендуется применять эффективные методы контрацепции. Если несмотря на все меры безопасности выявляется беременность, пациентку необходимо направить на лечение МЛУ-ТБ, проводимое для беременных женщин в местных стандартных условиях. Все случаи беременности (включая беременность от партнера, болеющего ТБ) необходимо наблюдать до получения исхода.

- **Медицинские ошибки** определяются как непреднамеренные ошибки, допущенные при назначении, выдаче и контроле приема лекарственного средства, которые могли нанести вред пациенту (например, назначение неправильного препарата, передозировка) и должны разбираться по каждому отдельному случаю. Госпитализацию в таком случае следует рассматривать как необходимость.

Врач несет ответственность за проведение соответствующего лечения НЯ, течение беременности пациентов на фоне применения препаратов и потенциальные лекарственные ошибки в соответствии с местными стандартами лечения, а также за направление пациента к соответствующему специалисту, при необходимости. Кроме этого, врач должен оценивать пользу от продолжения проводимого лечения ТБ с учетом общей клинической картины: сопоставляя пользу от продолжения лечения и рисков (включая НЯ, беременность, изменение лабораторных результатов и т.д.). Рекомендации в отношении клинического ведения определенных случаев исследуемых НЯ представлены в разделе **Error! Reference source not found.**

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

Учет и уведомление о нежелательном явлении происходит следующим образом:

- **Незамедлительная передача** (в течение 24 часов после ознакомления) информации о Серьезных Нежелательных Явлениях (как определено в разделе 0), беременности на фоне приема препаратов и лекарственных ошибках (с наличием или без наличия ассоциированных НЯ/СНЯ) в отдел фармаконадзора проекта endTB ([PVunit.GVA@geneva.msf.org](mailto:PVunit.GVA@geneva.msf.org)) в соответствии с записями, внесенными в *Форму Регистрации СНЯ или Беременности*.
- **Стандартная процедура учета** всех других НЯ (несерьезных) с помощью Формы Учета НЯ

Все СНЯ и НЯ в момент регистрации следует **распределять по степени тяжести** согласно Шкале Тяжести Состояния (степень 1-4<sup>25</sup>). В отношении НЯ, которые не представлены в Шкале Тяжести Состояния, следует применять общие определения клинического состояния тяжести.

**Таблица 14. Общее определение тяжести состояния**

Степень 1 Незначительная	Степень 2 Умеренная	Степень 3 Тяжелая	Степень 4 Опасная для жизни
Транзиторный (временный) или незначительный дискомфорт (<48 часов); медицинского вмешательства/терапии не требуется.	От незначительного до умеренного ограничения деятельности* - может потребоваться определенная помощь; медицинского вмешательства/терапии не требуется или	Выраженное ограничение деятельности*, обычно требуется определенная помощь; требуется медицинское вмешательство/терапия, возможна госпитализация	Предельное ограничение деятельности*, требуется серьезная помощь; требуется серьезное медицинское вмешательство, вероятность

<sup>25</sup> Шкала включает все термины, представленные в системе тяжести Отделения Микробиологии и Инфекционных Заболеваний (ОМИЗ) Национального Института Аллергии и Инфекционных Заболеваний (НИФИЗ) и избранные термины, представленные в Общих Критериях Терминологии Нежелательных Явлений (ОКТНЯ) Национального Института Рака (НИР) или другие шкалы.

	требуется минимальное.		госпитализации или оказание помощи в хосписе
--	------------------------	--	--

\*Термин «деятельность» охватывает основные функции по самообслуживанию, такие как пользование ванной и туалетом, способность самостоятельно одеваться, самостоятельно передвигаться, контролировать сфинктеры и принимать пищу; но и обычные социальные и функциональные действия или адаптивные задачи и желание выполнять действия, такие как ходить на работу, делать покупки, готовить пищу, пользоваться транспортом, заниматься хобби и т.д.

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

**Таблица 15. Определение причинно-следственных категорий**

<b>Категория причинно-следственной связи</b>	<b>Описание</b>
<b>Взаимосвязанные</b>	<p>Существует обоснованная вероятность, что НЯ может быть связано с приемом препарата(ов). Параметры, свидетельствующие в пользу обоснованной причинной взаимосвязи включают:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Благоприятную временную взаимосвязь ,</li> <li>• Положительную отмену препарата и/или повторное его назначение,</li> <li>• Правдоподобный фармакологический /биологический механизм действия (доказанный или возможный),</li> <li>• Имеющиеся знания о подобном взаимодействии с препаратом(тами) или</li> <li>• Отсутствие выраженной причины (например, заболевание в прошлом, другие препараты).</li> </ul> <p>Недостаточная информация для оценки причинной взаимосвязи между НЯ и применением препарата. Консервативно, НЯ следует рассматривать как имеющее отношение к препарату(ам) до тех пор, пока не проведена соответствующая оценка (т.е. при проведении наблюдения).</p>
<b>Не связанные</b>	<p>Нет обоснованной вероятности того, что НЯ связано с приемом препарата(ов). Это предполагает наличие правдоподобной альтернативной причины НЯ, которая дает достаточные объяснения возникновения НЯ или искажает причинную взаимосвязь препарата(ов)и НЯ.</p>

Специально разработанная инструкция по фармакологическому надзору в рамках проекта endTB включает подробную информацию о всех процессах, связанных с фармакологическим надзором с описанием того как правильно заполнять Формы Отчета о СНЯ/Беременности, а также дальнейшие рекомендации о проведении оценки тяжести состояния и причинной

взаимосвязи. В Плане Ведения Данных подробно представлена информация о том, как вести учет клинической информации (несерьезные НЯ, лабораторные значения) в базе данных клинической практики. В случае возникновения вопросов по оценке тяжести состояния, смотрите «Часто задаваемые вопросы о шкале оценки тяжести состояния».

### 7.3 Клиническое ведение исследуемых нежелательных явлений

#### 7.3.1 Периферическая нейропатия

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

**Другие возможные причины: d4T, ddI**

- Периферическая нейропатия – это часто возникающая побочная реакция на лечение МЛУ-ТБ, вызванная лекарственной токсичностью, поражающей нервы периферической нервной системы.
- Все пациенты, принимающие изониазид, должны ежедневно принимать 50 мг пиридоксина; все пациенты, принимающие циклосерин/теризидон, должны ежедневно получать 50 мг пиридоксина на каждые 250 мг циклосерина/теризидона.
- Периферическая нейропатия крайне часто развивается у пациентов на прием линезолида. Одно из клинических испытаний линезолида показало, что у 55% пациентов отмечалась клинически выраженная периферическая нейропатия.
- Кожная пункционная биопсия, исследования проводимости нервов или другие специальные тесты являются золотым стандартом, но не обязательно в отношении диагностики.
- Согласно Краткому Скринингу на предмет Периферической Нейропатии (КСПН), разработанной Группой Специалистов по Клиническим Исследованиям СПИД (ГСКИС), у пациента может быть диагностирована периферическая нейропатия при наличии жалоб на типичные симптомы (онемение, покалывание, жжение, боль), плюс пониженное ощущение вибрации в больших пальцах ног или пониженные сухожильные рефлексы в области голеностопного сустава.
- При оценке симптомов пациента с помощью краткого теста на периферическую нейропатию (см. Шаг 1 описания краткого теста на периферическую нейропатию), следует оценить, свидетельствует ли его/ее симптом о наличии нейропатической боли. Хотя боль трудно определить и варьировать для каждого человека, нейропатическая боль часто описывается как «жжение», «электроток», «покалывание» и «прострелы». Она может варьировать от постоянной боли до прерывистых острых стреляющих болей. Как описано, данная боль чаще всего присутствует без сопутствующей стимуляции, но может быть обострена стимулами.
- После диагностирования периферической нейропатии, необходимо использовать субъективную шкалу сенсорной нейропатии КСПН (См. Шаг 1 описания КСПН) для оценки степени тяжести (Таблица 16).

**Таблица 16. Тактика ведения пациентов с нейропатией в зависимости от степени тяжести**

Степень тяжести*	Степень 1 - Слабая	Степень 2 - Умеренная	Степень 3 – Тяжелая	Степень 4 – Опасная для жизни
Парестезия (Ощущение жжения, пощипывания и т.д.)	Чувство незначительного дискомфорта; лечение не требуется; и/или 1-2 балла по субъективной шкале оценки сенсорной нейропатии КСПН с любой стороны.	Умеренно выраженное чувство дискомфорта; лечение ненаркотическими анальгетиками; и/или 4-6 балла по субъективной шкале оценки сенсорной нейропатии КСПН с любой стороны.	Сильно выраженное чувство дискомфорта; лечение наркотическими анальгетиками; и/или 7-10 баллов по субъективной шкале оценки сенсорной нейропатии КСПН с любой стороны..	Неспособность самостоятельно обслуживать себя; отсутствие эффекта от лечения наркотическими анальгетиками
Действие	Отмените Cs и Lzd. Если симптомы исчезнут, рассмотрите вопрос повторного назначения данных препаратов. Lzd можно повторно назначить в малых дозах. (300мг в сутки или 600мг три раза в неделю).  Если Cs/Trd или высокодозированный Н не являются важными в схеме лечения, можно отменить эти препараты.	Отмените Cs/Trd, высокодозированный Н, и Lzd. Если симптомы пройдут, и если препараты являются важными в схеме лечения, можно повторно назначить Cs/Trd или высокодозированный Н. Lzd повторно не назначается. Назначьте симптоматическое лечение, как описано ниже.	Аналогично Степени 2.	Аналогично Степени 2.

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

#### **Рекомендуемая тактика лечения**

- Многие пациенты чувствуют себя лучше после временной отмены препарата, который вызвал реакцию, особенно при слабо выраженных симптомах.
- Нейропатия, ассоциированная с приемом линезолида часто возникает после длительного приема препарата и как правило сопровождается сильной болью и является необратимой реакцией. По этой причине линезолид следует незамедлительно отменить и повторно не назначать при развитии симптоматической нейропатии (степень 2 или выше). Рассмотрите вопрос назначения дополнительных ПТП для усиления схемы лечения.

- Пациентам с сочетанной ВИЧ-инфекцией не следует применять d4Т или ddl в сочетании с циклосерином или линеволидом по причине повышенного риска развития периферической нейропатии.
- Симптоматическое лечение:
  - Для снятия симптомов можно назначить нестероидные противовоспалительные препараты или ацетаминофен.
  - Успешно применяются также трициклические антидепрессанты. Начните с дозировки 25 мг на ночь. Дозировку можно увеличивать до максимальной – 150мг в сутки при стойких симптомах. По возможности, следует избегать совместного применения amitриптилина с линеволидом из-за потенциального риска развития сератонинергического синдрома.
  - Карбамазепин может быть эффективен для снятия боли и других симптомов периферической нейропатии. Однако, Карбамазепин является сильным индуктором CYP3A4 и не допускается к применению с беквизином или деламанидом.

### Краткий скрининг на предмет периферической нейропатии

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

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

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

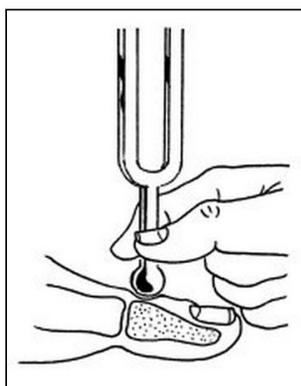
Симптомы	П	Л
а. Боль, зуд или жжение в ступнях, ногах		
б. Чувство покалывания в ступнях, ногах		
в. Онемение (отсутствие чувствительности) в ступнях, ногах		

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

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

#### Шаг 2. Оцените восприятие вибрации

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



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

### **Шаг 3. Оцените глубокий сухожильный рефлекс**

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

<i>Ахиллов рефлекс</i>	<i>Балл</i>
Отсутствует	0
Гипоактивный	1
Нормальный глубокий сухожильный рефлекс	2
Гиперактивный	3

Мышечное сокращение	4
---------------------	---

Диагноз периферической нейропатии может быть выставлен в сочетании, когда балл субъективной нейропатии выше 0 и, как минимум, при наличии одного двустороннего объективного результата (изменение в ощущении вибрации или изменение глубокого сухожильного рефлекса в области голеностопного сустава). Однако для оценки тяжести используется только субъективная шкала сенсорной нейропатии: краткий тест на периферическую нейропатию, (шаг 1).

### 7.3.2 Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения)

#### Реакция возможна на ПТП: Lzd

#### Другие возможные причины: AZT, котримоксазол

- Средний объем эритроцитов (MCV) может помочь оценить, является ли анемия нормоцитарной или микроцитарной или макроцитарной. Макроцитарная анемия вероятнее всего вызвана AZT, но AZT также может вызвать нормоцитарную анемию.
- Если у пациента отмечается тромбоцитопения или нейтропения, вероятнее всего, причиной является линезолид. AZT может вызвать такую реакцию, но значительно реже.
- Миелосупрессия очень часто возникает у пациентов, принимающих линезолид. Клиническое испытание линезолида показало, что у 18% пациентов, принимающих линезолид развилась клинически значимая миелосупрессия.
- Острая кровопотеря (скрытое желудочно-кишечное кровотечение в результате язвенной болезни) может вызвать анемию.
- Другие причины анемии (ТБ, железо-дефицит и др.) возможны, но мало вероятно, что они могут возникнуть в середине лечения, особенно при клиническом улучшении состояния пациента.

**Таблица 17. Тактика ведения пациентов с миелосупрессией в зависимости от степени тяжести**

Степень тяжести*	Степень 1 - Слабая	Степень 2 - Умеренная	Степень 3 – Тяжелая	Степень 4 – Опасная для жизни
Анемия	10.5 - 9.5 г/дл	9.4 - 8.0 г/дл	7.9 - 6.5 г/дл	< 6.5 г/дл
Пониженный уровень тромбоцитов	99,999 - 75,000 /мм <sup>3</sup>	74,999 - 50,000 /мм <sup>3</sup>	49,999 - 20,000 /мм <sup>3</sup>	< 20,000 /мм <sup>3</sup>
Пониженный уровень лейкоцитов	<LLN - 3,000/мм <sup>3</sup>	<3,000 - 2,000/мм <sup>3</sup>	<2,000 - 1,000/мм <sup>3</sup>	< 1,000 /мм <sup>3</sup>
Абсолютное число нейтрофилов	1500 - 1000 /мм <sup>3</sup>	999 - 750 /мм <sup>3</sup>	749 - 500 /мм <sup>3</sup>	< 500/мм <sup>3</sup>

Действие	Тщательный мониторинг, рассмотрите вопрос уменьшения дозы Lzd (300мг в сутки или 600мг три раза в неделю).	Тщательный мониторинг, рассмотрите вопрос уменьшения дозы Lzd (300мг в сутки или 600мг три раза в неделю) ; в случае нейтропении Степени 2, незамедлительно отмените Lzd. В случае нейтропении Степени 2, рассмотрите назначение эритропоэтина. Повторно препарат назначается в уменьшенной дозе после того, как токсичность снизится до Степени 1.	Незамедлительно отмените Lzd. В случае анемии Степени 3, рассмотрите назначение эритропоэтина. Повторно препарат назначается в уменьшенной дозе после того, как токсичность снизится до Степени 1.	Незамедлительно отмените Lzd. Рассмотрите вопрос переливания крови или назначения эритропоэтина. Повторно препарат назначается в уменьшенной дозе после того, как токсичность снизится до Степени 1.
----------	--	---	--	--

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

#### Рекомендуемая тактика ведения

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

#### ***Эритропоэтин (ЕРО)***

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

#### *Противопоказания*

Лечение с применением эритропоэтина следует назначать с осторожностью при наличии:

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

- Гиперкалиемии

*Форма выпуска*

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

*Дозировка*

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

### 7.3.3 Удлинение интервала QT

**Реакция возможна на ПТП: Cfz, Bdq, Mfx, Dlm и Lfx**

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

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

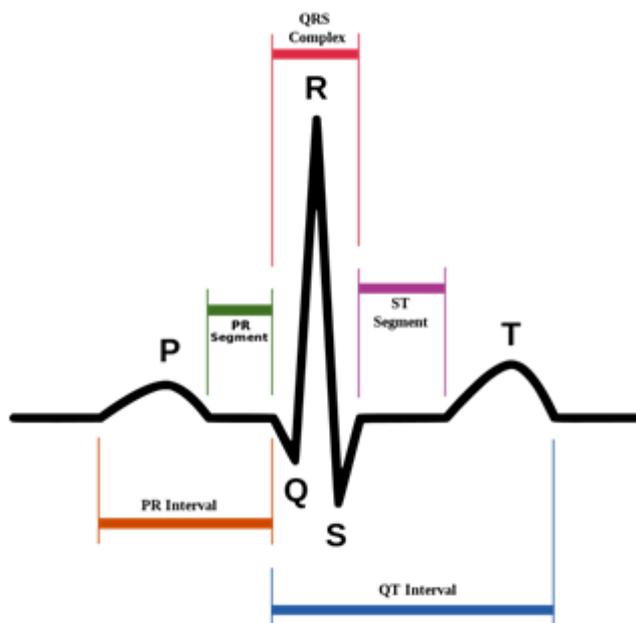
$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Где:

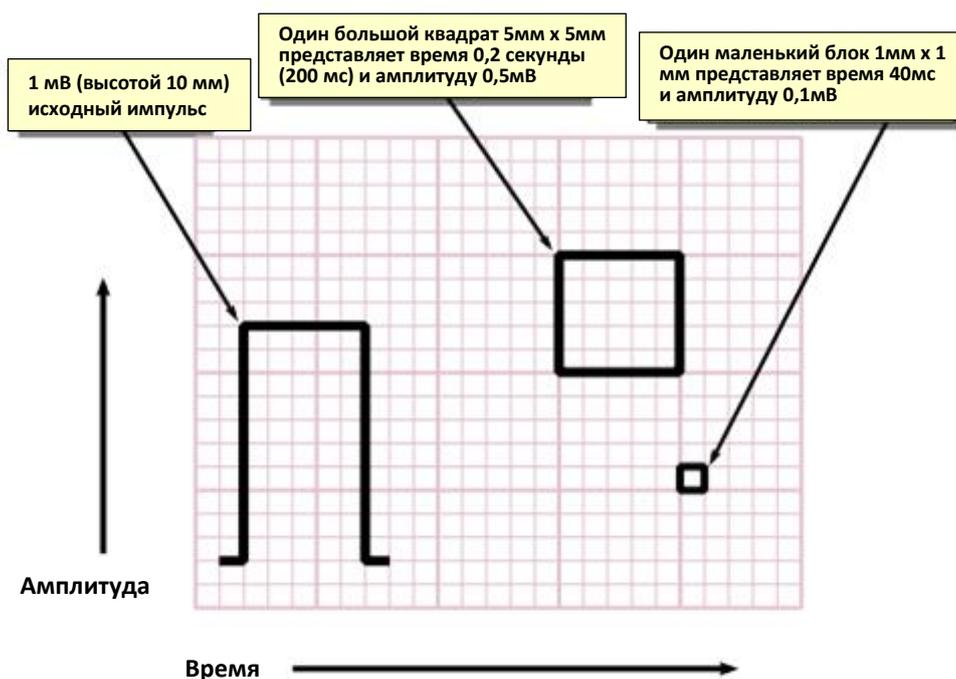
QT<sub>cF</sub> = скорректированная величина интервала QT

QT = время между началом комплекса QRS и завершением Т волны

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



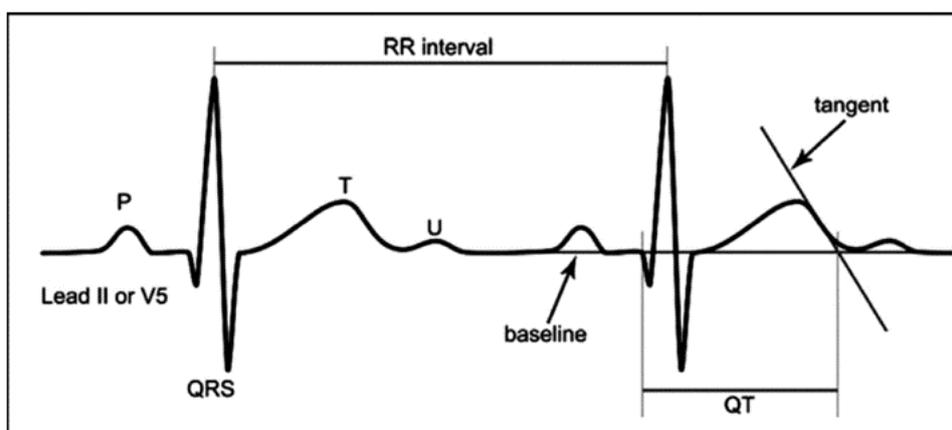
- Для обеспечения соответствующего электрического напряжения и скорости, необходимо проверить работу аппарата ЭКГ:



#### Процедура измерения интервала RR и QT

- Используйте 12-канальный аппарат ЭКГ:
  - Убедитесь, что пациент, к которому подключен 12-канальный аппарат ЭКГ, находится в расслабленном состоянии, во избежание получения посторонней информации. Используйте соответствующие электроды и, при необходимости, кожу пациента в месте наложения электродов можно обезжирить.

- Убедитесь, что скорость движения ленты установлена на 25 мм/сек. Это позволит провести стандартную калибровку и измерить интервал QT.
- Измерьте интервалы RR и QT вручную (на Схеме 1 представлены интервалы):
  - Измерение интервала QT следует проводить вручную, предпочтительно используя одно из отведений электрокардиограммы с хорошо выраженным окончанием волны Т на 12-канальном аппарате ЭКГ.
    - Зачастую, отведения II или V5 могут показать хорошо выраженное окончание волны Т. Постарайтесь сначала измерить интервал QT в этих отведениях.
    - Если окончание волны Т в отведениях II или V5 выражено нечетко, тогда врачу следует полагаться на свое мнение, чтобы оценить какое отведение показывает хорошо выраженное окончание волны Т.
  - Интервал QT следует измерять от начала комплекса QRS до окончания волны Т.
    - При нерегулярном ритме (т.е. мерцательная аритмия), среднее измерение интервала соответствует более 3 - 5 ударам. Подсчитайте QTcF для каждого из 3 - 5 ударов, и затем подсчитайте среднее арифметическое QTcF ударов.
    - Волны U, которые возможно соответствуют поздней реполяризации клеток в среднем слое миокарда, следует учитывать при измерении, только если они достаточно большие и совпадают с волной Т. На схеме, представленной ниже, показано как определить начало волны Q и окончание волны Т с помощью добавления базовой линии и касательной линии на задней линии волны Т.
    - Каждая (маленькая) клетка размером 1 мм по горизонтали соответствует **0.04** секунды (**40 мсек**), при этом жирные линии, образующие большие клетки включают пять маленьких клеток, и представляют интервалы в **0.20** сек (**200 мсек**). Подсчитайте число клеток, которые составляют интервал QT и затем умножьте число клеток на 40 мсек. Если начало волны Q или окончание волны Т попадает на середину клетки, отнесите ее к ближайшей  $\frac{1}{4}$  клетки.



- Скорректируйте интервал QT по ЧСС:
  - Для стандартизации, мы будем использовать формулу Фредерика для вычисления скорректированного интервала QT по ЧСС. Формула Фредерика, в отличие от других методов корректировки, лучше применять при низких и высоких ЧСС.
  - Интервал QT, скорректированный по формуле Фредерика можно также определить с помощью калькулятора и формулы в Разделе 6.3.3; тем не менее, врачам рекомендуется использовать другие методы, т.к. они в меньшей степени

допускают ошибки. Одним из способов вычисления QTcF является использование номограммы, представленной ниже.

- Еще более простым и быстрым способом вычисления интервала QT с корректировкой по формуле Фридерика является использование специальных приложений для мобильных телефонов (на базе Android, iPhone), например, приложение QTc Calculator для телефонов Android (доступно на Google Play). Данные приложения требуют от пользователя ввести данные интервала QT и кардиоинтервала, после чего QTc рассчитывается по нескольким формулам. Следует выбрать правильные единицы измерения (например, мм или мсек), а также правильную формулу.
- Сравните скорректированное показание, рассчитанное вручную с тем, что показал аппарат ЭКГ (если в аппарате ЭКГ имеется функция автоматического расчета скорректированного интервала QT). Если разница составляет более 20 мс, проведите вычисление вручную повторно. Вычисление вручную служит «золотым стандартом».
- Запишите интервал RR, ЧСС, и интервал QT, скорректированный по формуле Фридерика в историю болезни пациента:
  - Интервал RR измеряется в секундах.
  - Запишите ЧСС, которую показал аппарат ЭКГ, если аппарат делает это автоматически, или определите ЧСС с помощью измерения интервала RR, разделив 60 на интервал RR. (ЧСС = 60/интервал RR в секундах).
  - Запишите интервал QTcF, рассчитанный согласно вышеприведенным инструкциям.

### Как использовать Номограмму QTcF

1. Определите ЧСС или интервал RR пациента в верхних строчках таблицы.
2. Определите полученные измерения (нескоррегированного) интервала QT слева в таблице.
3. Найдите соответствующий вычисленный интервал QTcF в клетке ниже ЧСС (или RR) и справа от интервала QT. Запишите вычисленный интервал QTcF в форме endTB ЭКГ.

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

Таблица 18.

Тактика ведения пациентов с удлинением интервала QT в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести*	Степень 1 - Слабая	Степень 2 - Умеренная	Степень 3 – Тяжелая	Степень 4 – Опасная для жизни
Удлинение скоррегированного интервала QT на электрокардиограмме	QTcF 450 – 480 мс <sup>#</sup>	Интервал QTcF 481 – 500 мс <sup>#</sup>	QTcF >= 501 мс без признаков/симптомов серьезной аритмии <sup>#</sup>	QTcF >= 501 или >60 мс отклонения от исходного и одно из следующих: развитие аритмии по типу «Torsade de pointes» или полиморфная

				желудочковая тахикардия или признаки/симптомы серьезной аритмии <sup>#</sup>
Действие	Более тщательный мониторинг; проведение ЭКГ как минимум еженедельно до достижения QTcF уровня менее степени 1. При необходимости нормализуйте уровень электролитов..	Более тщательный мониторинг; проведение ЭКГ как минимум еженедельно до достижения QTcF уровня менее степени 1. При необходимости нормализуйте уровень электролитов.	Отмените препарат(ы), предположительно вызвавший нежелательную реакцию. Госпитализируйте пациента и, при необходимости, нормализуйте уровень электролитов.	Отмените препарат(ы), предположительно вызвавший нежелательную реакцию. Госпитализируйте пациента и, при необходимости, нормализуйте уровень электролитов.

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

<sup>#</sup> При проведении нескольких ЭКГ в один день, следует взять среднее измерение QTcF для определения степени тяжести.

#### Проверка и восстановление уровня сывороточных электролитов

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

#### Рекомендуемая тактика лечения:

1. Незамедлительно отменить все препараты, вызывающие удлинение интервала QT. APB терапия обычно не отменяется, за исключением тех случаев, когда пациент находится в тяжелом нестабильном состоянии.
2. Госпитализируйте пациента и рассмотрите вопрос постоянного проведения кардиографии, чтобы отслеживать состояние при 3-й Степени тяжести. Госпитализировать пациента необходимо в учреждение, где есть возможность ведение пациентов с аритмией по типу «Torsade de Pointes».
3. Проверьте уровень электролитов, лечение проводится в соответствии с вышеуказанным.
4. Проверьте уровень ТТГ, при выявлении гипотериоза, назначьте лечение.

5. При стабилизации состояния (интервал QT<sub>cF</sub> ниже 450 мс и нормальный уровень электролитов), можно повторно назначить ПТП, вызвавшие удлинение интервала QT:
- Если пациент принимает какие-либо противотуберкулезные препараты, которые продлевают интервал QT, следует рассмотреть возможность временного прекращения их приема.
  - Если пациент принимал моксифлоксацин, рассмотрите вопрос замены препарата на левофлоксацин.
  - Если пациент принимал клофазимин, рассмотрите вопрос полной отмены препарата, если он не является основным в схеме лечения.
  - Если пациент принимает бедаквилин, который считается основным в схеме лечения, рассмотрите вопрос повторного введения препарата в схему лечения пациента, при отмене всех других препаратов, влияющих на удлинение интервала QT (за исключением отмены APB терапии, которая обычно не отменяется при лечении удлиненного интервала QT).
  - Если пациент принимает деламамид, который считается основным в схеме лечения, рассмотрите вопрос повторного введения препарата в схему лечения пациента, при отмене всех других препаратов, влияющих на удлинение интервала QT (за исключением отмены APB терапии, которая обычно не отменяется при лечении удлиненного интервала QT).

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

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

**Другие возможные причины: ddl**

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

**Таблица 19. Тактика ведения пациентов с нарушением со стороны зрительного нерва в зависимости от степени тяжести**

Степень тяжести*	Степень 1 - Слабая	Степень 2 - Умеренная	Степень 3 – Тяжелая	Степень 4 – Опасная для жизни
Поражение зрительного нерва	Бессимптомное; Только клиническое или	Ограниченное зрение поврежденного	Ограниченное зрение поврежденного	Слепота поврежденного глаза

	диагностическое наблюдение	глаза (20/40 [6/12] или лучше)	глаза (хуже, чем 20/40 [6/12], но лучше, чем 20/200 [6/60])	(20/200 [6/60] или хуже)
Действие	Немедленно отменить Lzd, если имеются любые подозрения на неврит зрительного нерва. Повторно не назначать.	Немедленно отменить Lzd, если имеются любые подозрения на неврит зрительного нерва. Повторно не назначать.	Немедленно отменить Lzd, если имеются любые подозрения на неврит зрительного нерва. Повторно не назначать.	Немедленно отменить Lzd, если имеются любые подозрения на неврит зрительного нерва. Повторно не назначать.

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

#### Рекомендуемая тактика лечения

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

#### 7.3.5 Повышенный уровень печеночных ферментов (гепатотоксичность)

**Реакция возможна на ПТП: Пиразинамид, изониазид, клофазимин, парааминосалициловая кислота, этионамид/протионамид, бедаквилин, фторхинолон, амоксициллин/клавуланат.**

**Другие возможные причины: вирусные гепатиты (А, В, С), невирапин, многие другие препараты.**

Гепатит характеризуется наличием тошноты, рвоты, желтухи, желтизны склер, мочи цвета чая, светлого стула и пониженного аппетита на фоне повышенных результатов определения функции печени.

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

**Таблица 20. Тактика ведения пациентов с повышенным уровнем почечных ферментов в зависимости от степени тяжести**

Степень тяжести*	Степень 1 - Слабая	Степень 2 - Умеренная	Степень 3 – Тяжелая	Степень 4 – Опасная для жизни
АЛТ (СГПТ)	> Верхней границы нормы - 3.0 x Верхней границы нормы	>3.0 – 5.0 x Верхней границы нормы	>5.0 – 20.0 x Верхней границы нормы	> 20.0 x Верхней границы нормы
АСТ (СГОТ)	> Верхней границы нормы - 3.0 x Верхней границы нормы	>3.0 – 5.0 x Верхней границы нормы	>5.0 – 20.0 x Верхней границы нормы	> 20.0 x Верхней границы нормы
Действие	Продолжайте лечение по назначенному режиму. Наблюдайте за пациентами до нормализации состояния (исходных показателей) или стабилизации уровня АСТ/АЛТ.	Продолжайте лечение по назначенному режиму. Наблюдайте за пациентами до нормализации состояния (исходных показателей) или стабилизации уровня АСТ/АЛТ.	Отмените все препараты, в том числе ПТП; Ежедневно проверяйте уровень функции печени. Возобновление лечения возможно после нормализации состояния.	Отмените все препараты, в том числе ПТП; Ежедневно проверяйте уровень функции печени. Возобновление лечения возможно после нормализации состояния.

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

#### **Повторное назначение ПТП**

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

#### 7.3.6 Нарушение слуха

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

**Другие возможные причины: нет.**

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

**Таблица 21. Тактика ведения пациентов с нарушением слуха в зависимости от степени тяжести**

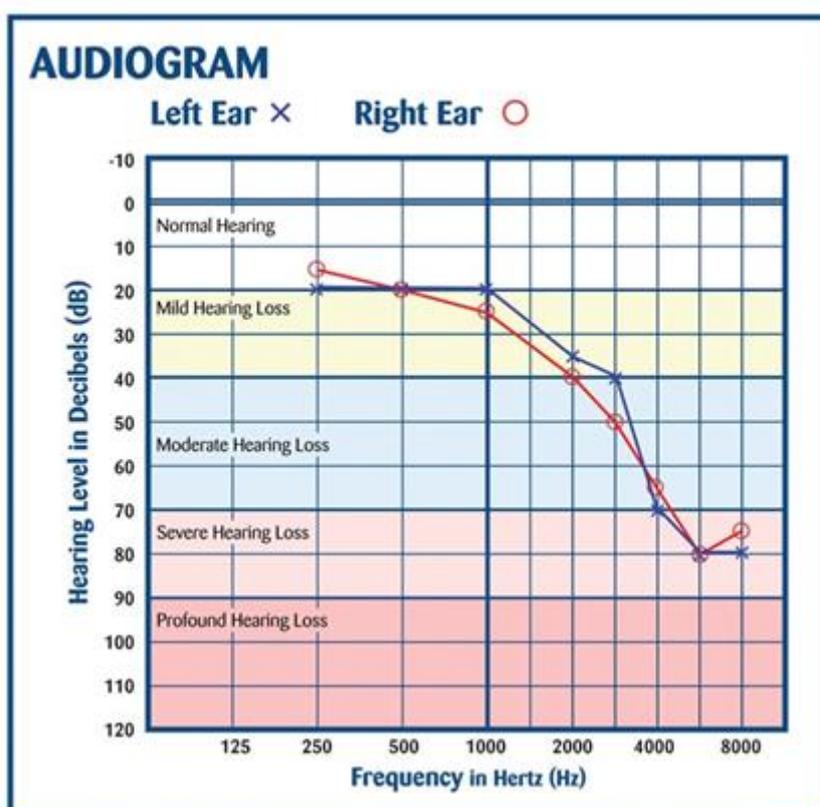
Степень тяжести*	Степень 1 - Слабая	Степень 2 - Умеренная	Степень 3 – Тяжелая	Степень 4 – Опасная для жизни
Нарушение слуха	<p>Взрослые пациенты, включенные в Программу Мониторинга (аудиограмма при частоте 1, 2, 4, 3, 6 и 8 кГц): смещение порога слышимости при 15 - 25 дБ, усредненное при проведении 2-х непрерывных измерений, по крайней мере, одного уха или субъективные ощущения изменения при отсутствии 1-й Степени смещения порога слышимости.</p> <p>Педиатрические пациенты (аудиограмма при частоте 1, 2, 4, 3, 6 и 8 кГц): смещение порога слышимости &gt;20 дБ при частоте 8 кГц, по крайней мере, одного уха.</p>	<p>Взрослые пациенты, включенные в Программу Мониторинга (аудиограмма при частоте 1, 2, 3, 4, 6 и 8 кГц): смещение порога слышимости &gt;25 дБ, усредненное при проведении 2-х непрерывных измерений, по крайней мере, одного уха.</p> <p>Взрослые пациенты, не включенные в программу мониторинга: наличие нарушения слуха, но без показаний к использованию слухового аппарата или проведению вмешательства; ограничение основных действий по самообслуживанию.</p> <p>Педиатрические пациенты (аудиограмма при частоте 1, 2, 3, 4, 6 и 8 кГц): смещение порога слышимости &gt;20 дБ при частоте 4 кГц и выше, по крайней мере, одного уха.</p>	<p>Взрослые пациенты, включенные в Программу Мониторинга (аудиограмма при частоте 1, 2, 3, 4, 6 и 8 кГц): смещение порога слышимости &gt;25 дБ, усредненное при проведении 3-х непрерывных измерений, по крайней мере, одного уха; показание к терапевтическому вмешательству.</p> <p>Взрослые пациенты, не включенные в программу мониторинга: наличие нарушения слуха с показаниями к использованию слухового аппарата или проведению вмешательства; ограничение действий по самообслуживанию.</p> <p>Педиатрические пациенты (аудиограмма при частоте 1, 2, 3, 4, 6 и 8 кГц): существенная потеря слуха для показаний к проведению терапевтического вмешательства, включая использование слухового аппарата): смещение порога слышимости &gt;20 дБ при частоте 3</p>	<p>Взрослые пациенты: глубокая двусторонняя потеря слуха (Порог &gt;80 дБ при частоте 2 кГц и выше); слух не подлежит восстановлению</p> <p>Педиатрические пациенты: аудиологические показания к применению кохлеарного имплантата и дополнительной помощи для развития речевых и языковых навыков.</p>

			кГц и выше, по крайней мере, одного уха; показания к оказанию дополнительной помощи для развития речевых и языковых навыков.	
Действия	<p>Рассмотрите возможность снижения частоты назначения инъекционного препарата (например, пон-ср-пт).</p> <p>Рассмотрите возможность замены инъекционного препарата на неототоксичный препарат.</p>	<p>Рассмотрите возможность замены инъекционного препарата на неототоксичный препарат.</p> <p>Уменьшите частоту назначения инъекционного препарата (например, пон-ср-пт), если инъекционный препарат является основным препаратом.</p>	<p>Замените инъекционный препарат на неототоксичный ПТП.</p> <p>Уменьшите частоту назначения инъекционного препарата (например, пон-ср-пт), если инъекционный препарат является основным препаратом.</p>	<p>В случае полной потери слуха, некоторые врачи продолжают назначение инъекционного препарата, т.к. потеря слуха необратима.</p> <p>Рассмотрите вопрос отмены инъекционного препарата, если слух еще возможно сохранить или применение препарата влияет на усиление звона в ушах и ухудшение нарушения вестибулярного аппарата.</p>

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

### Рекомендуемая тактика лечения:

- Ежемесячная проверка на предмет потери слуха и равновесия. Аудиометрию полезно проводить в том случае, если имеется незначительное нарушение слуха.
- Если пациент испытывает существенное нарушение слуха, отмените инъекционный препарат и замените на неототоксичный препарат. Если такой препарат отсутствует или препарат не эффективен, рассмотрите вопрос уменьшения частоты назначения инъекционного препарата до двух или трех раз в неделю. В зависимости от желания пациента сохранить слух возможна отмена инъекционного препарата, даже если отсутствует необходимый набор дополнительных неототоксичных препаратов.
- При возникновении умеренного или тяжелого головокружения, шума в ушах или нарушениях вестибулярного аппарата, сопровождаемое или несопровождаемое нарушением слуха, рассмотрите вопрос о снижении частоты назначения или отмены инъекционного препарата.



Источник: Auditory Neuroscience: Making sense of Sound. Accessed June 2013, [http://auditoryneuroscience.com/acoustics/clinical\\_audiograms](http://auditoryneuroscience.com/acoustics/clinical_audiograms)

### Примечания к аудиограмме:

- На данной аудиограмме представлено нарушение слуха на высоких частотах, что часто является первым признаком токсической реакции инъекционных препаратов на слух.
- Пациент с подобной аудиограммой все еще может слышать речь других людей. Для понимания разговорной речи наиболее важной является частота 2,000 Гц; у пациента наблюдается умеренное нарушение слуха в данном диапазоне звуковых частот.
- Пациенты часто не замечают нарушение слуха при частоте выше 4,000 Гц.

- На данной аудиограмме представлено нарушение слуха, которое является хорошим примером ситуации, когда есть показания для временной отмены (или замены) противотуберкулезного препарата; это может предотвратить дальнейшее снижение слуха.

### 7.3.7 Острое повреждение почек

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

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

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

**Таблица 22. Тактика ведения пациентов с острым повреждением почек в зависимости от степени тяжести заболевания**

Степень тяжести*	Степень 1 Низкая	Степень 2 Умеренная	Степень 3 Тяжелая	Степень 4 Опасная для жизни
Острое Повреждение Почек	Повышение уровня креатинина выше >0.3 мг/дЛ; уровень креатинина в 1.5 - 2.0 раза выше исходного	Уровень креатинина в 2 – 3 раза выше исходного	Уровень креатинина в >3 раза выше исходного или >4.0 мг/дЛ; показание к госпитализации	Последствия опасные для жизни; показание к проведению диализа
Действие	Рассмотрите возможность отмены инъекционного препарата до восстановления исходного уровня креатинина. Повторное назначение инъекционного препарата возможно при более редком приеме (например, пн-ср-пт).	Отмените инъекционный препарат до восстановления исходного уровня креатинина. Повторное назначение инъекционного препарата возможно при более редком приеме (например, пн-ср-пт) или замените на препарат, не имеющего нефротоксического действия.	Отмените инъекционный препарат до восстановления исходного уровня креатинина. Повторное назначение инъекционного препарата возможно при более редком приеме (например, пн-ср-пт) или замените на препарат, не имеющего нефротоксического действия.	Отмените инъекционный препарат до восстановления исходного уровня креатинина. Повторное назначение инъекционного препарата возможно при более редком приеме (например, пн-ср-пт) или замените на препарат, не имеющего нефротоксического действия.

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

**Рекомендуемая тактика лечения:**

1. Пациентам, принимающим инъекционные препараты необходимо проводить частый контроль уровня сывороточного креатинина и электролитов. Пациенты с заболеванием почек, диабетом или ВИЧ-инфекцией подвержены высокому риску развития нефротоксических реакций на прием инъекционного препарата. Таким пациентам желательно проводить контроль уровня креатинина и электролитов как можно чаще.
  - Любой показатель уровня сывороточного креатинина выше предела нормы необходимо рассматривать как острую почечную недостаточность.
  - Повышение уровня сывороточного креатинина в два раза выше исходного, даже в пределах нормы, следует рассматривать как вероятность развития острой почечной недостаточности, при этом необходимо внимательно контролировать уровень показателей функциональной деятельности почек.
2. При необходимости, проведите повторный анализ уровня электролитов.

- Инъекционная нефротоксичность может быть связана с потерей электролитов на фоне приема инъекционных препаратов. Например, при высоком уровне креатинина может одновременно развиваться гипокалиемия/гипомагниемия в тяжелой степени.
  - Этиология данного феномена не установлена, однако такая реакция может чаще наблюдаться у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией.
3. Отмените препарат, способный вызвать нефротоксичность (как правило инъекционный препарат). При развитии тяжелой формы острой почечной недостаточности, отмените все препараты.
    - Нефротоксическая реакция на фоне приема инъекционного препарата часто является обратимой и прекращается после отмены инъекционного препарата, однако, при выявлении на поздней стадии может привести к необратимым повреждениям.
    - При тяжелой форме острой почечной недостаточности или в случае медленного восстановления состояния, необходимо корректировать дозу других препаратов, которые выводятся через почки.
  4. Рассмотрите другие сопутствующие причины (предпочечные, почечные и постпочечные).
  5. Внимательно отслеживайте уровень сывороточного креатинина и электролитов до момента восстановления или стабилизации состояния.
  6. Рассмотрите возможность повторного назначения инъекционного препарата интермиттирующим методом (два или три раза в неделю), если этот препарат является важным в схеме лечения.
    - Рассмотрите возможность применения капреомицина, если аминогликозид ранее использовался как инъекционный препарат в схеме лечения.
    - Рассмотрите вопрос дозировки инъекционного препарата строго в зависимости от веса, если вес пациент составляет менее 50 кг.
    - Если нефротоксическая реакция проявилась повторно, несмотря на интермиттирующий метод приема препарата, полностью отмените инъекционный препарат и включите дополнительный противотуберкулезный препарат, чтобы усилить схему лечения.

#### 7.3.8 Гипокалиемия

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

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

- Гипокалиемия и гипомагниемия обычно протекают бессимптомно.
  - В случае умеренной степени тяжести может наблюдаться утомляемость, миалгия, спазмы, парестезия, слабость в нижних конечностях, изменение в поведении или настроении, сонливость, а также спутанность сознания.
  - Нарушения тяжелой степени могут привести к развитию тетании, паралича и опасной для жизни сердечной аритмии.
- Гипокалиемия и гипомагниемия часто возникают у пациентов на лечение МЛУ-ТБ. Распространенные причины среди МЛУ-ТБ:
  - Рвота и диарея.
  - Токсическое действие инъекционного препарата на почечные канальцы (более вероятная реакция на прием капреомицина, чем аминогликозидов).

- Инъекционные препараты могут вызвать синдром потери электролитов, включая калий, магний, кальций и бикарбонат.
- Данный синдром чаще возникает в более тяжелой форме у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ; в этом случае может потребоваться госпитализация и активный контроль уровня сывороточных электролитов, а также необходимая корректировка.
- Лекарственные формы таблетированного хлорида калия различны в зависимости от производителя и страны. Форма замедленного высвобождения чаще применяется в условиях ограниченных ресурсов. Объем калия как правило отличается от размера таблетки. Например, одна таблетка Slow-K 200 мг содержит 8 мЭкв калия.
  - Таблетированные формы калия и магния необходимо назначать за два часа или через четыре-шесть часов после приема фторхинолонов, т.к. калий и магний препятствуют абсорбции фторхинолонов.
  - Таблетированный калий может вызвать тошноту и рвоту. Таблетированный магний может вызвать диарею.
- Следует рекомендовать употреблять в пищу еду, обогащенную калием. Бананы, апельсины, помидоры и сок грейпфрута являются хорошим источником дополнительного потребления калия.
- Амилорид в дозировке 5 - 10 мг в сутки перорально или спиронолактон в дозировке 25 мг в сутки перорально могут снизить потерю калия и магния в результате приема инъекционного препарата и может быть полезен в случаях тяжелого состояния, которое плохо поддается лечению заместительной терапией.

**Таблица 23. Тактика ведения пациентов с гипокалиемией в зависимости от степени тяжести**

Степень тяжести*	Степень 1 Легкая	Степень 2 Умеренная	Степень 3 Тяжелая	Степень 4 Опасная для жизни
Гипокалиемия	3,4 – 3,0 мЭкв/л	2,9 – 2,5 мЭкв/л	2,4 – 2,0 мЭкв/л или необходима интенсивная заместительная терапия или госпитализация	< 2,0 мЭкв/л или изменение уровня калия с наличием частичного паралича, непроходимости кишечника или аритмии, опасной для жизни
Действие	Продолжайте назначение инъекционного препарата. Назначьте заместительную терапию калием перорально. Проверьте уровень	Продолжайте назначение инъекционного препарата. Назначьте активную заместительную терапию с применением	Рассмотри вопрос временной отмены инъекционного препарата. Назначьте в/в заместительную терапию калием дополнительно к таблетированной	Временно отмените назначение инъекционного препарата. Назначьте в/в заместительную терапию калием дополнительно к

	магния и при необходимости проведите заместительную терапию.	таблетированного калия. При необходимости назначьте заместительную терапию магнием.	форме приема. При необходимости назначьте заместительную терапию магнием и другими электролитами.	таблетированной форме приема. При необходимости назначьте заместительную терапию магнием и другими электролитами.
--	--	---	---	---

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

**Таблица 24. Тактика ведения пациентов с гипомагниемией в зависимости от степени тяжести**

Степень тяжести*	Степень 1 Легкая	Степень 2 Умеренная	Степень 3 Тяжелая	Степень 4 Опасная для жизни
Гипомагниемия	0.70-0.60 ммоль/л	0.59-0.45 ммоль/л	0.44-0.30 ммоль/л	<0.30 ммоль/л
Действие	Назначьте заместительную терапию с применением таблетированного магния.	Назначьте активную заместительную терапию с применением таблетированного магния.	Назначьте в/в заместительную терапию магнием дополнительно к таблетированной форме приема. При необходимости назначьте заместительную терапию другими электролитами.	Назначьте в/в заместительную терапию магнием дополнительно к таблетированной форме приема. При необходимости назначьте заместительную терапию другими электролитами.

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

**Рекомендуемая тактика лечения:**

1. Пациентам с рвотой/диареей и тем, кто принимает инъекционные препараты необходимо как можно чаще контролировать уровень сыворотного калия, магния и кальция.
2. Следите за появлением признаков обезвоживания у пациентов с рвотой и диареей. Незамедлительно назначьте пероральную регидротацию для нормализации объема жидкости.
3. Проведите заместительную терапию калием и магнием.
  - Гипокалиемия может не поддаваться лечению, если одновременно не проводить лечение гипомагниемии.
  - Если нет возможности определить уровень магния, во всех случаях гипокалиемии назначается эмпирическая заместительная терапия глюконатом магния 1000 мг перорально два раза в сутки.

4. Пациентам с серьезными нарушениями электролитного баланса (Степень 1-4) необходимо как можно быстрее провести электрокардиографию (ЭКГ), и затем еженедельно до восстановления уровня калия и других электролитов.
5. Препараты, вызывающие удлинение интервала QT, необходимо отменить пациентам, у которых отмечается удлинение интервал QT на ЭКГ.
6. Нарушение электролитного баланса обратимо после отмены инъекционного препарата. Даже после отмены инъекционного препарата могут потребоваться недели и месяцы до исчезновения синдрома, поэтому заместительную терапию электролитами следует продолжать в течение нескольких месяцев после завершения интенсивной фазы лечения МЛУ-ТБ.

**Таблица 25. Заместительная терапия калием**

Уровень калия (ммоль/л)	Дозировка	Частота проведения мониторинга
>3,4	Не назначается	Ежемесячно
3,3-3,4	40 ммоль в 2-3 приема в сутки перорально	Ежемесячно
2,9-3,2	60-80 ммоль в 3 приема в сутки перорально	Еженедельно
2,7-2,8	60 ммоль через каждые 8 часов перорально	От одного до двух дней
2,5-2,6	80 ммоль через каждые 8 часов перорально	Ежедневно
< 2,5	10 ммоль/час в/в и 80 ммоль через каждые 6-8 часов перорально	Через час после вливания, через каждые 6 часов при в/в заместительной терапии

Примечание: Для приготовления обычного раствор хлорида калия берется 40 ммоль (3 ампулы) на 1л 0,9% раствора натрия хлорида, введенного в течение 4 часов. Не превышайте скорость введения 10 ммоль/час (250 мл/час). 10% раствор хлорида калия (100мг/мл) в ампулах = 1г на ампулу = 13.4 ммоль. Хлорид калия с контролируемым высвобождением в таблетка по 600мг = 8ммоль/таблетка.

**Таблица 26. Заместительная терапия магнием**

Уровень магния (ммоль/л)	Общая суточная доза	Частота проведения мониторинга
> 0,7 или более	Не назначается	Ежемесячно
0,60-0,70	1000 мг-1200 мг	Ежемесячно
0,45-0,59	2000 мг	От одного до семи дней
< 0,45	3000 мг-6000 мг	Ежедневно

Уровень магния (ммоль/л)	Общая суточная доза	Частота проведения мониторинга
--------------------------	---------------------	--------------------------------

Примечание: Дозы препарата выше 2000 мг обычно вводятся внутривенно или внутримышечно. Для приготовления инфузий берется 2 г сульфата магния на 100 мл или 4 г на 250 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Не превышайте скорость введения инфузии 150 мг/мин (2 г на 100 мл вводятся в течение более одного часа и до двух часов, 4 г на 250 мл вводятся более двух и до четырех часов).

### 7.3.9 Гипотиреоз

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

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

- Этионамид (или протионамид) и ПАСК обладают прямым токсическим действием на щитовидную железу и препятствуют синтезу гормонов щитовидной железы. Точная частота заболевания гипотиреозом не известна, но вероятность намного больше, чем традиционно считается.
- У пациентов могут появиться симптомы уже через несколько недель после начала приема препаратов, способных вызвать такую реакцию.
- Симптомы гипотиреоза включают утомляемость, сонливость, холодовую непереносимость, сухость кожи, жесткие волосы и запор, а также депрессию и отсутствие концентрации внимания. При обследовании может быть выявлена тиромегалия и замедленные глубокие сухожильные рефлексы.
- При первичном гипотиреозе, диагноз подтверждается при уровне ТТГ в сыворотке крови выше 10.0 мЕд/л, что указывает на подавление выработки гормонов щитовидной железой. Для диагностики и контроля лечения другие исследования щитовидной железы (например, свободный Т<sub>4</sub>, Т<sub>3</sub>) не требуется.
- Некоторые данные подтверждают, что у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ субклиническая форма гипотиреоза может быть связана с приемом определенных АРВ препаратов, в частности ставудина (d4T).
- Гипотиреоз может влиять на удлинение интервала QT. При выявлении гипотиреоза, необходимо провести электрокардиографию (ЭКГ), а при выявлении удлинении интервала QT или аритмии, направить пациента на госпитализацию для проведения соответствующего лечения.

**Таблица 27. Тактика ведения пациентов с гипотиреозом в зависимости от степени тяжести**

Степень тяжести*	Степень 1 Легкая	Степень 2 Умеренная	Степень 3 Тяжелая	Степень 4 Опасная для жизни
Гипотиреоз	Протекает бессимптомно; необходимо только клиническое или	Наличие симптомов; показание к назначению заместительной	Тяжелые симптомы; ограничивающие самоуход и действия по самообслуживанию,	Последствия опасные для жизни; показание к срочному вмешательству

	диагностическое наблюдение; нет показаний к вмешательству	терапии, ограничивающие основные действия по самообслуживанию	показание к госпитализации	
Действие	Продолжайте назначение ПТП.	Продолжайте назначение ПТП. Назначьте тироксин.	Продолжайте назначение ПТП. Назначьте тироксин.	Отмените все ПТП. Назначьте тироксин.

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

#### Рекомендуемая тактика лечения:

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

#### 7.4 Распространенные нежелательные явления

Данная таблица взята из полной Шкалы оценки серьезности, доступной по адресу <http://endtb.org/resources/pharmacovigilance>. эта таблица не включает нежелательные явления, представляющие интерес. Шкалы оценок по ним приведены в соответствующем разделе.

**Таблица 28. Список наиболее распространенных нежелательных явлений**

Нежелательное явление	Определение	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
<b>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</b>					
Частота сердечных сокращений	Изменение частоты сердечных сокращений	Не относится	Бессимптомно, транзиторные признаки, лечение не требуется	Повторяющееся /постоянное; требуется симптоматическое лечение	Мерцательная аритмия; Необходима госпитализация и лечение
<b>Изменение химического состава</b>					
Повышение уровня лактата (Лактатацидоз)	Повышение уровня лактата в крови, сопровождающееся или несопровождающееся окислением крови	< 2,0 верхнего предела нормы без наличия ацидоза	≥ 2,0 ВПН без наличия ацидоза	Повышенный уровень лактата при уровне pH < 7,3 без наличия последствий опасных для жизни	Повышенный уровень лактата при уровне pH < 7,3 с наличием последствий опасных для жизни
<b>Нарушения слуха</b>					
Тиннитус (шум или звон в ушах)	Нарушение, характеризующееся наличием шума в ушах, такого как звон, жужжание, гул или щелканье	Незначительные симптомы; нет показаний к вмешательству	Умеренные симптомы, ограничивающие основные действия по самообслуживанию	Тяжелые симптомы, ограничивающие самопомощь и действия по самообслуживанию	Не относится
Вестибулярное нарушение	Нарушение, характеризующееся наличием головокружения, нарушением равновесия,	Не относится	Симптоматично; ограничивающее основные действия по самообслуживанию	Тяжелые симптомы, ограничивающие самопомощь и действия по самообслуживанию	Не относится

	тошноты и проблемами со зрением				
<b>Нарушения ЖКТ</b>					
Диарея	Нарушение, характеризующееся частыми водянистыми выделениями	Легкая или транзиторная (временная); жидкий стул 3-4 раза в день или легкая диарея в течение < 1 недели	Умеренная или стойкая; жидкий стул 5-7 раз в день или диарея в течение >1 недели	Жидкий стул >7 раз в день или диарея с кровью; или ортостатическая гипотензия или нарушение электролитного баланса или необходимость внутривенного введения >2л жидкости	Артериальная гипотензия или физиологические последствия, требующие госпитализации
Диспепсия	Нарушение, характеризующееся неприятным, часто болезненным ощущением в желудке в результате нарушения пищеварения. Симптомы включают ощущение жжения в желудке, вздутие, изжогу, тошноту и рвоту	Незначительные симптомы; нет показаний к вмешательству	Умеренные симптомы; показано медицинское вмешательство	Тяжелые симптомы; показано хирургическое вмешательство	Не относится
Тошнота	Нарушение, характеризующееся ощущением тошноты и/или позывом к рвоте	Легкая или транзиторная (временная); поддерживается умеренный прием пищи	Умеренный дискомфорт; значительно сниженный прием пищи; ограничение определенной деятельности по самообслуживанию	Отсутствие приема пищи; требуется в/в введение жидкости	Требуется госпитализация
Нарушение глотания/дисфагия	Нарушение, характеризующееся сложностью глотать	Незначительный дискомфорт; глотание не затруднено	Некоторые ограничения в приеме пищи/жидкости	Весьма ограниченный прием пищи/разговора;	Невозможность приема жидкости; требуется в/в введение жидкости

				невозможность глотать твердую пищу	
Панкреатит	Нарушение, характеризующееся воспалением поджелудочной железы	Не относится	Повышение ферментов или только по результатам рентгенологического обследования	Сильная боль; рвота; показания к медицинскому вмешательству (например, анальгезия, дополнительное питание)	Последствия опасные для жизни; показания к срочной госпитализации
Рвота	Нарушение, характеризующееся рефлексивным действием извержения содержимого желудка через рот	1 эпизод в течение 24 часов	2-5 эпизода в течение 24 часов	>6 эпизодов в течение 24 часов или необходимость в/в введения жидкости	Физиологические последствия, требующие госпитализации или парентерального питания
<b>Общие расстройства</b>					
Головная боль	Нарушение, характеризующееся ощущением выраженного дискомфорта в разных частях головы, не ограничивающееся областью распространения какого-либо нерва.	Легкая боль, не требующая лечения	Транзиторная, умеренная боль; требуется лечение	Сильная боль; лечение с назначением наркотических средств	Некупируемая боль; требуется повторная терапия с назначением наркотических средств
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>					
Аллергическая реакция	Нарушение, характеризующееся нежелательной реакцией местного или общего характера на аллерген. Самая тяжелая стадия «анафилаксия» характеризуется острой воспалительной реакцией, которая происходит в результате высвобождения гистамина и	Зуд без сыпи	Локализованная крапивница	Генерализованная крапивница; отек Квинке	Анафилаксия

	гистамино-подобных веществ из мастоцитов, вызывающих гиперчувствительную иммунную реакцию. Клинически выражается как затрудненное дыхание, головокружение, гипотензия, цианоз и потеря сознания, а также может привести к смерти				
<b>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата</b>					
Артралгия (боль в суставах)	Нарушение, характеризующееся ощущением выраженного дискомфорта в суставах	Легкая боль, не препятствующая выполнению функции	Умеренная боль, анальгетики и/или боль, препятствующая выполнению функции, но не препятствующая выполнению действий по самообслуживанию	Сильная боль; боль и/или анальгетики, препятствующие выполнению действий по самообслуживанию	Инвалидизирующая боль
Артрит	Нарушение, характеризующееся воспалением суставов	Легкая боль с воспалением, покраснение кожи или опухание сустава, но не препятствующее выполнению функции	Умеренная боль с воспалением, покраснение кожи или опухание сустава; препятствующее выполнению функции, но не препятствующее выполнению действий по самообслуживанию	Сильная боль с воспалением, покраснение кожи или опухание сустава, препятствующее выполнению действий по самообслуживанию	Постоянное и/или инвалидизирующее нарушение
Миалгия	Нарушение, характеризующееся выраженным ощущением дискомфорта в мышце или группе мышц.	Миалгия, не ограничивающая деятельность	Болезненное ощущение в мышцах (не в месте введения инъекции) или с	Сильная мышечная боль с выраженным нарушением выполнения действий	Выраженный мионекроз

			умеренным нарушением выполнения действий		
Тендинопатия	Повреждение сухожилия от незначительного воспаления и частичного разрыва до полного разрыва	Растяжение сухожилия (без разрыва). Болезненная чувствительность и опухание. Стабильный сустав.	Частичный разрыв сухожилия. Умеренная болезненная чувствительность и опухание. Нестабильный сустав или появляется во время выполнения действий, ограниченная амплитуда движений.	Полный разрыв сухожилия, сильная болезненная чувствительность и опухание. Нестабильный сустав. Сустав без движений при мышечном сокращении. Требуется операция.	Пост-хирургическое осложнение опасное для жизни.
<b>Неврологические расстройства</b>					
Дисгевзия (расстройство вкусовых ощущений)	Нарушение, характеризующееся изменением вкусовых ощущений, может быть связано с уменьшением восприятия вкуса	Измененный вкус, но без изменений режима питания	Измененный вкус с изменениями в режиме питания (например, биологическая пищевая добавка); неприятный вкус; утрата вкуса	Не относится	Не относится
Судороги	Нарушение, характеризующееся внезапным, произвольным сокращением мышц церебрального или спинального происхождения	Непродолжительные парциальные судороги; без потери сознания	Непродолжительные генерализованные судороги	Множественные судороги, несмотря на медицинское вмешательство	Длительные, повторяющиеся судороги, опасные для жизни
<b>Психические расстройства</b>					
Тревожность	Нарушение, характеризующееся проявлением тревоги и страха, сопровождаемые возбужденным состоянием, беспокойством, тахикардией и	Слабые симптомы; вмешательство не показано	Умеренные симптомы; ограничивающие выполнение основных действий по самообслуживанию	Тяжелые симптомы; ограничивающие самоход и выполнение действий по самообслуживанию; нет	Последствия опасные для жизни; показания к госпитализации

	одышкой, несвязанным явно определяемой причиной			показаний к госпитализации	
Депрессия	Нарушение, характеризующееся меланхолическим настроением печали или несчастья	Слабо выраженные симптомы депрессии	Умеренные симптомы депрессии; ограничивающие выполнение основных действий по самообслуживанию	Тяжелые симптомы депрессии; ограничивающие самоуход и выполнение действий по самообслуживанию; нет показаний к госпитализации	Последствия опасные для жизни, угрозы причинения вреда самому себе или другим; показания к госпитализации
Психоз	Нарушение, характеризующееся изменением личности, нарушение психической деятельности и расстройство восприятия реальной ситуации	Слабо выраженные симптомы психоза	Умеренные симптомы психоза (например, беспорядочная речь; нарушенное тестирование реальности)	Тяжелые симптомы психоза (например, параноидальная; чрезмерная дезорганизация); нет показаний к госпитализации	Последствия опасные для жизни, угрозы причинения вреда самому себе или другим; показания к госпитализации
Суицидальное настроение	Нарушение, характеризующееся наличием настроения покончить с жизнью	Частые мысли о смерти, но без желания самоубийства	Суицидальное настроение без конкретного плана или намерения	Конкретный план для совершения суицида без серьезных намерений умереть, при этом госпитализация может не потребоваться	Конкретный план для совершения суицида с серьезными намерениями умереть, что требует госпитализации
<b>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</b>					
Гинекомастия	Нарушение, характеризующееся чрезмерным увеличением грудных желез у мужчин	Увеличение грудных желез бессимптомно	Наличие симптомов (например, боль или психосоциальное воздействие)	Тяжелые симптомы; показания к выборочному оперативному вмешательству	Не относится
<b>Кожные заболевания</b>					

Симптомы со стороны кожи и слизистых	Основная шкала кожных повреждений от признаков и симптомов (например, зуд) до кожных заболеваний опасных для жизни (например, синдром Стивенса-Джонсона)	Эритема; зуд	Диффузная, макуло-пупулезная сыпь, сухая десквамация	Пузырьковая сыпь или влажная десквамация или язвы	Эксфолиативный дерматит, поражение слизистой оболочки или эритема, мультиформный синдром Стивенса-Джонсона или подозрение на синдром или некроз, требующий хирургического вмешательства
Зуд	Нарушение, характеризующееся интенсивным ощущением зуда	Легкий зуд на месте введения инъекции	Умеренный зуд конечности, в которую вводилась инъекция	Зуд по всему телу	Не относится
Гипо- или гиперпигментация кожи	Нарушение, характеризующееся нарушением пигмента кожи или потемнение кожи по причине чрезмерной локализации меланина	Гипо- /гиперпигментация или депигментация, охватывающая <10% площади поверхности тела; без физиологического влияния	Гипо- /гиперпигментация или депигментация, охватывающая >10% ППТ; ассоциированное физиологическое влияние	Не относится	Не относится

## 8. Литература

Для создания данного руководства были использованы следующие материалы:

- [Companion handbook to the WHO 2011 guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2<sup>nd</sup> edition](#) (WHO/HTM/TB/2014.11). ВОЗ, Женева. 2015г.
- [PIH Guide to the Medical Management of MDR-TB, 2<sup>nd</sup> Edition](#). Партнеры во имя здоровья, Бостон, США. USAID TB CARE II. 2013г.
- *Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A review of available evidence (2016)* (WHO/HTM/TB/2017.01). WHO, Geneva. 2017.
- [Tuberculosis: practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. 2014 Edition](#). Врачи без Границ и Партнеры во имя здоровья.
- [The use of bedaquiline in the treatment of MDR-TB: interim policy guidance](#) (WHO/HTMTB/2013.6). ВОЗ, Женева. 2013г.
- [The use of delamanid in the treatment of MDR-TB: interim policy guidance](#) (WHO/HTM/TB2014.23). ВОЗ, Женева. 2014г.
- *The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance* (WHO/HTM/TB/2016.14). ВОЗ, Женева. 2016г.
- *WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update* (WHO/HTM/TB/2016.04). ВОЗ, Женева. 2016г.
- *WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis* (WHO/HTM/TB/2017.20). ВОЗ, Женева. 2017г.