

**Оценка безопасности и эффективности применения новой краткосрочной схемы
лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Казахстане**

Содержание

1	Краткая характеристика	4
2	Предпосылки	4
3	МЛУ-ТБ в (название страны)	4
4	Целесообразность	5
5	Тип исследования	7
6	Цели исследования	7
7	Отбор пациентов	7
7.1	Критерии включения.....	7
7.2	Критерии исключения.....	7
7.3	Информированное согласие	8
7.4	Места проведения лечения и количество пациентов.....	8
8	Лечение пациентов	9
8.1	Новая сокращенная схема лечения МЛУ-ТБ и режим дозирования	9
8.2	Процедура в случае пропуска приёма препаратов	9
8.3	Начальное обследование и обследование во время лечения.....	9
8.4	Отмена краткосрочной схемы лечения МЛУ-ТБ.....	10
8.5	Последующее наблюдение после окончания лечения.....	10
9	Контроль и управление нежелательными явлениями.....	11
9.1	Предоставление отчетов о безопасности	11
10	Оценка исходов лечения.....	12
11	Управление данными и мониторинг по проекту	13
12	Защита людей, являющихся субъектами исследований	13

Аббревиатура

НЯ	нежелательное явление
АМ	амикацин
АРВТ	антиретровирусная терапия
АРВ	антиретровирусный
БДК	бедаквилин
ИМТ	индекс массы тела
КФЗ	клофазимин
КМ	капреомицин
ЦС	циклосерин
СТСАЕ	Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений
ДЛМ	деламанид
ОМИЗ	отделение микробиологии и инфекционных заболеваний
ЛУ-ТБ	туберкулез с лекарственной устойчивостью
ТЛЧ	тест лекарственной чувствительности
Э	этамбутол
ЭКГ	электрокардиограмма
ЕАЛС	Европейское агентство по лекарственным средствам
ЭТО	этионамид
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США
ФХ	фторхинолоны
ИЗ	изониазид
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
КМ	канамицин
ЛФКС	левофлоксацин
ЛЗД	линезолид
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МФКС	моксифлоксацин
МБТ/РИФ	микобактерия туберкулеза/рифампицин
ПСП	понедельник-среда-пятница
НИО	Национальный институт онкологии
НИАИЗ	Национальный институт аллергических и инфекционных заболеваний
НПТ	Национальная программа по борьбе с туберкулезом
ОФКС	офлоксацин
ПАК	парааминосалициловая кислота
ПТО	протионамид
СТ	стрептомицин
СНЯ	серьезные нежелательные явления
ТБ	туберкулез
ТТГ	тиреотропный гормон
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
ШЛУ-ТБ	туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
ПЗ	пиразинамид
ПТП	противотуберкулёзный препарат

1 Краткая характеристика

Настоящий протокол описывает использование новой краткосрочной 9-месячной схемы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) с применением новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) в условиях операционного исследования в Казахстане в рамках проекта «EndTB», финансируемого Unitaied. В проект будут включены 30 пациентов с МЛУ-ТБ из X регионов Казахстана, в которых проводят лечение пациентов новыми ПТП в рамках проекта «endTB». Перед началом применения новой краткосрочной схемы лечения новыми ПТП каждый пациент обязан дать согласие на лечение и участие в обсервационном исследовании. В рамках обсервационного исследования «endTB» будет проведена терапия краткосрочным режимом лечения, клинический мониторинг, мониторинг когортных, сбор и учет информации.

2 Предпосылки

В течение многих лет пациенты с МЛУ-ТБ проходили лечение по стандартной схеме лечения МЛУ-ТБ, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), которая, как правило, включает интенсивную фазу лечения в течение 8 месяцев, а общая продолжительность данного лечения составляет 20 месяцев. Данные рекомендации ВОЗ были составлены по результатам лечения 9,153 пациентов в ходе проведения обсервационного исследования. Из 9,153 пациентов, принимавших участие в исследовании, 4,934 (54%) прошли лечение успешно, у 732 (8%) пациентов лечение было неудачным или были зарегистрированы рецидивы, 1,392 (15%) умерли, в отношении 2,095 (23%) пациентов был утрачен контакт для последующего наблюдения.¹

В октябре 2016 года ВОЗ рекомендовала использовать краткосрочную схему лечения МЛУ-ТБ вместо более долгих традиционных схем лечения у пациентов с диагнозом «туберкулез, устойчивый к рифампицину» (РИФУ-ТБ) или МЛУ-ТБ, которые ранее не получали лекарственные препараты второго ряда и у которых устойчивость к фторхинолонам (ФХ) и инъекционным препаратам второго ряда была исключена или была сочтена крайне маловероятной (условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств).² Краткосрочная схема лечения, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, состоит из высоких доз моксифлоксацина, клофазимина, пипразинамида и этамбутола в сочетании с канамицином, протионамидом и высокими дозами изониазида в интенсивной фазе. Длительность интенсивной фазы лечения составляет четыре месяца (может быть продлена до шести месяцев до конверсии мазка мокроты), длительность фазы продолжения составляет пять месяцев. В настоящий момент оценка данной схемы лечения подходит к концу в рамках исследования STREAM. Согласно предварительной оценке промежуточных результатов, представленной исследователями в октябре 2017 года, было установлено, что результаты схемы лечения в исследовании STREAM практически аналогичны результатам для традиционной схемы лечения в течение 20 месяцев в условиях исследования.

В дополнение к краткосрочной схеме лечения МЛУ-ТБ, рекомендованной ВОЗ, существуют другие краткосрочные схемы лечения, оценка которых происходит в настоящее время в клинических испытаниях. Многие из этих схем имеют теоретические преимущества за счёт применения новых или перепрофилированных лекарственных препаратов, таких как бедаквилин, деламанид и линезолид, эффективность которых была доказана в клинических испытаниях. В некоторых схемах лечения не рекомендовано применение инъекционных препаратов второго ряда, поскольку их применение связано с высокой частотой нежелательных явлений (НЯ), а также представляет сложности для программного администрирования. Хотя в данный момент эти схемы лечения проходят испытание в клинических исследованиях, программное использование данных схем лечения в условиях операционных исследований также может предоставить важные данные для глобального ТБ-сообщества в отношении их эффективности и безопасности и расширить доступ к их потенциальным преимуществам.

3 МЛУ-ТБ в (название страны)

¹ Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, et al. (2012) Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLOS Med* 9(8): e1001300: doi:10.1371/journal.pmed.1001300.

² Руководство ВОЗ по лечению ЛУ-ТБ (редакция: октябрь 2016 г.).
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>

(В данном разделе следует описать местные условия проведения исследования. Необходимо описать эпидемиологию ТБ, выявление случаев заболевания и результаты лечения ТБ, показатель распространенности МЛУ-ТБ среди новых и ранее пролеченных пациентов, показатель распространенности устойчивости к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда среди пациентов с МЛУ-ТБ, прогресс в реализации программного ведения ЛУ-ТБ. Также следует описать применяемую в стране схему лечения МЛУ-ТБ и результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ).

4 Целесообразность

В рамках клинического испытания STREAM на этапе 1 проводится сравнение краткосрочной схемы лечения, рекомендованной ВОЗ, и традиционной 20-месячной схемы лечения. Набор пациентов завершен, однако последующие мероприятия в отношении последних пациентов будут завершены в начале 2018 года. Предварительные результаты были представлены на заседании Союза в г. Гвадалахаре в октябре 2017 года. Они показали, что схема лечения STREAM 1 была практически аналогична по эффективности 20-месячной схеме лечения. 78% пациентов в группе лечения STREAM 1 имели благоприятный результат по сравнению с 81% пациентов в группе, получавшей лечение по традиционной схеме. Данный результат не превысил порог неэффективности, однако был незначительно хуже. Кроме того, НЯ незначительно отличались в двух группах исследования.

Параллельно с испытанием STREAM проходят другие исследования по оценке эффективности и безопасности сокращенных схем лечения (Таблица 1). В сравнении с краткосрочными схемами лечения, рекомендуемыми ВОЗ на сегодняшний день, во всех этих схемах лечения применяются новые или перепрофилированные лекарственные препараты, бедаквилин, деламанид и линезолид, которые назначаются в течение 28-40 недель. Бедаквилин и деламанид показывают хорошую переносимость. Линезолид обладает широко известным токсическим воздействием, вызывающим периферическую нейропатию, подавление функции костного мозга и неврит зрительного нерва, тем не менее данный препарат переносится лучше, чем лекарственные препараты, используемые в традиционных схемах лечения МЛУ-ТБ, такие как протионамид, циклосерин или инъекционные препараты второго ряда.

Таблица 1: Схемы лечения, испытанные в недавно завершенных или текущих клинических испытаниях

Клиническое испытание	Схема лечения	Завершенное/текущее	Все лекарственные препараты имеются в продаже
STREAM 1 схема В	Клофазимин, этамбутол, пиразинамид, моксифлоксацин, изониазид, канамицин (16 недель); после чего следуют клофазимин, этамбутол, пиразинамид, моксифлоксацин (24 недели)	Набор пациентов завершен	Да
NiX-TB	Бедаквилин, претоманид, линезолид (24-36 недель)	Набор пациентов завершен	Нет
MDR END	Деламанид, линезолид, левофлоксацин, пиразинамид (36-52 недели)	Набор пациентов	Да
STREAM 2 схема С	Бедаквилин, клофазимин, этамбутол, пиразинамид, левофлоксацин, изониазид, протионамид (16 недель); после чего назначают бедаквилин, клофазимин, этамбутол, пиразинамид, левофлоксацин (24 недели)	Набор пациентов	Да
STREAM 2 схема D	Бедаквилин, клофазимин,	Набор пациентов	Да

	пиразинамид, левофлоксацин, изониазид, канамицин (8 недель); после чего назначают бедаквилин, клоfazимин, пиразинамид, левофлоксацин (20 недель)		
PRACTECAL схема 1	Бедаквилин, претоманид, линезолид (24-36 недель)	Набор пациентов	Нет
PRACTECAL схема 2	Бедаквилин, претоманид, линезолид, клоfazимин (24-36 недель)	Набор пациентов	Нет
PRACTECAL схема 3	Бедаквилин, претоманид, линезолид, моксифлоксацин (24-36 недель)	Набор пациентов	Нет
endTB схема 1	Бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, пиразинамид (36 недель)	Набор пациентов	Да
endTB схема 2	Бедаквилин, клоfazимин, линезолид, левофлоксацин, пиразинамид (36 недель)	Набор пациентов	Да
endTB схема 3	Бедаквилин, деламамид, линезолид, левофлоксацин, пиразинамид (36 недель)	Набор пациентов	Да
endTB схема 4	Деламамид, клоfazимин, линезолид, левофлоксацин, пиразинамид (36 недель)	Набор пациентов	Да
endTB схема 5	Деламамид, клоfazимин, моксифлоксацин, пиразинамид (36 недель)	Набор пациентов	Да

Традиционная 20-месячная схема лечения МЛУ-ТБ связана с частыми НЯ. Использование новых или перепрофилированных лекарственных препаратов вместо определенных лекарственных препаратов, используемых в традиционных схемах лечения МЛУ-ТБ, позволит улучшить общий профиль по НЯ и повысить приверженность. Краткая продолжительность лечения, отсутствие в схеме лечения инъекционных препаратов и применение лекарственных препаратов с более выгодными профилями по НЯ означают, что пациенты более вероятно пройдут лечение до конца согласно одной из краткосрочных схем лечения.

В ходе клинических испытаний было установлено, что все три новых препарата – бедаквилин, деламамид и линезолид – являются эффективными в составе многокомпонентной лекарственной схемы. Таким образом, замена лекарственных препаратов, используемых в традиционной схеме лечения МЛУ-ТБ, на вышеуказанные препараты может повлечь за собой выявление новой более эффективной схемы лечения с минимальным количеством неблагоприятных исходов.

Другим возможным риском является более высокий процент возникновения рецидива при краткосрочной схеме лечения. Данные, полученные в ходе исследования STREAM, указывают на такую вероятность. Через год после проведенного лечения рекомендуется обратиться за консультацией для выявления ранних рецидивов.

В большинство краткосрочных схем лечения входит фторхинолон, следовательно, пациентов с устойчивостью к фторхинолону не следует включать в исследование. Однако в большинство схем лечения не входят инъекционные лекарственные препараты, следовательно, данные схемы лечения могут быть эффективны для пациентов, устойчивых к инъекционным препаратам. Таким образом, может быть назначена схема лечения, в которую не входит инъекционный препарат.

В Казахстане в качестве краткосрочной схемы была выбрана схема лечения №3 проекта endTB, включающая назначение бедаквилина, линезолида, левофлоксацина и пиразинамида в течение 36 недель

в рамках операционального исследования с последующим наблюдением через 6 и 12 месяцев.

5 Тип исследования

Данное исследование является проспективным наблюдательным когортным исследованием.

6 Цели исследования

Цель исследования состоит в определении возможности достижения глобальной цели $\geq 75\%$ эффективности лечения среди подтвержденных случаев МЛУ-ТБ при помощи краткосрочной схемы лечения МЛУ-ТБ.

Главная цель:

- Определить исходы лечения пациентов, получающих лечение в рамках новой краткосрочной схемы лечения МЛУ-ТБ

Второстепенные цели:

- Оценить безопасность новой краткосрочной схемы лечения МЛУ-ТБ посредством определения показателей НЯ.
- Определить процент пациентов, у которых возник рецидив через 12 месяцев после успешного лечения по новой краткосрочной схеме лечения МЛУ-ТБ.
- Оценить результат в подгруппах пациентов с устойчивостью к лекарственным препаратам первого и второго ряда, например, изониазид, этамбутол, пиразинамид или этионамид.
- Оценить факторы риска, связанные с неблагоприятными исходами.
- Оценить промежуточные исходы лечения с помощью микроскопии мазка мокроты и конверсии посева через 4 и 6 месяцев.

7 Отбор пациентов

В исследование могут быть включены пациенты с ТБ, устойчивым к рифампицину, что должно быть подтверждено обычным ТЛЧ-тестом культуры или экспресс-тестом (Хpert или LPA). Всем пациентам также должен быть проведен тест на устойчивость, как минимум, к фторхинолонам и инъекционным препаратам, предпочтительно, методом LPA.

7.1 Критерии включения

Пациент соответствует критериям включения на лечение новой краткосрочной схемой лечения МЛУ-ТБ в случае, если он/она:

1. Желает и способен (-на) дать информированное согласие на включение в исследование и на последующие мероприятия (согласие должно быть подписано или заверено свидетелем, если пациент неграмотен; согласие на участие ребёнка должно быть подписано или заверено в присутствии родителей или законного опекуна).
2. Имеет бактериологически подтвержденный диагноз ТБ с наличием исходного лабораторного результата устойчивости, как минимум, к рифампицину.
3. Имеет клиническое и рентгенологическое подтверждение наличия активной формы ТБ и находится в тесном бытовом контакте с носителем лабораторно подтвержденного МЛУ-ТБ.
4. Дает согласие на приём эффективных противозачаточных средств, если пациентка женского пола в пременопаузе.
5. Дает согласие придерживаться графика последующего наблюдения и исследовательских процедур.

7.2 Критерии исключения

Пациент не соответствует критериям включения в испытание новой краткосрочной схемы лечения МЛУ-ТБ в случае, если он/она:

1. ТЛЧ показал наличие инфекции, устойчивой к любому из препаратов, включённых в исследуемый режим лечения, за исключением пиразинамида, этамбутола и изониазида.
2. Уже получал ПТП второго ряда в течение более одного месяца.
3. Беременные женщины могут быть исключены из новой краткосрочной схемы лечения МЛУ-ТБ. Имеются ограниченные данные о безопасности новых препаратов против МЛУ-ТБ при беременности. Однако данные о безопасности традиционных препаратов против МЛУ-ТБ при беременности также ограничены. Более того, некоторые препараты в традиционной схеме лечения считаются тератогенными. Стоит избегать включения в исследование беременных женщин на первом триместре беременности.
4. Дети исключены из новой краткосрочной схемы лечения МЛУ-ТБ. Однако существует больше данных об оптимальной дозе некоторых новых лекарственных препаратов для лечения МЛУ-ТБ у детей, по сравнению с некоторыми препаратами, входящими в состав традиционных схем лечения МЛУ-ТБ. Решение о включении ребенка должно быть принято после тщательного изучения научной литературы, имеющей отношение к специфическим препаратам, входящим в новую краткосрочную схему лечения МЛУ-ТБ.
5. Не в состоянии посещать или соблюдать лечение или график мероприятий последующего наблюдения.
6. Не в состоянии принимать лекарственные препараты перорально.
7. Уровень аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и аспартат-аминотрансферазы (АСТ) более чем в 5 раз превышает верхний предел нормы. *(Если данное превышение является временным, пациент может быть включен в исследование сразу же после нормализации данного показателя).*
8. Принимает любые лекарственные препараты, прием которых противопоказан для сопутствующего приема с лекарственными препаратами, входящими в новую краткосрочную схему лечения МЛУ-ТБ.
9. Имеет известную аллергию на любой из лекарственных препаратов, входящих в новую краткосрочную схему лечения МЛУ-ТБ.
10. В настоящее время участвует в клиническом испытании любого лекарственного препарата.
11. Имеет интервал QT с корректировкой Фридерика > 500 мсек.
12. Имеет тяжёлую почечную недостаточность (показатель клиренса креатинина (CrCl) составляет менее 30 мл/мин на основании формулы Кокрофта-Голта).

7.3 Информированное согласие

Пациентам, соответствующим критериям включения, предоставляется информация о МЛУ-ТБ и новой краткосрочной схеме лечения МЛУ-ТБ (таблица 2). Информация предоставляется на казахском и/или русском языке по выбору пациента. Пациентам будет гарантировано, что их решение в отношении участия в исследовании не повлияет на качество оказываемой им медицинской помощи. Как только пациент дает согласие на участие в пилотном проекте, ему предлагают подписать форму согласия (или поставить отпечаток пальца в присутствии свидетеля, если пациент безграмотный).

Все пациенты, которые не согласились на участие в обсервационном исследовании или не соответствуют критериям участия, или были исключены после включения в исследование, будут получать лечение МЛУ-ТБ в соответствии с действующими национальными руководствами.

7.4 Места проведения лечения и количество пациентов

Пациенты будут получать лечение в следующих регионах Казахстана: Карагандинская область, Южно-Казахстанская область, Жамбылская область, Астана и Атырауская область. Количество пациентов с диагнозом ЛУ/МЛУ-ТБ, получающих лечение по новой, краткосрочной схеме лечения МЛУ-ТБ – 30 человек.

8 Лечение пациентов

8.1 Новая сокращенная схема лечения МЛУ-ТБ и режим дозирования

Таблица 2: Схема дозирования лекарственных препаратов для лечения МЛУ-ТБ у взрослых (необходимо исключить лекарственные препараты, которые не являются частью новой краткосрочной схемы лечения МЛУ-ТБ)

Лекарственный препарат	Группы по массе тела	
	30-50 кг	Более 50 кг
Бедаквилин (таблетки, 100 мг)	400 мг один раз в сутки в течение 2 недель, затем 200 мг 3 раза в неделю	
Деламанид (таблетки, 50 мг)	100 мг два раза в сутки (200 мг общая суточная доза)	
Линезолид (таблетки, 600 мг)	600 мг один раз в сутки	
Левифлоксацин (таблетки, 250 мг или 500 мг)	750 мг	1000 мг
Клоfazимин (желатиновые капсулы, 100 мг)	100 мг	100 мг
Пиразинамид (таблетки, 500 мг)	1500 мг	2000 мг

*Доза линезолида обычно снижается до 600 мг три раза в неделю или 300 мг в сутки для пациентов с периферической невропатией, вызванной линезолидом. Для дополнительной информации, см. Клиническое и программное руководство endTB по лечению пациентов с применением новых ПТП (<http://endtb.org/resources>).

Таблица 3: Схема дозирования лекарственных препаратов для лечения МЛУ-ТБ у детей и взрослых весом менее 30 кг (необходимо исключить лекарственные препараты, которые не являются частью новой краткосрочной схемы лечения МЛУ-ТБ)

Лекарственные препараты	Дозирование
Бедаквилин	> 12 лет и > 33 кг: 400 мг в сутки в течение 14 дней после чего 200 мг три раза в неделю (аналогично дозе взрослого пациента) < 12 лет < 33 кг: правильная доза не известна, однако 6 мг/кг в течение 2 недель, затем можно попробовать 3 мг/кг.
Деламанид	> 35 кг: 100 мг два раза в сутки (аналогично дозе взрослого пациента) 20-34 кг: 50 мг два раза в сутки < 20 кг: правильная доза не известна, однако можно попробовать 3-4 мг/кг
Линезолид	>= 12 лет: 10 мг/кг один раз в сутки < 12 лет: 10 мг/кг два раза в сутки
Клоfazимин	2-3 мг/кг ежедневно или через день, максимальная суточная доза составляет 100 мг (желатиновые капсулы нельзя делить).

8.2 Процедура в случае пропуска приёма препаратов

Любые пропущенные дни должны быть компенсированы путем продления схемы лечения на количество пропущенных дней (до двух месяцев подряд, которые будут классифицированы как «пациенты, выбывшие из последующего наблюдения». Такие пациенты в дальнейшем не будут соответствовать критериям для прохождения лечения по краткосрочной схеме). Необходимо выявить и устранить причины пропуска приёма препаратов.

8.3 Начальное обследование и обследование во время лечения

Пациент должен проходить соответствующие обследования при включении в исследование, во время и после лечения, включая клиническую оценку, бактериологическое и лабораторное тестирование, в соответствии с Таблицей 13 Клинического и программного руководства endTB по лечению пациентов с применением новых ПТП вер. 4.0, за исключением обследований, необходимых для схем, в состав которых входит инъекционные препараты второго ряда (проверка остроты слуха), и проверки ТТГ.

- Анализ мазков и культур мокроты проводят при включении в исследование, затем ежемесячно до завершения лечения, а также через 6 и 12 месяцев после завершения лечения.
- Вес тела и рост измеряют при включении в исследование для определения индекса массы тела, который может быть фактором неблагоприятного исхода; затем вес следует измерять ежемесячно.
- Скрининг на диабет выполняется во всех группах пациентов путем измерения гемоглобина A1c. Если определение гемоглобина A1c невозможно, допускается измерения уровня глюкозы в крови натощак.
- Скрининг на ВИЧ, гепатит В и гепатит С важен даже в тех странах, где ВИЧ или гепатит В/С не распространены широко. Данные заболевания часто сопутствуют МЛУ-ТБ и их можно легко выявить в месте наблюдения за пациентом с помощью экспресс-теста на антитела.
- Сывороточный креатинин измеряют для определения острого повреждения почек или хронической почечной недостаточности при включении в исследование, а затем ежемесячно у пациентов с симптомами хронической болезни почек.
- Развернутый анализ крови проводят всем пациентам в начале лечения, поскольку анемия является распространенным явлением среди пациентов с МЛУ-ТБ, а также является фактором неблагоприятного исхода. Затем данный анализ повторяют ежемесячно для пациентов, получающих линезолид.
- Тест на остроту зрения и тест Ишихары проводят в начале лечения и далее ежемесячно для пациентов, получающих линезолид.
- Электрокардиограмму (ЭКГ) снимают в начале лечения и по мере необходимости во время лечения у пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT, такие как бедаквилин, деламамид и клофазимин.
- Всем пациентам женского пола детородного возраста необходимо провести тест на беременность в начале и, при необходимости, в ходе лечения.
- Рентгенограмму грудной клетки выполняют в начале и, при необходимости, во время лечения.

В зависимости от решения лечащего врача могут потребоваться другие обследования.

8.4 Отмена краткосрочной схемы лечения МЛУ-ТБ

Новая краткосрочная схема лечения МЛУ-ТБ может быть отменена для некоторых пациентов. По решению Центральной врачебной комиссии, они могут быть переведены на индивидуальную схему лечения на основании рекомендаций ВОЗ и клинического руководства проекта endTB ver. 4.0. Наиболее распространенные ситуации:

- **Устойчивость к лекарственным препаратам, входящим в краткосрочную схему лечения МЛУ-ТБ.** Для пациентов, сдающих образец мокроты для проведения теста на лекарственную чувствительность культуры к препаратам второго ряда в начале лечения, результаты теста могут быть получены после того как начнется лечение. При обнаружении устойчивости к лекарственным препаратам, входящим в краткосрочную схему лечения МЛУ-ТБ, может потребоваться корректировка или отмена схемы лечения.
- **Наступление беременности во время лечения.** В случае наступления беременности во время лечения может потребоваться корректировка или отмена краткосрочной схемы лечения МЛУ-ТБ на срок первого триместра беременности. Врачебная комиссия должна рассмотреть все лекарственные препараты, которые принимает пациент, и принять соответствующее решение.
- **Непереносимая тяжелая токсическая реакция.** В случае возникновения тяжелой токсической реакции, может появиться необходимость в отмене одного или нескольких препаратов. В подобных случаях врачебная комиссия тщательно изучает историю болезни для определения вариантов изменения схемы лечения пациента.
- **Неэффективность лечения.** Если клиническая и бактериологическая реакция на лечение недостаточная, следует рассмотреть изменение схемы лечения. Необходимо повторить ТЛЧ независимо от того была изменена схема лечения или нет, для того, чтобы проинформировать о будущих решениях в отношении лечения.

8.5 Последующее наблюдение после окончания лечения

После завершения лечения пациентов необходимо проинформировать о риске возникновения рецидива заболевания и посоветовать им повторить клиническую оценку. Пациентам также необходимо порекомендовать сдать образцы мокроты через 6 и 12 месяцев после завершения лечения. Один образец мазка и культуры мокроты собирается при каждом последующем визите.

9 Контроль и управление нежелательными явлениями

Контроль и управление нежелательными явлениями проводятся как часть проекта «endTB» в Казахстане. Ежемесячный контроль пациентов осуществляет врач, прошедший обучение по диагностике и лечению нежелательных явлений (НЯ). Нежелательное явление означает неблагоприятное медицинское явление у пациента или участника клинического исследования, принимающего лекарственный препарат, и необязательно должно иметь причинную связь с данным лечением.

При устранении НЯ следует учитывать безопасность и необходимость лечения пациентов. Может потребоваться отмена или снижение дозы одного или нескольких лекарственных препаратов, вызвавших НЯ. При замене лекарственных средств, вызвавших НЯ необходимо учитывать клиническое состояние и бактериологический статус пациентов. Подобные решения могут быть приняты только после тщательного изучения случая. Для устранения наиболее распространенных НЯ, связанных с лекарственными препаратами, применяемыми в традиционных схемах лечения МЛУ-ТБ, см. *Дополнительное руководство к рекомендациям ВОЗ по программному ведению ЛУ-ТБ*.³ Для устранения наиболее распространенных НЯ, связанных с новыми или перепрофилированными лекарственными препаратами, применяемыми для лечения МЛУ-ТБ, см. *Клиническое и программное руководство endTB по лечению пациентов с применением новых ПТП* (<http://endtb.org/resources/endtb-clinical-guide-v33>).

НЯ следует классифицировать в соответствии со стандартизированной таблицей оценки, например, Таблица оценки степени тяжести НЯ у взрослых и детей, разработанная Национальным институтом аллергических и инфекционных заболеваний («Таблица оценки НЯ НИИАИЗ»)⁴ или шкале степени тяжести, разработанной организацией «Врачи без границ» (<http://endtb.org/resources/pharmacovigilance>). Все нежелательные явления, которые приводят к временной или постоянной отмене исследуемой терапии, подлежат тщательному контролю и должны быть задокументированы.

9.1 Предоставление отчетов о безопасности

В рамках проекта «endTB» в Казахстане необходимо вести всю документацию и отчетность по безопасности. О возникновении серьезных нежелательных явлений (СНЯ) следует немедленно сообщать соответствующему национальному органу по фармаконадзору в соответствии с национальным руководством (например, в течение 72 часов). СНЯ представляет собой неблагоприятное медицинское явление, которое при любой дозе:

- приводит к смерти.
- представляет угрозу для жизни.
- требует госпитализации или продления существующей госпитализации.
- приводит к постоянной или значительной инвалидности/нетрудоспособности.
- является врожденной аномалией развития.

При возникновении НЯ, исследователь, ответственный за оказание помощи пациенту, должен вначале оценить степень серьезности данного явления. В случае, если явление серьезное, необходимо заполнить форму СНЯ и направить ее главному исследователю и в соответствующие органы фармаконадзора. Пример

³ Дополнительное руководство к рекомендациям ВОЗ по программному ведению ЛУ-ТБ (WHO/HTM/TB/2014.11). ВОЗ, Женева: 2014 г.

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf

⁴ Подразделение по лечению СПИД Национального института аллергических и инфекционных заболеваний. Таблица оценки степени тяжести НЯ у детей и взрослых. Доступна на <http://rsc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance/gradingtables.aspx>

формы НЯ можно найти на вебсайте проекта «endTB» (<http://endtb.org/resources>).

10 Оценка исходов лечения

Некоторые пациенты могут быть ретроспективно исключены из анализа исходов лечения:

- Пациенты, у которых обнаружена устойчивость к препаратам второго ряда после начала краткосрочной схемы лечения. Пациенты, которые получили результаты ТЛЧ культуры через несколько месяцев после начала краткосрочной схемы лечения, могут быть переведены на традиционную схему лечения. Эти пациенты должны быть исключены из анализа исхода лечения. Необходимо сообщить о количестве подобных пациентов и причинах их исключения из исследования.
- Пациенты, у которых при включении в исследование посев мокроты был отрицательный или произошла контаминация. У пациентов с истинно отрицательной культурой может быть сложно определить конверсию культуры и результаты лечения могут быть трудными для оценки. В качестве исходных результатов можно использовать анализы культур, полученные в течение 90 дней до начала лечения. Необходимо сообщить о количестве подобных пациентов и причинах их исключения из исследования.

Анализ исходов лечения основан на документе «Определения и структура отчетности по туберкулезу (редакция 2013 года)», изданного ВОЗ в 2013 году:

- Излечение: лечение завершено без подтверждения неудачи в лечении, А ТАКЖЕ три или более последовательных отрицательных посевов, взятых с разницей не менее чем в 30 дней в конце лечения.
- Лечение завершено: лечение завершено без подтверждения неудачи в лечении, ОДНАКО отсутствуют записи об отрицательном результате трех или более последовательных посевов, взятых с разницей не менее чем в 30 дней в конце лечения.
- Неэффективное лечение : лечение прекращено или необходимо изменить приём двух и более ПТП в схеме лечения на постоянной основе вследствие
 - отсутствия конверсии культуры.
 - бактериологической реверсии после конверсии культуры в отрицательную культуру.
 - наличия подтвержденной дополнительной приобретенной устойчивости к фторхинолонам или инъекционным препаратам второго ряда.
 - возникновения нежелательного явления.
 - решения врача прекратить лечение по краткосрочной схеме из-за слабой реакции на лечение.
- Смерть: пациент умер по любой причине во время лечения.
- Потеря для последующего наблюдения: пациент, лечение которого прерывалось в течение 2 или более последовательных месяцев. (Данная категория пациентов ранее учитывалась как отрыв от лечения).
- Результат не оценен: пациент, для которого результат лечения не был установлен. (К данной категории относятся пациенты, переведённые в другую группу лечения; те, чьи результаты лечения неизвестны; или те, для которых краткосрочная схема лечения была недоступна).
- Успешное лечение: сумма случаев с результатом «излечение» или «лечение завершено»

Термины «конверсия» и «реверсия» посева определяются следующим образом:

- Конверсия (до отрицательной): считается, что посев конвертировал в отрицательный, если два образца, последовательно отобранные с разницей не менее чем в 30 дней друг от друга, покажут отрицательный результат. В этом случае датой конверсии считается дата отбора первого образца, показавшего отрицательный результат.
- Реверсия (до положительной): считается, что произошла реверсия посева в положительный, если после первичной конверсии два образца, последовательно отобранные с разницей не менее чем в 30 дней друг от друга, покажут положительный результат. Лечение считается неудачным, если реверсия произойдёт на этапе продолжения.

«Рецидивирующий ТБ» определяется как: 1) два последовательно собранных положительных посева, или 2) один положительный посев с клиническими признаками и симптомами и ухудшением при рентгенологическом обследовании после излечения или завершения лечения. Одиночный положительный

мазок или культура без клинического ухудшения после завершения лечения не дает достаточных доказательств для установления рецидива ТБ. Если доступно генотипирование, рецидивирующий ТБ может быть далее классифицирован как 1) рецидив, 2) реинфицирование или 3) не определенная классификация.

- Рецидив: изоляты, полученные во ходе рецидивирующего эпизода имеют тот же генотип, что и изоляты из первого эпизода МЛУ-ТБ.
- Реинфицирование: изоляты, полученные в ходе рецидивирующего эпизода и изоляты первого эпизода МЛУ-ТБ имеют разные генотипы.
- Не определено: недостаточно информации для того, чтобы определить, вызван ли эпизод рецидива возвратом болезни или реинфицированием.

11 Управление данными и мониторинг по проекту

Данные о пациенте фиксируются в стандартных картах лечения и формах Национальной программы по борьбе с ТБ, а также в формах, требуемых для проекта «endTB» в Казахстане. Индикаторы мониторинга приведены в Главе 2 Дополнительного руководства к рекомендациям ВОЗ по программному ведению ЛУ-ТБ.⁵

Цели мониторинга по проекту:

- Обеспечить защиту прав человека и проведение операциональных исследований в соответствии с утвержденным протоколом.
- Определить ограничения в идентификации лиц с подозрением на МЛУ-ТБ, в исследованиях мокроты диагностике пациентов с устойчивостью к рифампицину, своевременном наборе пациентов, проведении оценки до начала лечения, иницировании лечения, ведении НЯ, мониторинге результатов в ходе лечения, непосредственном контроле лечения по месту проживания, отслеживании пациентов, необратившихся за лечением, и оценке результатов лечения.
- Убедиться в том, что представленные данные являются полными, своевременными и точными.

Отбор и прогресс в лечении пациентов проверяются ежеквартально комитетом, который назначается для данной цели Национальной программой по борьбе с ТБ.

Результаты исследования предоставляются национальным органам здравоохранения, заинтересованным лицам и более широкому научному сообществу с целью оказания влияния и совершенствования лечения МЛУ-ТБ в стране и в мире.

12 Защита людей, являющихся субъектами исследований

Данное исследование проводится в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования представляется на рассмотрение и утверждается местным наблюдательным комитетом по этике до начала операционального исследования. Ни один пациент не может быть включен в данное исследование до получения исследователем его информированного согласия.

⁵ Дополнительное руководство с рекомендациями ВОЗ в отношении программного управления туберкулезом, с лекарственной устойчивостью (WHO/HTM/TB/2014.11). Всемирная организация здравоохранения, Женева: 2014 г.

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf