

# Техническое Обоснование Обсервационного Исследования endTV

Январь 2019

Члены консорциума endTV:

«Партнеры во имя здоровья» (Partners in Health)

«Врачи без границ» (Médecins Sans Frontières)

«Интерактивные исследования и разработки» (Interactive Research and Development)

## Содержание

Введение .....	2
Сокращения .....	4
1. <i>Клиническое руководство endTB</i> .....	5
1.1 Зачем использовать генотип Hain MTBDRs/? .....	5
1.2 Следует ли назначать линезолид пациентам, которые принимают антидепрессанты? .....	6
1.3 Какова лучшая доза линезолида для лечения МЛУ-ТБ? .....	8
1.4 Следует ли назначать пиридоксин для предотвращения побочных эффектов, вызванных линезолидом? .....	10
1.5 Как долго следует использовать карбапенемы при лечении МЛУ-ТБ? .....	11
1.7 Можно ли использовать бедаквилин и деламамид более шести месяцев? ....	12
1.8 Можно ли использовать высокие дозы моксифлоксацина для лечения устойчивого к хинолону туберкулеза?.....	13
2. Инструменты скрининга .....	14
2.1 Зачем использовать гемоглобин А1с для скрининга диабета? .....	14
2.2 Зачем проводить скрининг на гепатиты В и С с помощью HBsAg и анти-HCV? 16	
2.3 Что такое шкала голода домохозяйств? .....	17
2.4 Что такое краткий скрининг периферической невропатии? .....	18
2.5 Как следует проводить мониторинг пациентов с невритом зрительного нерва, вызванным линезолидом? .....	19
2.6 Что такое таблица остроты зрения Головина-Сивцева? .....	21
2.7 Как следует контролировать состояние пациентов, получающих инъекционные препараты, на предмет возможной потери слуха?	
2.8 Как часто следует делать ЭКГ для мониторинга удлинения интервала QT? ....	24
2.9 Какую формулу следует использовать для корректировки интервала QT? .....	24
2.10 Какие данные рентгенографии грудной клетки собираются и анализируются? .....	25
3. Определения переменных .....	26
3.1 Почему курение определяется как употребление одной и более сигареты в день? 26	
3.2 Какие неблагоприятные отмечены в Наблюдательном исследовании endTB? 27	

# Введение

Консорциум endTB («Расширение новых рынков лекарств для лечения ТБ») состоит из трех НПО: «Партнёры во имя здоровья» (PIH), «Врачи без границ» (MSF) и «Интерактивные исследования и разработки» (IRD). Проект финансируется Unitaид, цель endTB — продвигать лучшие и более безопасные схемы лечения МЛУ ТБ. EndTB работает над расширением доступа к лекарствам бедаквилину, деламамиду и перепрофилированным противотуберкулёзным средствам, а также тщательно изучает результаты новых схем, включающих эти препараты. В endTB включены три основных исследования: обсервационное исследование endTB, клиническое исследование endTB и исследование endTB-Q.

Обсервационное исследование endTB в настоящее время проводится в исследовательских центрах в 17 странах. В каждой стране исследовательские центры регистрируют пациентов, получающих лечение бедаквилином и деламамидом в соответствии с руководящими принципами Национальной программы по борьбе с туберкулезом, а также собирают клинические и бактериологические данные, касающиеся эффективности и безопасности.

## Страны, в которых проводится обсервационное исследование endTB



Поскольку было установлено, что многие из инструментов обсервационного исследования endTB полезны для клиницистов и программ, которые начинают использовать новые лекарства и схемы лечения туберкулеза, мы сделали их свободно доступными на сайте endTB.

- [Клиническое и программное руководство endTB по ведению пациентов с новыми противотуберкулёзными препаратами](#) (английский, русский, испанский, французский языки): практические советы для клиницистов, включая разработку схемы лечения и лечение побочных эффектов.

- [Формы отделения фармаконадзора MSF](#) (английский, русский, испанский, французский языки): форма отчёта о серьёзных неблагоприятных событиях (SAE), форма отчёта о беременности и шкала оценки тяжести туберкулёза, используемая всеми исследовательскими центрами endTB для оценки неблагоприятных событий (AE).

В этом документе представлены обоснования для принятия клинических решений, инструменты скрининга и определения данных, которые используются в исследовательских центрах обсервационных исследований endTB. Это открытый рабочий документ. Если вы хотите предложить дополнительную тему, пожалуйста, напишите нам по адресу [endTB1@pih.org](mailto:endTB1@pih.org).

# Сокращения

<b>ACTG</b>	Группа клинических испытаний СПИДа
<b>AE</b>	Неблагоприятное событие
<b>ART</b>	Антиретровирусная терапия
<b>BPNS /(КСПН)</b>	Краткий скрининг периферической невропатии
<b>DR-TB</b>	Лекарственно-устойчивый туберкулёз
<b>DAA</b>	Противовирусные препараты прямого действия
<b>DST</b>	Тест на лекарственную чувствительность
<b>ЭКГ</b>	Электрокардиограмма
<b>endTB</b>	Исследование «Расширение новых лекарств для ТБ»
<b>HbA1c</b>	Гемоглобин А1с
<b>HBV</b>	Вирус гепатита В
<b>HCV</b>	Вирус гепатита С
<b>ВИЧ</b>	Вирус иммунодефицита человека
<b>IRD</b>	Интерактивные исследования и разработки
<b>MDR</b>	Множественная лекарственная устойчивость
<b>МЛУ-ТБ</b>	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
<b>MSF</b>	«Врачи без границ»
<b>MTB/RIF</b>	Микобактерии туберкулеза/рифампицин
<b>NTP</b>	Национальная программа по туберкулезу
<b>PIH</b>	Партнеры во имя здоровья
<b>PV</b>	Фармаконадзор
<b>QTcF</b>	QT интервал коррекции Фридрисии
<b>SAE</b>	Серьезное неблагоприятное событие
<b>SSRI</b>	Селективный ингибитор обратного захвата серотонина
<b>ТБ</b>	Туберкулёз
<b>ВОЗ</b>	Всемирная организация здоровья
<b>XDR/ШЛУ</b>	Широкая лекарственная устойчивость
<b>ШЛУ-ТБ/XDR-ТБ</b>	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

# 1. Клиническое руководство *endTB*

## 1.1 Зачем использовать генотип Hain MTBDRs/?

Обычное фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности (DST) чаще всего длится долго и может занять до четырех месяцев. Таким образом, обычное DST может привести к задержкам в назначении соответствующего лечения, что ещё больше увеличивает риск терапевтической неудачи и передачи заболевания в особо неблагоприятных условиях. Анализ методом молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами отличается более короткими сроками оборота, чем обычные DST. Эти тесты включают анализы на генотип Hain MTBDR*plus* и MTBDR*s/*. Анализ MTBDR*plus* обнаруживает мутации в гене *rpoB*, вызванные устойчивостью к рифампицину, а также в гене *katG* и промоторных областях *inhA*, оба связаны с устойчивостью к изониазиду.<sup>1</sup> Поэтому MTBDR*plus* может обнаруживать устойчивость как к рифампицину, так и к изониазиду; другие быстрые молекулярные диагностические тесты, такие как INNO-LiPA и GeneXpert, выявляют только устойчивость к рифампицину. Анализ MTBDR*plus* продемонстрировал отличную чувствительность и специфичность для выявления устойчивости к рифампицину и изониазиду и статуса МЛУ-ТБ: объединённая чувствительность и специфичность MTBDR*plus* устойчивость к рифампицину составила 96 % и 98 % соответственно; 91 % и 99 % соответственно для устойчивости к изониазиду; и 91 % и 99 %, соответственно, для статуса МЛУ-ТБ.<sup>2</sup> Кроме того, анализ MTBDR*plus* протекает намного быстрее, чем обычный DST. Время выполнения анализа составляет восемь часов с возможностью получения результатов в тот же день.

Анализ MTBDR*s/* используется для диагностики штаммов, устойчивых к лекарствам против туберкулеза второго ряда, таким как ШЛУ- или пред-ШЛУ-ТБ. Он обнаруживает мутации в генах *gyrA* и *rrs*, придающих устойчивость к фторхинолонам (например, офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин) и инъекционным препаратам второго ряда (например, амикацин, канамицин и капреомицин).<sup>2</sup> Недавнее перекрестное исследование оценило эффективность MTBDR*s/* по сравнению с обычным DST в 181 пробе мокроты (прямое тестирование) и 270 клинических изолятах (непрямое тестирование) среди пациентов с подтвержденным культурой лекарственно-чувствительным ТБ, МЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ. При выполнении непосредственного анализа (мокрота), было обнаружено, что чувствительность и специфичность MTBDR*s/* составляют 85,1 % и 98,2 %, соответственно, для определения устойчивости к фторхинолону (FQ) и чувствительность и специфичность 94,4 % и 98,2 %, соответственно.

---

1 Jacobson KR, Theron D, Kendall EA, Franke MF, Barnard M, van Helden PD с соавт. Implementation of genotype MTBDR*plus* reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa. Научный журнал Clin Infect Dis. 2013 г.; 56 (4): 503-8.

<sup>2</sup> Bai Y, Wang Y, Shao C, Hao Y, Jin Y. Genotype MTBDR*plus* assay for rapid detection of multidrug resistance in Mycobacterium tuberculosis: A meta-analysis. Научный журнал PLOS One. 2016 г.; 11(3): e0150321.

соответственно, для обнаружения устойчивости к инъекционному препарату второй линии (SLID). При косвенном выполнении (на культуре), было обнаружено, что чувствительность и специфичность MTBDRs/. 83,1 % и 97,7 %, соответственно, для определения устойчивости к FQ, и чувствительность и специфичность 76,9 % и 99,5 %, соответственно, для определения устойчивости к SLID.<sup>3</sup> MTBDRs/ использует ту же платформу, что и MTBDR*plus*, а также может предоставить результаты в течение 8 часов.<sup>4</sup>

Во многих странах DST второго ряда не входит в состав национальных руководств по лечению МЛУ-ТБ. Однако лекарственная устойчивость второго ряда почти всегда встречается чаще, чем ожидалось и может легко привести к назначению неадекватного режима лечения. Анализ MTBDRs/ является простым, быстрым и, следовательно, хорошим вариантом для программ, которые в настоящее время не проводят DST второго ряда для всех пациентов с МЛУ-ТБ. Даже для программ, которые уже используют обычный DST второй линии, MTBDRs/ по-прежнему может быть полезным для клиницистов, сокращая время до эффективного лечения у пациентов с штаммами ШЛУ или пред-ШЛУ.

## **1.2 Следует ли назначать линезолид пациентам, которые принимают антидепрессанты?**

Существует небольшой, но задокументированный риск возникновения серотонинового синдрома в начале приёма линезолида. Серотониновый синдром — это состояние, вызванное повышением уровня серотонина. Симптомы включают беспокойство, возбуждение, спутанность сознания, повышение артериального давления или частоты сердечных сокращений, расширение зрачков, ригидность мышц, мышечные сокращения или потерю мышечной координации, потоотделение, диарею, головную боль, дрожь и мурашки по коже. Пациенты, которые испытывают связанный с линезолидом серотониновый синдром, обычно начинают проявлять симптомы в течение шести часов после первого приема линезолида, это означает, что это ранний побочный эффект линезолида, и существует гораздо меньший риск развития этого синдрома у пациента, который принимал линезолид в течение длительного периода времени — если не начат приём другого серотонинергического лекарства.

Учитывая этот повышенный риск развития серотонинового синдрома, на вкладыше в упаковку линезолида конкретно указано, что линезолид не следует назначать с другими серотонинергическими препаратами, включая многие, обычно назначаемые при депрессии, такие как ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС):

---

<sup>3</sup> Theron G, Peter J, Richardson M, Barnard M, Donegan S, Warren R с соавт. The diagnostic accuracy of the MTBDR*plus* and MTBDRs/ assays for drug-resistant TB detection when performed on sputum and culture isolates. Ресурс Cochrane Database Syst Rev. 29 октября 2014 г.;(10):CD010705.

<sup>4</sup> Tomacicchio M, Theron G, Pietersen E, Streicher E, Stanley-Josephs D, van Helden P с соавт. The diagnostic accuracy of the MTBDR*plus* and MTBDRs/ assays for drug-resistant TB detection when performed on sputum and culture isolates. Научный журнал Sci Rep. 2016 г.; 6: 17850.

*«За исключением клинически приемлемых случаев и тщательного наблюдения за пациентами с признаками и/или симптомами серотонинового синдрома или реакций, подобных злокачественному нейролептическому синдрому (NMS), не следует назначать линезолид пациентам с карциноидным синдромом и/или пациентам, принимающим какие-либо из следующих препаратов: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты рецептора серотонина 5-HT<sub>1</sub> (триптаны), меперидин, бупропион или буспирон. В некоторых случаях пациенту, уже получающему серотонинергический антидепрессант или буспирон, может потребоваться срочное лечение линезолидом. Если альтернативы линезолиду нет и потенциальные выгоды от линезолида перевешивают риски серотонинового синдрома или NMS-подобных реакций, следует немедленно прекратить прием серотонинергического антидепрессанта и назначить линезолид. Пациент должен находиться под наблюдением в течение двух недель (пять недель, если принимался флуоксетин) или до 24 часов после последней дозы линезолида, в зависимости от того, что наступит раньше. Симптомы серотонинового синдрома или NMS-подобных реакций включают гипертермию, ригидность, миоклонус, вегетативную нестабильность и изменения психического статуса, которые включают крайнее возбуждение, прогрессирующее до делирия и комы».*

Вопрос о том, следует ли прекратить применение серотонинергических препаратов, таких как СИОЗС, при длительном лечении линезолидом, впервые возник в связи с лечением остеомиелита, и многие из аргументов имеют большое значение для пациентов с МЛУ-ТБ, многие из которых борются с депрессией. В конечном счёте, врачи должны учитывать затраты и выгоды, чтобы определить, следует ли прекратить прием СИОЗС во время лечения линезолидом, и, в частности, рассмотреть вопрос о том, выше ли риск серотонинового синдрома, чем риск рецидивирующего настроения или тревожного расстройства. Как писали Куинн и Стерн (Quinn и Stern):

*«Вопрос о том, следует ли останавливать СИОЗС при назначении линезолида или оставлять его в режиме приема лекарств, должен решаться в соответствии с анализом экономической эффективности клинической ситуации». Является ли риск серотонинового синдрома больше, чем риск рецидивирующего настроения или тревожного расстройства? В одном крайнем случае, если у пациента интубация, седация, паралич и тяжелое заболевание, продолжение приема антидепрессанта будет меньшим клиническим приоритетом, чем предотвращение редкого, но последовательного эпизода токсичности лекарственного средства, который может усугубить критическое заболевание или ускорить отказ нескольких органов. системы.*

*«С другой стороны, у хронически психически больных амбулаторных больных с остеомиелитом, которым необходим пероральный линезолид в течение неопределенного периода времени, риск и последствия обострения хрупкого психического заболевания могут быть гораздо выше, чем редкий риск*

*серотонинового синдрома. Этот пациент может одновременно получать линезолид и серотонинергическое средство с частыми клиническими наблюдениями для мониторинга токсичности серотонина, особенно в течение первого месяца лечения. Поскольку частота серотониновой токсичности настолько низка, нет никаких данных относительно конкретных доз СИОЗС, которые могут увеличить риск токсичности серотонина; клиницисты должны использовать дозировки лекарств в рамках анализа затрат и выгод».<sup>5</sup>*

### **1.3 Какова лучшая доза линезолида для лечения МЛУ-ТБ?**

При лечении МЛУ-ТБ важно определить дозировку, которая обеспечит конверсию культуры и успех лечения, а также минимизирует токсичность; дозы должны быть достаточно высокими, чтобы ограничить риск развития дальнейшей лекарственной устойчивости, но также достаточно низкими, чтобы избежать потенциально постоянных побочных эффектов.

Преыдушие исследования продемонстрировали эффективность линезолида в дозировках 1200 мг/день, 600 мг/день и 300 мг/день.<sup>6</sup> Однако лечение линезолидом может вызвать значительные побочные эффекты, а в некоторых случаях и привести к последующему прекращению лечения. Побочные эффекты, связанные с линезолидом, в основном включают подавление костного мозга, а также периферическую и оптическую невропатию.<sup>7</sup> Дополнительные побочные эффекты могут включать желудочно-кишечные проблемы, тромбоцитопению, лейкопению и анемию.<sup>8</sup> Один систематический обзор существующих данных, собранных у 367 пациентов, показал, что тип нежелательных явлений, возникающих при приеме линезолида, варьировался в зависимости от уровня дозировки: у пациентов, получавших более высокие дозы (600 мг против 300 мг), были более высокие показатели гемопоетической токсичности и более низкие показатели нервной токсичности. Этот обзор также продемонстрировал значительно более низкий уровень смертности у пациентов, получающих более низкие дозы линезолида.<sup>8</sup> Однако другой систематический обзор

---

<sup>5</sup> Quinn DK, Stern TA. Linezolid and serotonin syndrome. Научный журнал Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2009 г.; 11 (6): 353-6.

<sup>6</sup> Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, Belitsky V, Mitnick C, Nuermberger EL. World Health Organization group 5 Drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: Unclear efficacy or untapped potential? Научный журнал J Infect Dis. 2013 г.; 207 (9): 1352-8.

<sup>7</sup> Koh WJ, Kang YR, Jeon K, Kwon OJ, Lyu J, Kim WS с соавт. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. Научный журнал J Antimicrob Chemother. 2012 г.; 67 (6): 1503-7.

<sup>8</sup> Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ, Wang R, Qin R, Wang Jc соавт. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Научный журнал J Thorac Dis. 2015 г.; 7 (4): 603-15.

данных, собранных у 507 пациентов, показал, что между группами дозирования отличались только показатели миелосупрессии.<sup>9</sup>

Хотя более высокие дозы линезолида более токсичны, они также могут быть более эффективными, чем более низкие дозы. Ряд предыдущих исследований показал, что более высокие дозы линезолида имели более высокие показатели конверсии культуры или успеха лечения, хотя эта связь не была статистически значимой.

Учитывая варианты дозировки, вес тела и переносимость должны быть решающими факторами для определения подходящей дозы лечения линезолидом.<sup>10,11</sup> Кроме того, было показано, что модели дозирования для деэскалации эффективны в достижении конверсии культуры. Небольшое рандомизированное контролируемое исследование в Китае продемонстрировало этот факт. Пациенты начали лечение 1200 мг линезолида в течение 4-6 недель. Затем субъектам давали уменьшенную дозу линезолида в 300 или 600 мг, а вторую дозу определяли по массе тела пациента и переносимости. Группа линезолида имела значительно более высокий показатель успешности лечения по сравнению с группой, не принимавшей линезолид, и большинство побочных эффектов, испытываемых группой лечения линезолидом, исчезали после снижения дозы линезолида.<sup>12</sup> Клиническое испытание в Корее, проведенное по аналогичной стратегии деэскалации дозировки, начиная с 600 мг линезолида в день, также продемонстрировало многообещающие результаты.<sup>13</sup>

*Клиническое руководство endTB* рекомендует дозу 600 мг в день в течение полной продолжительности лечения, которая часто составляет 20-24 месяца для пациентов в рамках окончательного обсервационного исследования. На протяжении всего лечения следует тщательно контролировать всех пациентов на наличие побочных эффектов, связанных с линезолидом, и настоятельно рекомендуется снижение дозы, если пациент испытывает такие нежелательные явления. Однако в клинических испытаниях endTB используется другая стратегия управления. Все испытуемые начинают с 600 мг линезолида ежедневно в течение четырех недель,

---

<sup>9</sup> Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Научный журнал Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016 г.; 15 (1): 41.

<sup>10</sup> Schechter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Schechter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Научный журнал Clin Infect Dis. 2010 г.; 50 (1): 49-55.

<sup>11</sup> Xu H-B, Jiang RH, Li L, Xiao HP. Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study. Научный журнал Int J Tuberc Lung Dis. 2012 г.; 16 (3): 358-63.

<sup>12</sup> Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X с соавт. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Научный журнал Eur Respir J. 2015 г.; 45 (1): 161-170.

<sup>13</sup> Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T с соавт. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Национальный английский медицинский журнал. 2012 г.; 367 (16): 1508-18.

после чего следует снижение до 300 мг ежедневно или до 600 мг три раза в неделю, независимо от того, испытывает ли пациент неблагоприятные явления или нет.

## 1.4 Следует ли назначать пиридоксин для предотвращения побочных эффектов, вызванных линезолидом?

*Клиническое руководство endTB* не рекомендует назначать пиридоксин для предотвращения побочных эффектов, связанных с линезолидом, таких как периферическая невропатия или миелосупрессия. Хотя было показано, что пиридоксин эффективен в снижении заболеваемости изониазид-индуцированной невропатией,<sup>14</sup> доказательств, подтверждающих использование пиридоксина для уменьшения вызванной линезолидом невропатии или миелосупрессии, недостаточно.

Существуют минимальные доказательства того, что пиридоксин может помочь уменьшить или облегчить случаи миелосупрессии во время лечения линезолидом. Введение пиридоксина помогло устранить цитопению, связанную с линезолидом, у двух пациентов, которых лечили от инфекции, вызываемой *Mycobacterium abscessus*. Однако никакого эффекта от использования пиридоксина для лечения периферической невропатии обнаружено не было.<sup>15</sup> В ретроспективном исследовании 75 пациентов с сепсисом с грамположительными кокками, получавшими лечение линезолидом, пациенты, которые не получали пиридоксин, показали большее снижение количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита по сравнению с теми, кому давали пиридоксин. Это исследование также не выявило влияния пиридоксина на случаи невропатии.<sup>16</sup>

В открытом совместном контрольном исследовании 31 больного раком, получающих пиридоксин в сочетании с лечением линезолидом два раза в день, сопоставимом с 62 контрольными пациентами, было показано, что потенциальный защитный эффект пиридоксина против индуцированной линезолидом анемии, но не оказывает влияния на вызванную линезолидом тромбоцитопению или лейкопению.<sup>17</sup> Аналогичным образом, в ретроспективном обсервационном исследовании, которое включало 38 пациентов, поступивших в университетскую больницу и получавших лечение линезолидом в течение 6-месячного периода, не наблюдалось защитного

---

<sup>14</sup> Snider DE, Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. Научный журнал *Tubercle*. 1980 г.; 61 (4): 191-6.

<sup>15</sup> Spellberg B, Yoo T, Bayer AS. Reversal of linezolid-associated cytopenias, but not peripheral neuropathy, by administration of vitamin B6. Научный журнал *J Antimicrob Chemother*. 2004 г.; 54 (4): 832-5.

<sup>16</sup> Deng J, Su LX, Liang ZX, Liang LL, Yan P, Jia YH с соавт. Effects of vitamin B6 therapy for sepsis patients with linezolid-associated cytopenias: a retrospective study. Научный журнал *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013 г.; 74: 26-32.

<sup>17</sup> Youssef S, Hachem R, Chemaly RF, Adachi J, Ying J, Rolston K. The role of vitamin B6 in the prevention of haematological toxic effects of linezolid in patients with cancer. Научный журнал *J Antimicrob Chemother*. 2008 г.; 61 (2): 421-4.

эффекта пиридоксина против гематологической токсичности.<sup>18</sup> В ретроспективном исследовании 24 пациентов, проходящих лечение от различных инфекционных заболеваний с использованием линезолида и пиридоксина, с запланированной продолжительностью лечения, охватывающей 6-12 недель, не было защитного эффекта пиридоксина против вызванной линезолидом миелосупрессии.<sup>19</sup> Аналогичные результаты были получены в обсервационном исследовании двух последовательных когорт (n = 52) пациентов, инфицированных грамположительными кокками. Одна когорта получала пиридоксин вместе со своим линезолидом, а другая - нет. Различий по частоте миелосупрессии между двумя группами не наблюдалось.<sup>20</sup>

Опубликованный обзор медицинской литературы показал, что могут быть некоторые ограниченные данные, позволяющие предположить, что введение низких доз пиридоксина во время лечения линезолидом может предотвратить периферическую невропатию. Тем не менее, обзор предостерегает от приема добавок в дозах, превышающих 50 мг в день.<sup>21</sup>

Было опубликовано только одно исследование в отношении пиридоксина для предотвращения побочных эффектов, связанных с линезолидом, у пациентов с МЛУ-ТБ. В серии случаев из 30 пациентов, получавших линезолид по поводу МЛУ-ТБ в Калифорнии, США, всем пациентам назначали пиридоксин на протяжении всего лечения. У пяти из 30 пациентов развилась периферическая невропатия; трое из этих пациентов смогли продолжить лечение линезолидом при тщательном наблюдении. Дозировка пиридоксина была увеличена у четвертого пациента в неудачной попытке снять периферическую невропатию. Пятому пациенту пришлось прекратить лечение вследствие возникновения побочного эффекта.<sup>10</sup>

## 1.5 Как долго следует использовать карбапенемы при лечении МЛУ-ТБ?

Для лечения МЛУ-ТБ использовались различные карбапенемы, включая имипенем / циластатин, меропенем, эртапенем и фаропенем. Считается, что *микобактерии туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis)* не подвержены влиянию пенициллинов, но карбапенемы представляют собой класс пенициллинов с расширенным спектром действия, которые эффективны против широкого спектра бактерий. Были сообщения о случаях, серии случаев и даже более крупные исследования карбапенемов,

---

<sup>18</sup> Moraza L, Leache L, Aquerreta I, Ortega A. Linezolid-induced haematological toxicity. Научный журнал Farm Hosp. 2015 г.; 39(6): 320-6.

<sup>19</sup> Plachouras D, Giannitsioti E, Athanassia S, Kontopidou F, Papadopoulos A, Kanellakopoulou K. No effect of pyridoxine on the incidence of myelosuppression during prolonged linezolid treatment. Научный журнал Clin Infect Dis. 2006 г.; 43 (9): c89-91.

<sup>20</sup> Soriano A, Ortega M, García S, Peñarroja G, Bové A, Marcos M с соавт. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid. Научный журнал Antimicrob Agents Chemother. 2007 г.; 51 (7): 2559–2563.

<sup>21</sup> Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. Научный журнал J Clin Neuromuscul Dis. 2014 г.; 16 (1): 25-31.

используемых для лечения МЛУ-ТБ с некоторым успехом, в основном из больниц в Восточной Европе и странах бывшего Советского Союза, где отмечаются высокие показатели ШЛУ-ТБ, а также опыт и ресурсы вводить эти препараты в течение длительных периодов времени.<sup>22,23</sup> В настоящее время проводится несколько ранних исследований бактерицидной активности, которые должны предоставить больше доказательств эффективности карбапенемов против туберкулеза.<sup>24</sup> В настоящее время, однако, нет единого мнения по самым основным вопросам, таким как дозировка, длительность лечения или необходимость введения этих препаратов всегда с клавулановой кислотой.

Преыдушие исследования сообщали о различной продолжительности лечения у пациентов, получавших карбапенемы для лечения МЛУ-ТБ. Большинство лечащих врачей стремятся к лечению в течение не менее шести месяцев, но некоторые лечащие врачи назначают карбапенемы на значительно более длительный период, даже на протяжении всего курса лечения. Практически, необходимость внутривенного доступа значительно усложняет использование карбапенемов. Оптимальным методом введения является венозный катетер Port-A-Cath, который более удобен для пациента и позволяет вводить карбапенемы в амбулаторных условиях. Однако, это не выполнимо для всех стран и / или участков. Средние или даже периферические катетеры используются в некоторых местах, но у них есть свои трудности как для пациента, так и для врача. Учитывая сложность введения, мы рекомендуем назначать карбапенемы как минимум в течение восьми месяцев, что является обычной продолжительностью лечения для внутримышечных инъекций (аминогликозиды или капреомицин), учитывая, что в некоторых условиях или пациентам может потребоваться более короткая продолжительность лечения ввиду неклинических причин.

## **1.7 Можно ли использовать бедаквилин и деламамид более шести месяцев?**

Одним из самых распространенных заблуждений среди лечащих врачей заключается в том, что бедаквилин и деламамид можно назначать только в течение 24 недель.<sup>25</sup> Рекомендации ВОЗ не запрещают использование этих двух препаратов более 24 недель, но также не рекомендуют продлевать лечение этими препаратами более 24

---

<sup>22</sup> Jaganath D, Lamichhane G, Shah M. Carbapenems against *Mycobacterium tuberculosis*: a review of the evidence. Научный журнал Int J Tuberc Lung Dis. 2016 г.; 20 (11): 1436-1447.

<sup>23</sup> Payen MC, Muylle I, Vandenberg O, Mathys V, Delforge M, Van den Wijngaert S с соавт. Meropenem-clavulanate for drug-resistant tuberculosis: a follow-up of relapse-free cases. Научный журнал Int J Tuberc Lung Dis. 2018 г.; 22 (1): 34-39.

<sup>24</sup> Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Esposito S, Dore S с соавт. Carbapenems to treat multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review. Научный журнал Int J Mol Sci. 2016 г.; 17 (3): 373.

<sup>25</sup> Furin J, Lessem E, Cox V. Recommending prolonged bedaquiline use for the treatment of highly resistant strains of tuberculosis. Научный журнал Eur Respir J. 2017 г.; 50 (5).

недель. Скорее, в руководствах ВОЗ просто признается тот факт, что в клинических испытаниях фазы II использование этих препаратов было ограничено 6-9 месяцами.

Многие пациенты с endTB ранее многократно лечились противотуберкулезными препаратами второго ряда и инфицированы штаммами с широкой лекарственной устойчивостью, для которых сложно разработать эффективный режим. Нет необходимости прекращать прием бедаквилина и / или деламаида через 24 недели, если это единственные безопасные и эффективные препараты. Отмена этих препаратов после 24 недель лечения, на самом деле, увеличивает риск реверсии даже после конверсии культуры.<sup>26</sup> У таких пациентов клинически целесообразно назначать бедаквилин и деламаид на протяжении всего курса лечения.

В исследовательских центрах, участвующих в обсервационном исследовании endTB, пациентов обычно лечат бедаквилином или деламаидом в течение более 24 недель, и пациенты хорошо переносят лекарство. Это согласуется с другими исследованиями пациентов с сострадательным использованием лекарств, которые показали хорошую безопасность длительного применения бедаквилина.е.<sup>27</sup> Опыт лечения туберкулеза endTB также показывает, что эти два препарата переносятся лучше, чем многие другие противотуберкулезные препараты, которые обычно назначаются в течение более 24 недель, например, линезолид. По этой причине мы не рекомендуем произвольно ограничивать использование бедаквилина и деламаида. Продолжительность лечения должна зависеть от мнения ответственного врача, как и для других противотуберкулезных препаратов.

## **1.8 Можно ли использовать высокие дозы моксифлоксацина для лечения устойчивого к хинолону туберкулеза?**

Обычно считается, что высокая доза моксифлоксацина составляет 800 мг один раз в день, в отличие от обычной дозы 400 мг один раз в день. Высокие дозы моксифлоксацина и гатифлоксацина были впервые использованы в контексте «режима Бангладеш», который применялся для лечения фторхинолон-восприимчивого туберкулеза. Фактически, многие лечащие врачи считали, что применение высоких доз моксифлоксацина или гатифлоксацина было причиной высоких показателей эффективности лечения, о которых первоначально сообщалось в полевых условиях в Бангладеш.

---

<sup>26</sup> Sinha A, Tassew Y, Khusainova Z, Khaidarkhanova Z, Vasilyeva I, Herboczek K с соавт. [Effectiveness of TB treatment regimens containing bedaquiline with repurposed drugs for drug-resistant tuberculosis in the Chechen Republic, Russian Federation. Абзац OA-3036](#). [Онлайн]. 2016 г. [цитированный 16 мая 2017 г.].

<sup>27</sup> Guglielmetti L, Jaspard M, Le DûD, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C с соавт. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. Научный журнал Eur Respir J. 2017 г.; 49 (3).

Впоследствии другие лечащие врачи начали использовать высокие дозы моксифлоксацина для лечения фторхинолон-устойчивого туберкулеза. Однако очень мало научных данных о том, эффективна ли эта практика. Некоторые лечащие врачи и лабораторные эксперты считают, что высокая доза моксифлоксацина эффективна только в отношении штаммов, обладающих низкой устойчивостью к моксифлоксацину - определяемой как устойчивая при 0,25 мг / л и чувствительная при 1,0 мг / л (индикаторная пробирка).<sup>28</sup> Тестирование моксифлоксацина на двух контрольных точках в настоящее время доступно в некоторых наднациональных лабораториях. Исследования *in vitro* показали, однако, что даже мутации устойчивости "низкого уровня" будут снижать активность всех фторхинолонов в отношении *микобактерии туберкулеза*.<sup>29</sup>

Учитывая отсутствие доказательств использования высоких доз моксифлоксацина у пациентов, инфицированных устойчивыми к фторхинолону штаммами, мы не можем дать никаких рекомендаций относительно того, как следует использовать высокие дозы моксифлоксацина. Однако, учитывая известный профиль побочных эффектов моксифлоксацина, мы рекомендуем тщательно контролировать пациентов, получающих высокие дозы моксифлоксацина, на предмет побочных явлений, включая пролонгацию QT, если их назначают одновременно с другими препаратами, пролонгирующими QT.<sup>30</sup>

## 2. Инструменты скрининга

### 2.1 Зачем использовать гемоглобин A1c для скрининга диабета?

Сахарный диабет — хроническое метаболическое заболевание, которое ухудшает способность организма вырабатывать или использовать инсулин в нормальных условиях, становится все более распространенным в странах с низким и средним уровнем дохода, имеющих высокое бремя ТБ. Различные исследования показали, что диабет в три раза увеличивает риск развития активного туберкулеза. В 2012 году 15% случаев заболевания туберкулезом в мире были связаны с диабетом. У людей,

---

<sup>28</sup> Всемирная организация здравоохранения и Фонд для инновационных и новых диагностических средств. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.5). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 г.

<sup>29</sup> Maitre T, Petitjean G, Chauffour A, Bernard C, El Helali N, Jarlier V с соавт. Are moxifloxacin and levofloxacin equally effective to treat XDR tuberculosis? Научный журнал J Antimicrob Chemother. 2017 г.; 72 (8): 2326-2333.

<sup>30</sup> Yew WW, Chang KC. Management of adverse reactions to high-dose moxifloxacin used in multidrug-resistant tuberculosis treatment programmes. Научный журнал Respirology. 2018 г. doi: 10.1111 / соотв.13452.

страдающих хроническими заболеваниями, такими как диабет, ослабленная иммунная система, и поэтому они более склонны к прогрессированию от латентного к активному туберкулезу при заражении. Кроме того, у пациентов с диабетом с неконтролируемой гипергликемией сохраняется более высокий риск заражения туберкулезом, чем у пациентов с контролируемым уровнем глюкозы в крови, что свидетельствует о том, что гипергликемия является важной детерминантой при смешанной инфекции.<sup>31</sup> С другой стороны, было установлено, что туберкулез временно нарушает толерантность к глюкозе, что является основным фактором риска развития диабета, что позволяет предположить, что туберкулезная инфекция может также повысить риск развития диабета у человека.

Связь между диабетом и повышенным риском развития активного туберкулёза была тщательно подтверждена различными исследованиями «случай-контроль» и когортными исследованиями. Когортные исследования показали, что суммарный случайный эффект относительного риска развития диабета у больных диабетом 2,52 (95% ДИ 1,53 - 4,03). Дополнительные десять исследований случай-контроль продемонстрировали диапазон отношения шансов (OR) между 1,16 – 7,81; с суммарным случайным эффектом ОШ 2,2. Были также исследования, которые стратифицировали диабет с помощью гликемического контроля и обнаружили, что более высокие уровни глюкозы в крови связаны с более высоким риском заражения туберкулёзом. Кроме того, различные скрининговые исследования показали, что туберкулёзная инфекция чаще встречается среди пациентов с диабетом, инсулинозависимых, по сравнению с пациентами с диабетом, которым не требуется инсулиновая терапия.<sup>32</sup>

Также было установлено, что у больных туберкулёзом, которые также страдают диабетом, повышен риск смерти, неудачного исхода лечения и рецидива туберкулеза.<sup>33</sup> Одним из факторов, который может способствовать нежелательным последствиям, является печёночная токсичность; было показано, что диабет потенциально увеличивает риск развития у человека печёночной токсичности, особенно во время лечения противотуберкулезными препаратами. В результате пациенты с диабетом могут получать более низкие концентрации противотуберкулезных препаратов. Это в сочетании с повышенным уровнем печеночной токсичности может привести к рецидиву туберкулёзной инфекции и повышению уровня смертности среди пациентов с диабетом и сопутствующими туберкулезом.<sup>33</sup>

Таким образом, крайне важно, чтобы диабет выявлялся как можно раньше у больных туберкулезом. В «Совместных рамках для лечения и борьбы с туберкулезом и диабетом», опубликованных ВОЗ и МСБТ, рекомендуется проводить скрининг всех

---

<sup>31</sup> Harries, AD, Kumar AM, Satyanarayana S, Lin Y, Zachariah R, Lönnroth K с соавт. Addressing diabetes mellitus as part of the strategy for ending TB. Научный журнал Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016 г.; 110 (3): 173-9.

<sup>32</sup> MTInternational Union Against Tuberculosis and Lung Disease and World Health Organization, Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes (WHO/HTM/TB/2011.15). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 г.

<sup>33</sup> Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K с соавт. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. Научный журнал BMC Med. 2011 г.; 9: 81.

пациентов с ТБ на диабет в начале лечения ТБ, особенно в странах с высоким уровнем распространённости заболевания. Тип скринингового теста может быть адаптирован к возможностям местных систем здравоохранения, и многочисленные исследования, исследующие связь между диабетом и туберкулезом, использовали разнообразные методы скрининга для выявления диабета у больных туберкулезом, включая уровень глюкозы в крови натощак (FBG), случайный уровень глюкозы в крови (RBG), двухчасовой уровень глюкозы после приема пищи (2hPG), уровень глюкозы в моче, тест на толерантность к глюкозе (ГТТ) и гемоглобин А1с (HbA1c). В настоящее время не существует одного предпочтительного метода скрининга на диабет.

Тем не менее, *Клиническое руководство endTB* рекомендует измерять гемоглобин А1с для скрининга диабета при каждом посещении пациента с повторным скринингом каждые три месяца, если уровни гемоглобина А1с на исходном уровне повышены. HbA1c, или гликированный гемоглобин, является формой гемоглобина, которая измеряется, главным образом, для определения средней концентрации глюкозы в плазме у больного диабетом в течение 8-12 недель. Когда уровень глюкозы в крови высокий (гипергликемический), молекулы глюкозы связываются с гемоглобином в эритроцитах. Чем дольше кровь является гипергликемической, тем больше глюкозы связывается с гемоглобином в эритроцитах. Таким образом, более высокие уровни гемоглобина А1с указывают на плохой контроль уровня глюкозы в крови, что может указывать на сахарный диабет.<sup>34</sup> Исследование endTB рекомендует измерять гемоглобин А1с, поскольку было показано, что он обеспечивает значительно лучший показатель долгосрочного гликемического контроля, чем измерения глюкозы в крови и моче. Кроме того, тестирование на гемоглобин А1с не склонно к быстрым, темпераментным изменениям, которые могут происходить во время случайных измерений глюкозы в крови и измерений глюкозы в крови натощак.

## 2.2 Зачем проводить скрининг на гепатиты В и С с помощью HBsAg и анти-HCV?

Распространённость гепатита В и С у пациентов с ТБ, особенно у пациентов с МЛУ-ТБ в большинстве стран в основном неизвестна, поскольку скрининг часто не входит в обычную практику. В некоторых местностях, где он был изучен, распространённость вирусного гепатита у пациентов с МЛУ-ТБ часто была выше, чем ожидалось.<sup>35,36</sup> Хронический активный вирусный гепатит, по-видимому, является независимым предиктором лекарственного повреждения печени во время лечения туберкулеза. Таким образом, важно выявить пациентов с хроническим активным гепатитом,

---

<sup>34</sup> Лаборатории клиники Майо. [Hemoglobin A1c, Blood](#). 2016 г.

<sup>35</sup> Richards DC, Mikiashvili T, Parris JJ, Kourbatova EV, Wilson JC, Shubladze N с соавт. High prevalence of hepatitis C virus but not HIV co-infection among patients with tuberculosis in Georgia. Научный журнал Int J Tuberc Lung Dis. 2006 г.; 10 (4): 396-401.

<sup>36</sup> Sirinak C, Kittikraisak W, Pinjeesekikul D, Charusuntonsri P, Luanloed P, Srisuwanvilai LO с соавт. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: Risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. Научный журнал BMC Public Health. 2008 г.; 8: 245.

поскольку они потребуют дополнительного мониторинга и, скорее всего, специфического лечения.<sup>37,38,39</sup> Важно отметить, что противовирусные препараты прямого действия (DAA), которые используются для лечения инфекции гепатита С, хорошо переносятся при одновременном применении с лечением МЛУ-ТБ.

Предпочтительным тестом для первоначального скрининга на хронический активный HBV является тест на поверхностный антиген HBV (HBsAg). Существует несколько тестов для выявления HBV, но HBsAg является первым маркером, обнаруживаемым в крови после инфекции, и его производство продолжается даже в случаях хронической инфекции HBV. Наличие HBsAg указывает на активную инфекцию с высоким уровнем чувствительности и специфичности. HBsAg может стать положительным во время «вспышки» и стать отрицательным после разрешения эпизода HBV. Положительный тест на HBsAg должен сопровождаться тестом на ДНК HBV для измерения вирусной нагрузки HBV, если лечение считается необходимым.

Первоначальный скрининг на наличие инфекции HCV - это антитела к HCV (HCVAb). Анти-HCV станет положительным после первоначальной инфекции и останется положительным, даже если пациент спонтанно вылечит инфекцию, поэтому за положительным / реактивным результатом Анти-HCV должен следовать тест на РНК HCV для подтверждения хронической инфекции HCV и определения необходимости DAA.

## 2.3 Что такое шкала голода домохозяйств?

Шкала голода домохозяйств (ШГД) — это показатель, используемый для оценки степени голода в домохозяйствах, испытываемого населением в условиях отсутствия продовольственной безопасности. ШГД состоит из трех вопросов и трех ответов по частоте встречаемости, которые предназначены для измерения масштабов лишения пищи среди конкретных групп населения. Обычно используемый в качестве обследования домохозяйств на основе населения, ШГД используется для оценки процента домохозяйств, испытывающих каждую из трех степеней тяжести голода в домохозяйстве: 1) голод практически не наблюдается; 2) умеренный бытовой голод; и 3) тяжелый бытовой голод.<sup>40-41</sup>

---

<sup>37</sup> Chang TE, Huang YS, Chang CH, Perng CL, Huang YH, Hou MC. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. Научный журнал J Chin Med Assoc. 2018 г.; 81 (2): 111-118.

<sup>38</sup> Kwon YS, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Hepatitis C virus infection and hepatotoxicity during anti-tuberculosis chemotherapy. Научный журнал Chest. 2007 г.; 131 (3): 803-808.

<sup>39</sup> CTRL + SMTKim WS, Lee SS, Lee CM, Kim HJ, Ha CY, Kim HJ с соавт. Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. Научный журнал BMC Infect Dis. 2016 г.; 16: 50

<sup>40</sup> Deitchler M, Ballard T, Swindale A, Coates J. Introducing a Simple Measure of Household Hunger for Cross-Cultural Use. Washington, D.C.: Food and Nutrition Technical Assistance II Project, AED, 2011.

<sup>41</sup> Ballard T, Coates J, Swindale A, Deitchler M. Household Hunger Scale: Indicator Definition and Measurement Guide. Washington, DC: Food and Nutrition Technical Assistance II Project, FHI 360. 2011 г.

ШГД была одобрена для различных культур и условий, что позволяет эффективно использовать его в разных культурах и в условиях отсутствия продовольственной безопасности. Проверочное исследование, проведенное Проектом технической помощи в области пищевых продуктов и питания (FANTA II), показало, что ШГД, вероятно, будет чувствителен к успешным программным мероприятиям, и рекомендует использовать ШГД для оценки, географического нацеливания, а также мониторинга и оценки в условиях отсутствия продовольственной безопасности.<sup>41</sup> После этого исследования ШГД использовался во многих странах, особенно в сочетании с программами USAID, как часть повседневного мониторинга и оценки программ, направленных на питание и продовольственную безопасность.

Использование ШГД в других контекстах, кроме программ питания и продовольственной безопасности, и на более индивидуальной основе также может быть важным. В рамках исследования endTB исследовательский персонал проводит ШГД с пациентами с МЛУ-ТБ во время их базового визита, чтобы оценить ситуацию с продовольственной безопасностью каждого пациента в их доме. Эта информация очень важна, так как недостаточный доступ к еде и особенно к питательным продуктам может помешать успеху лечения туберкулеза. Было показано, что люди из мест с ограниченным доступом к продуктам, которые получают пищевые добавки - как в случае исследования endTB - лучше придерживаются своего лечения.<sup>42</sup> Кроме того, было показано, что недостаточное потребление основных витаминов, минералов и других необходимых питательных веществ отрицательно влияет на фармакокинетику некоторых противотуберкулезных препаратов,<sup>43</sup> что также приводит к большему риску неудачи лечения. Собирая информацию о продовольственной безопасности каждого пациента, врачи-терапевты могут более адекватно учитывать проблемы с питанием и консультировать пациентов по вопросам питания.

## 2.4 Что такое краткий скрининг периферической невропатии?

Периферическая невропатия является одной из наиболее распространенных побочных реакций на лечение МЛУ-ТБ. Ряд противотуберкулезных препаратов обычно связан с периферической невропатией, включая циклосерин, этамбутол, этионамид, фторхинолоны, изониазид, линезолид и стрептомицин.<sup>44</sup> Периферическая

---

<sup>42</sup> Claros JM, de Pee S, Bloem MW. Adherence to HIV and TB care and treatment, the role of food security and nutrition. Научный журнал AIDS Behav. 2014 г.; 18 (5): S459-64.

<sup>43</sup> Karyadi E, West CE, Schultink W, Nelwan RH, Gross R, Amin Z, Dolmans WM с соавт. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. Научный журнал Am J Clin Nutr. 2002 г.; 75 (4): 720-7.

<sup>44</sup> Shin S, Hyson A, Castañeda C, Sánchez E, Alcántara F, Mitnick C с соавт. Peripheral neuropathy associated with treatment for multidrug-resistant tuberculosis. Научный журнал Int J Tuberc Lung Dis. 2003 г.; 7 (4): 347-53.

невропатия, вызванная лечением противотуберкулезными препаратами, может быть необратимой, если она не диагностирована на ранних стадиях.

Краткий скрининг периферической невропатии (BPNS/КСПН) был первоначально разработан и утвержден Группой клинических испытаний по СПИДу (ACTG) для оценки сенсорных невропатий, связанных с ВИЧ.<sup>45,46</sup> При проведении КСПН квалифицированный медицинский работник спрашивает пациентов, испытывали ли они какой-либо из основных симптомов невропатии. Проводится скрининг обеих сторон ступней и ног. Медицинский работник оценивает степень выраженности симптомов и использует рефлекторный молоток для проверки рефлексов голеностопного сустава пациента, а также камертон для измерения потери чувствительности к вибрациям большого пальца ноги пациента. Если какой-либо из этих двусторонних невропатических симптомов обнаруживается в дополнение к уменьшению рефлексов голеностопного сустава или вибрации, ставится клинический диагноз сенсорной невропатии. КСПН является недорогим, простым, практичным в администрировании и дает быстрые результаты.

Хотя КСПН использовался в основном у пациентов с ВИЧ, особенно в условиях ограниченных ресурсов,<sup>47,48</sup> он также использовался у больных туберкулезом. В клинических испытаниях, в которых изучалось применение линезолида для лечения хронического ШЛУ-ТБ у пациентов в Южной Корее, использовалась субъективная часть КСПН для скрининга периферической невропатии и мониторинга прогрессирования.<sup>13</sup> В клиническом испытании схемы NiX-ТБ, изучающем эффективность схемы лечения МЛУ-ТБ, содержащей линезолид, в ЮАР, также использовалось КСПН для скрининга периферической невропатии. Аналогичным образом, в обсервационном исследовании endTB КСПН рекомендуется для скрининга периферической невропатии. Многие лекарства от МЛУ-ТБ могут вызывать периферическую невропатию, поэтому важно использовать КСПН как при исходном визите, так и при последующих посещениях.

## **2.5 Как следует проводить мониторинг пациентов с невритом зрительного нерва, вызванным линезолидом?**

Линезолид рекомендован ВОЗ для лечения МЛУ-ТБ с 2006 года и в 2015 году был официально включен в «Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств»

---

<sup>45</sup> Cherry CL, Wesselingh SL, Lal L, McArthur JC. Evaluation of a clinical screening tool for HIV-associated sensory neuropathies. Научный журнал Neurology. 2005 г., 65 (11): 1778-1781

<sup>46</sup> Simpson DM, Kitch D, Evans SR, McArthur JC, Asmuth DM, Cohen B с соавт. HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors. Научный журнал Neurology. 2006 г.; 66 (11): 1679-87.

<sup>47</sup> Luma HN, Tchaleu BC, Doualla MS, Temfack E, Sopouassi VN, Mapoure YN с соавт. HIV-associated sensory neuropathy in HIV-1 infected patients at the Douala General Hospital in Cameroon: a cross-sectional study. Научный журнал AIDS Res Ther. 2012 г.; 9 (1): 35.

<sup>48</sup> Tumusiime DK, Venter F, Musenge E, Stewart A. Prevalence of peripheral neuropathy and its associated demographic and health status characteristics, among people on antiretroviral therapy in Rwanda. Научный журнал BMC Public Health. 2014 г.; 14: 1306.

в качестве резервного препарата второго ряда для лечения МЛУ-ТБ. Однако распространенным побочным эффектом, связанным с приемом линезолида, является неврит зрительного нерва; случаи токсического неврита зрительного нерва хорошо описаны в исследованиях эффективности и профиля безопасности линезолида.<sup>49-50-51</sup>

Систематический обзор и метаанализ, включающий 12 исследований, выявил, что неврит зрительного нерва встречается в 13,2% всех случаев (n = 121 отдельных пациентов с определенными результатами лечения).<sup>52</sup> Индуцированная линезолидом токсическая оптическая невропатия, по-видимому, зависит от продолжительности лечения: Rucker et al. описали 3 случая метаболической невропатии зрительного нерва, вызванных лечением, содержащим линезолид, и отметили еще 9 возможных случаев, все из которых имели симптомы после продолжительности лечения от 5 до 11 месяцев (в среднем 9 месяцев).<sup>53</sup>

Индуцированная линезолидом токсическая оптическая невропатия или метаболическая оптическая невропатия включает симметричное, безболезненное ухудшение центрального зрения, которое проявляется в снижении остроты зрения и цветового зрения, двусторонних центральных или центроцекальных скотом и нормальных пятен с нормальными, опухшими или бледными зрительными нервами. Считается, что эти эффекты связаны с ингибированием синтеза митохондриального белка.<sup>13</sup>

Первым признаком неврита зрительного нерва является дисхроматопсия или затруднение нормального восприятия цвета. Поэтому для мониторинга неврита зрительного нерва пациенты в исследовании endTB проходят скрининг на остроту зрения и дальтонизм во время исходного визита и в ходе последующих ежемесячных посещений. Для дальтонизма в исследовании endTB используется краткая (11-пластинчатая) версия псевдоизохроматического теста Ишихары. Эта версия использовалась в исследовании по лечению неврита зрительного нерва - рандомизированном контролируемом исследовании кортикостероидов при лечении острого неврита зрительного нерва (по ряду причин, но в основном при рассеянном склерозе) - для измерения наличия дефектов цвета у 488 зарегистрированных пациентов.<sup>54</sup> Оптометристы и офтальмологи в условиях наибольшего распространения туберкулеза также часто рекомендуют эту версию с 11 пластинами для скрининга дальтонизма у пациентов, проходящих лечение от туберкулеза.

---

49 Lee E, Burger S, Melton C, Mullen M, Warren F, Press R. Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases. Научный журнал Clin Infect Dis. 2003 г.; 37 (10): 1389-91.

50 Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, Pérez-Elías MJ, Cobo J, Tato M с соавт. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Научный журнал J Antimicrob Chemother. 2005 г.; 56 (1): 180-5.

51 McKinley SH, Foroozan R. Optic neuropathy associated with linezolid treatment. Научный журнал J Neuroophthalmol. 2005 г.; 25 (1): 18-21.

52 Sotgiu, G, Centis, R, D'Ambrosio, L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA с соавт. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. Научный журнал Eur Respir J. 2012 г.; 40(6): 1430-42.

53 Rucker JC, Hamilton S, Bardenstein D, Isada CM, Lee MS. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. Научный журнал Neurology. 2006 г.; 66 (4): 595-8.

54 Beck RW, Cleary PA. Optic neuritis treatment trial. One-year follow-up results. Научный журнал Arch Ophthalmol. 1993 г.; 111 (6): 773-5.



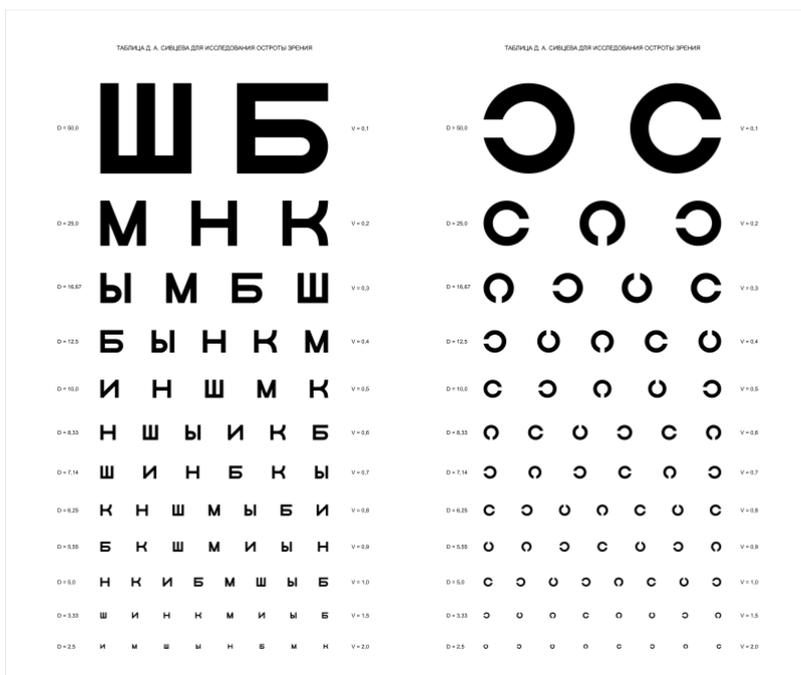


Таблица Головина-Сивцева состоит из двух частей: в левой части таблицы показана серия букв кириллицы. Ш, Б, М, Н, К, Ы, а также И, а в правой части отображается серия колец Ландольта.<sup>55</sup> Каждая часть состоит из 12 рядов: *D* значения слева от каждого ряда указывают расстояние в метрах, с которого человек с остротой зрения 1,0 может прочесть соответствующий ряд, в то время как *V* значения справа от каждого ряда указывают минимальную остроту зрения, необходимую для считывания каждого ряда с расстояния 5 метров.<sup>55</sup> Строки представляют значения остроты зрения между 0,1 и 2,0. Символы в первом ряду величиной 70 мм, 35 мм во втором ряду и 7 мм в последнем ряду, причем ширина каждого символа равна его высоте.<sup>55</sup>

В observational исследовании endTV проводимом в Казахстане для измерения остроты зрения обычно используется таблица Головина-Сивцева. В остальных центрах исследования для измерения остроты зрения среди пациентов, принимающих участие в исследовании, используют стандартную таблицу Снеллена.

## 2.7 Как следует контролировать состояние пациентов, получающих инъекционные препараты, на предмет возможной потери слуха?

Инъекционные противотуберкулезные препараты (капреомицин и аминогликозиды: амикацин, канамицин и стрептомицин) обычно используются для лечения МЛУ-ТБ. Принято считать, что однократная ежедневная доза АГ, которая обычно используется при лечении туберкулеза, менее токсична, чем многократная ежедневная доза, которая используется для лечения других бактерий.<sup>56</sup>

56 Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simone PM, Goble M, Huitt GA с соавт. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. Научный журнал Clin Infect Dis. 2004 г.; 38 (11): 1538-44.

Исследование, проведённое по ТБ в Нидерландах, включало 110 пациентов, пролеченных канамицином, амикацином, стрептомицином или их сочетанием в течение 14 дней. Среди указанных пациентов потеря слуха наблюдалась у 21,3 % пациентов, получавших аминогликозид и у 20,0 % пациентов, проходивших лечение канамицином.<sup>57</sup>

Ретроспективное групповое исследование в Ботсване, проведённое в 2014 году, показало, что длительная терапия амикацином и более высокие дозы на килограмм были связаны с более высокой частотой потери слуха. Из 437 пациентов, включенных в группу, у 70 % развилась потеря слуха в течение курса лечения с использованием амикацина, и было установлено, что потеря слуха независимо связана с длительностью приема и дозой амикацина. Такие высокие показатели все еще могут быть заниженными, особенно с учетом того, что потеря слуха в этом исследовании измерялась на разговорном уровне без наличия аудиограмм; к тому времени, когда была диагностирована потеря слуха, пациенты, вероятно, уже испытывали высокочастотную потерю слуха.<sup>58</sup>

Существует мало руководств или опыта по использованию аудиограмм для пациентов, проходящих лечение МЛУ-ТБ. Кроме того, аудиограммы могут быть сложными для проведения в условиях ограниченных ресурсов. Например, обычно рекомендуется проводить скрининг в кабине со звукоизоляцией, которая недоступна во многих местах с ограниченными ресурсами.

Тем не менее, *Клиническое руководство endTB* рекомендует выполнять ежемесячную аудиограмму с начала лечения любым инъекционным препаратом до момента, когда инъекционный препарат приостановлен. Большинство мест Наблюдательного исследования endTB используют [hearScreen](#)- полностью автоматизированный экранирующий аудиометр, в котором используется смартфон, подключенный к откалиброванному набору наушников, что делает устройство портативным с минимальными затратами на обучение. В клиническом валидационном исследовании 1070 детей школьного возраста дважды обследовались на предмет потери слуха: один раз с использованием традиционных методов аудиометрии и один раз с использованием устройства hearScreen. Исследователи не обнаружили статистически значимых различий в производительности между этими двумя методами, при этом с помощью hearScreen была продемонстрирована эквивалентная чувствительность (75,0%) и специфичность (98,5%) по сравнению с обычными методами скрининговой аудиометрии.<sup>59</sup> На участках, где есть аудиологи, пациенты, в случае обнаружения потери слуха, могут быть направлены к аудиологу для дальнейшей оценки. В случае, если аудиологов нет, ответственный врач по МЛУ-

---

<sup>57</sup> Arnold A, Cooke GS, Kon OM, Dedicoat M, Lipman M, Loyse A с соавт. Adverse Effects and Choice between the Injectable Agents Amikacin and Capreomycin in Multidrug-Resistant Tuberculosis. Научный журнал *Antimicrob Agents Chemother*. Сентябрь 2017 г.; 61(9).

<sup>58</sup> Modongo C, Sobota RS, Kesenogile B, Ncube R, Sirugo G, Williams SM с соавт. Successful MDR-TB treatment regimens including amikacin are associated with high rates of hearing loss. Научный журнал *BMC Infect Dis*. 2014 г.; 14: 542

<sup>59</sup> Mahomed-Asmail F, Swanepoel de W, Eikelboom RH, Myburgh HC, Hall J 3rd. Clinical validity of hearScreen™ smartphone hearing screening for school children. Научный журнал *Ear Hear*. 2016 г.; 37 (1): e11-7

ТБ может использовать результаты серийных скрининговых аудиограмм, чтобы определить, следует ли приостановить введение инъекционного препарата.

## 2.8 Как часто следует делать ЭКГ для мониторинга удлинения интервала QT?

Интервал QT представляет электрическую деполяризацию и реполяризацию желудочков. Продленный интервал QT является маркером потенциала желудочковых тахикардий, таких как *torsades de pointes*, и фактором риска внезапной смерти.

Согласно *Справочному пособию к Руководству ВОЗ по программному лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза* «ЭКГ должна быть получена до начала лечения бедаквилином или деламамидом и, по крайней мере, через 2, 4, 8, 12 и 24 недели после начала лечения. Мониторинг ЭКГ следует проводить ежемесячно при приеме других препаратов, пролонгирующих QT (например, моксифлоксацин, клоfazимин)».<sup>60</sup>

Поскольку большинство пациентов исследования *endTB* проходили лечение по схемам, содержащим несколько пролонгирующих QT препаратов, *Клиническое руководство endTB* предусматривает проведение ЭКГ при исходном и двухнедельном контрольных посещениях, после чего ЭКГ ежемесячно проводят в течение всего периода лечения бедаквилином или деламамидом.

*Клиническое руководство endTB* также отмечает, что некоторым пациентам может потребоваться более тщательное наблюдение. Пациенты, которые испытывают удлинение интервала QT во время лечения, должны проходить ЭКГ еженедельно до тех пор, пока QT не вернется к уровню 1 или ниже, как определено Шкалой оценки тяжести *endTB*. Кроме того, рекомендуется, чтобы пациенты с сопутствующими заболеваниями, пролонгирующими QT (например, гипокалиемия), проходили более частые исследования ЭКГ. Пациенты, которые получают несколько препаратов, пролонгирующих QT, также должны находиться под пристальным наблюдением. Имейте в виду, что препараты, продлевающие QT, включают противотуберкулезные препараты (например, клоfazимин, бедаквилин, моксифлоксацин, деламамид), а также нетуберкулезные препараты (например, нейролептики, многие антибиотики).

## 2.9 Какую формулу следует использовать для корректировки интервала QT?

Интервал QT сокращается при учащении сердечных сокращений и удлиняется при замедлении сердечных сокращений. Для точной интерпретации этого интервала необходимо скорректировать интервал QT, стандартизовав его до частоты сердечных сокращений 60 ударов в минуту (уд/мин). Есть несколько формул, доступных для коррекции интервала QT, включая формулы Базетта, Фридеричии, Фрамингема, Ходжеса и Раутахарью. В исследовании, проведенном в 2016 году в

---

<sup>60</sup> Всемирная организация здравоохранения. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2014.11). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 г.

университетских больницах Лёвена (Лёвен, Бельгия), сравнивались эти разные формулы и показатели их коррекции. В исследование были включены все ЭКГ, проведенные в течение 2-месячного периода у пациентов 18 лет и старше с синусовым ритмом, нормальной продолжительностью QRS и частотой сердечных сокращений 90 или более ударов в минуту. Всего было включено 6 609 пациентов. Исследователи обнаружили, что формулы Фридеричии и Фрамингема показали лучшие результаты с точки зрения коррекции частоты. Кроме того, они сообщили, что использование этих формул привело к улучшению способности прогнозировать смертность пациентов (как 30-дневного, так и 1-летнего).<sup>61</sup>

Формула Фридеричии, как правило, считается лучшим методом для коррекции при высокой частоте сердечных сокращений, что обычно имеет место у больных туберкулезом. Клинические испытания по туберкулезу (например, Фаза II бедаквилина, Фаза II деламанида, клинические испытания endTB) в основном используют метод Фридеричии для коррекции интервала QT, и ВОЗ также рекомендует метод Фридеричии для мониторинга пациентов с туберкулезом, получающих потенциально пролонгирующие QT препараты.

## 2.10 Какие данные рентгенографии грудной клетки собираются и анализируются?

Существует три типа рентгеновских данных, которые собираются для каждого пациента в обсервационном исследовании endTB: кавернозный туберкулёз лёгких (< 5 см или  $\geq 5$  см), степень заболевания (односторонний или двусторонний), и фиброз ( $\leq 1$  доли или  $> 1$  доли).

Давно известно, что кавернозный туберкулёз легких вызван плохой реакцией на лечение туберкулёза. Многочисленные клинические исследования показали это при лекарственно-устойчивом туберкулезе. Например, исследование 167 латвийских больных МЛУ-ТБ показало, что наличие двусторонней кавитации на рентгенографии грудной клетки было связано с более длительным временем до первоначального преобразования культуры мокроты.<sup>62</sup> Мета-анализ 9 153 пациентов с МЛУ-ТБ скорректирован с поправкой на степень фактора заболевания (положительный мазок AFB или кавитация на рентгенограмме грудной клетки) при оценке эффекта лечения.<sup>63</sup> В Фазе II исследования деламанида пациенты были рандомизированы по наличию кавернозного туберкулеза легких. Кроме того, односторонняя или двусторонняя

---

<sup>61</sup> Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V с соавт. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? Научный журнал J Am Heart Assoc. 2016 г.; 5 (6): e003264

<sup>62</sup> Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, Riekstina V, Zarovska E с соавт. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. Научный журнал Ann Intern Med. 2006 г.; 144 (9): 650-9.

<sup>63</sup> Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN с соавт. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. Научный журнал PLoS Med. 2012 г.; 9 (8): e1001300.

кавитация была исследована как потенциальная ковариата, связанная с плохим исходом. В Фазе IIb исследования бедаквилина пациенты были стратифицированы по наличию полостей диаметром более 2 см. По этой причине в большинстве клинических испытаний новых противотуберкулезных препаратов наличие и размер полостей оцениваются на исходном уровне.

Степень заболеваемости туберкулезом также связана со слабой реакцией на лечение туберкулеза. В обсервационном исследовании endTB степень заболевания туберкулезом просто классифицируется как односторонняя или двусторонняя. Существует ряд более сложных систем классификации, которые использовались и проверялись в других исследованиях для оценки доли пораженных легких (т.е. 0-100%). Например, Ralph et al. установлено, что шкала, включающая долю пораженного легкого и наличие кавитации, позволила в значительной степени предсказать исход.<sup>64</sup> Тем не менее, мы оценили эти шкалы как слишком сложные и обременительные, чтобы их можно было использовать на местах проведения обсервационного исследования endTB.

Перспективное групповое исследование 135 пациентов с легочным туберкулезом в Южной Корее показало значительную связь между фиброзом и слабой рентгенографической реакцией в модели множественной регрессии.<sup>65</sup> Фиброзные поражения часто встречаются среди пациентов с МЛУ-ТБ, особенно у хронических пациентов с множественным неудачным лечением в анамнезе.

## 3. Определения переменных

### 3.1 Почему курение определяется как употребление одной и более сигареты в день?

В рамках обсервационного исследования endTB человек считается курильщиком, если он курит хотя бы одну сигарету в день. Для данного проекта было выбрано это пороговое значение в одну сигарету в день, поскольку имеются данные, свидетельствующие о том, что курение в малых дозах и курение с перерывами приводит к таким же значительным последствиям для здоровья, что и ежедневное курение.

Факты показали, что лёгкое и прерывистое курение ведет к значительному риску возникновения рака легких. Женщины в возрасте от 35 до 49 лет, которые курят 1-4 сигареты в день, в пять раз чаще рискуют заболеть раком лёгких, в то время как

---

<sup>64</sup> Ralph AP, Ardian M, Wiguna A, Maguire GP, Becker NG, Drogumuller G с соавт. A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis. Научный журнал Thorax. 2010 г.; 65 (10): 863-9.

<sup>65</sup> Heo EY, Chun EJ, Lee CH, Kim YW, Han SK, Shim YS с соавт. Radiographic improvement and its predictors in patients with pulmonary tuberculosis. Научный журнал J Infect Dis. 2009 г.; 13 (6): e371-6.

мужчины в том же возрастном диапазоне в три раза чаще рискуют заболеть раком легких по сравнению с некурящими.<sup>66,67</sup> Курение в малых дозах также связано с другими заболеваниями легких, в том числе с инфекциями нижних дыхательных путей, и было показано, что они вызывают длительную продолжительность респираторных симптомов, таких как кашель.<sup>66</sup> Кроме того, курение в малых дозах и курение с перерывами несет почти такой же риск сердечно-сосудистых заболеваний, как и ежедневное курение: у взрослых, которые курят 1-4 сигареты в день, риск развития ишемической болезни сердца почти в три раза выше, чем у некурящих.<sup>67</sup>

Учитывая, что пациенты с МЛУ-ТБ уже страдают от тяжелой формы заболевания легких, важно, чтобы лечащие врачи были осведомлены о поведении, таком как курение, которое увеличивает риск для пациента в отношении дополнительных проблем со здоровьем и плохих результатов лечения. Более того, лечение новыми лекарственными средствами против МЛУ-ТБ несет в себе риск пролонгации QT. Поэтому для врачей особенно важно иметь представление о других предрасполагающих факторах, которые могут негативно повлиять на состояние сердечно-сосудистой системы пациента. С точки зрения успеха лечения, исследования продемонстрировали существенную связь между курением табака и результатами лечения больных туберкулезом и МЛУ-ТБ. Одно исследование показало, что у курящих на 70 % чаще результат лечения туберкулеза хуже, чем у больных туберкулезом, которые никогда не курили сигареты.<sup>68</sup> В частности, было обнаружено, что пациенты с МЛУ-ТБ имеют неудовлетворительный результат лечения в три раза чаще, чем пациенты, проходящие лечение от других форм ТБ.<sup>68</sup> Определяя «курение» как курение одной или нескольких сигарет в день, врачи с большей вероятностью узнают о большинстве пациентов, которые курят в той или иной степени - ежедневно или с перерывами, - чтобы документировать точную историю болезни, которая может обеспечить надлежащий клинический мониторинг на протяжении всего лечения МЛУ-ТБ.

## **3.2 Какие неблагоприятные события отмечены в обсервационном исследовании endTB?**

Сбор и анализ данных, связанных с неблагоприятными событиями (АЕ), является одним из важных направлений деятельности обсервационного исследования endTB. При первоначальном обсуждении типов АЕ, которые должны быть отмечены, исследователи определили два момента. Во-первых, обсервационное исследование endTB не является клиническим испытанием. Лечение проводится в условиях программы, и хотя для исследовательской деятельности были предоставлены дополнительные ресурсы, график мониторинга АЕ не сопоставим с интенсивностью

---

<sup>66</sup> Schane, RE, Ling, PM, Glantz, SA. Health effects of light and intermittent smoking: a review. Научный журнал *Circulation*. 2010 г.; 121 (13): 1518-22.

<sup>67</sup> Bjartveit K, Tverdal A. Health consequences of smoking 1–4 cigarettes per day. Научный журнал *Tob Control*. 2005 г.; 14 (5): 315-20.

<sup>68</sup> Gegia M, Magee MJ, Kempker RR, Kalandadze I, Chakhaia T, Goulb JE с соавт. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2015 г.; 93: 390-99.

клинического исследования endTB. Во-вторых, наблюдательное исследование endTB не должно быть сосредоточено только на потенциальных АЕ, вызванных действием беквацилина и деламанида. Вернее, наблюдательное исследование должно охватывать все АЕ, которые оказывают воздействие на пациента, независимо от препарата, который к ним привёл.

Наблюдательное исследование endTB охватывает четыре основные категории НЯ. **Серьёзные неблагоприятные события (SAE)** в традиционном понимании определяют как любое неблагоприятное медицинское явление, которое при любой степени тяжести: приводит к смерти; требует госпитализации или продления госпитализации; приводит к постоянному или значительному ограничению дееспособности/нетрудоспособности; представляет опасность для жизни; является наследственной аномалией или врожденным дефектом; иным образом значимо с медицинской точки зрения. SAE должны фиксироваться как часть рутинного программного управления в соответствии с действующей программой ВОЗ по мониторингу и управлению за безопасностью лекарственных средств от туберкулеза (aDSM).<sup>69</sup>

**АЕ, представляющие интерес**, определяют как все АЕ независимо от их серьезности, степени тяжести или причинно-следственной связи с лечением МЛУ-ТБ, связанные со следующими заболеваниями:



Эти девять приведённых выше АЕ были отобраны потому что, как известно, они связаны с новыми или перепрофилированными лекарственными средствами, общими

---

<sup>69</sup> Всемирная организация здравоохранения. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation (WHO/HTM/TB/2015.28). Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2015 г.

АЕ, связанными с приемом других лекарственных средств от МЛУ-ТБ, или которые зачастую устранялись без прекращения приема лекарственного средства и, следовательно, не учитывались в следующей категории.

**АЕ, приводящими к прекращению лечения или изменению дозировки препарата,** являются любые АЕ, независимо от степени тяжести или причинно-следственной связи с лечением МЛУ-ТБ, возникновение которых приводит к прекращению лечения МЛУ-ТБ. Это предполагает постоянное и временное прерывание лечения или изменения в дозировке(ах) лекарственного средства или схеме приема лекарственного средства по решению лечащего врача endTB. Эта категория была включена, потому что появление любого АЕ, требующего отмены вызвавшего его препарата, могло быть клинически значимым. С другой стороны, распространенные АЕ, такие, как тошнота или головная боль, которые не требуют отмены причинного препарата, не могли быть клинически значимыми. Однако некоторые АЕ, такие, как гипотиреоз или гипокалиемия, обычно лечатся с помощью заместительной терапии без отмены причинного препарата — они были включены в предыдущую категорию.

**Неблагоприятные события, расцененные как иным образом клинически значимые,** включали любые АЕ, независимо от степени тяжести или причинно-следственной связи с лечением МЛУ-ТБ, не связанные с одной из вышеупомянутых категорий, но которые считались клинически значимыми лечащим врачом endTB.