



Общероссийская общественная организация

**«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФТИЗИАТРОВ»**

**Федеральные клинические рекомендации
по диагностике и лечению
туберкулеза органов дыхания с
множественной и широкой лекарственной
устойчивостью возбудителя**

Издание второе

Москва
2014

A15. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИ И
ГИСТОЛОГИЧЕСКИ

A16. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, НЕ ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИ ИЛИ
ГИСТОЛОГИЧЕСКИ

Коллектив авторов

Васильева Ирина Анатольевна, профессор, д.м.н.

Эргешов Атаджан Эргешович, профессор, д. м. н.

Марьяндышев Андрей Олегович, член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.

Самойлова Анастасия Геннадьевна, к.м.н.

Багдасарян Татев Рафиковна, к.м.н.

Комиссарова Оксана Геннадьевна, д.м.н.

Черноусова Лариса Николаевна, профессор, д.б.н.

Севастьянова Элина Викторовна, д.б.н.

Ловачева Ольга Викторовна, профессор, д.м.н

Перфильев Андрей Владимирович, д.м.н.

Стаханов Владимир Анатольевич, профессор, д.м.н.

Скорняков Сергей Николаевич, профессор, д.м.н.

Баласанянц Гоар Сисаковна, профессор, д.м.н.

Валиев Рамиль Шамилович, профессор, д.м.н.

Казенный Борис Яковлевич, к.м.н.

Морозова Татьяна Ивановна, профессор, д.м.н.

Казмирова Наталья Евгеньевна, профессор, д.м.н.

Оглавление

1. Методология.....	5
2. Определения, причины развития	7
3. Диагностика МЛУ возбудителя.....	7
3.1 Методы лабораторной диагностики МЛУ ТБ.....	8
3.2 Алгоритм диагностики МЛУ ТБ	9
4. Лечение пациентов с МЛУ /ШЛУ возбудителя.....	10
4.1 Противотуберкулезные и антибактериальные препараты для лечения МЛУ/ШЛУ ТБ.....	10
4.2 Режимы химиотерапии.....	13
4.3 Особенности формирования режима химиотерапии при использовании молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости возбудителя	21
4.4 Мониторинг эффективности химиотерапии.....	23
4.5 Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов и терапия сопровождения	24
4.6 Коррекция неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов.....	29
4.7 Лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ в особых ситуациях.....	32
4.8 Группы препаратов, рекомендованных для патогенетического лечения и терапии сопровождения при химиотерапии туберкулеза.....	33
4.9 Коллапсотерапия	34
4.10 Пред- и послеоперационное ведение больных МЛУ/ШЛУ ТБ.....	36
4.11 Организация лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ.....	36
Приложение 1. Контрольный лист для назначения режима химиотерапии туберкулёза	38
Приложение 2. Форма контрольной карты лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии.....	40
Приложение 3. Инструкция по заполнению контрольной карты лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии.....	43

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций :

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
C	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Определения, причины развития

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) – это устойчивость возбудителя к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) микобактерий – это вид МЛУ, сочетанная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и канамицину и\или амикацину и\или капреомицину), независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

По своей природе лекарственная резистентность микобактерий туберкулеза обусловлена хромосомными мутациями, она развивается в результате одной или нескольких хромосомных мутаций в независимых генах МБТ. МЛУ, как результат спонтанных (природных) мутаций, практически невозможна, поскольку нет единого гена, кодирующего МЛУ, а мутации, приводящие к развитию устойчивости к различным препаратам, генетически не связаны. Лишь неадекватное воздействие противотуберкулезных препаратов на популяцию микобактерий обеспечивает селективный отбор резистентных штаммов.

С клинической точки зрения причинами возникновения МЛУ ТБ являются: поздняя диагностика первичной лекарственной устойчивости возбудителя, неадекватное или незавершенное предыдущее лечение, а также использование некачественных противотуберкулезных препаратов. Неадекватный или ошибочно выбранный режим химиотерапии приводит к тому, что лекарственно устойчивый мутант, встречающийся в микобактериальной популяции, становится доминирующим у пациента, болеющего туберкулезом. Но даже при правильно назначенной противотуберкулезной терапии перерывы в лечении, временные отмены того или иного препарата, несоблюдение сроков химиотерапии способствуют формированию приобретенной устойчивости возбудителя.

ШЛУ ТБ – наиболее сложный для лечения вид резистентности МБТ. Факторами риска развития ШЛУ являются первичная МЛУ, распространенный двухсторонний процесс в легких, более трех курсов химиотерапии туберкулеза в анамнезе и применение противотуберкулезных препаратов резервного ряда в предыдущих курсах химиотерапии.

3. Диагностика МЛУ возбудителя

МЛУ ТБ не имеет каких-либо клинических особенностей течения заболевания. Однако, по данным анамнеза можно предположить наличие МЛУ МБТ у больного туберкулезом, для этого необходимо определить отношение больного к группам риска МЛУ ТБ.

Группы риска МЛУ ТБ:

- заболевшие из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ;
- больные туберкулёзом, ранее получавшие 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;
- больные с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения, если ранее у них была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;
- больные с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, а также с сохранением

или появлением бактериовыделения на фоне контролируемого лечения по стандартным режимам химиотерапии.

МЛУ ТБ должен быть подтвержден лабораторными методами диагностики. Результаты лабораторных исследований могут применяться для принятия клинических решений только при наличии в лаборатории системы управления качеством, гарантирующей стабильную работу и достоверность исследований.

3.1 Методы лабораторной диагностики МЛУ ТБ

Диагностика лекарственной устойчивости МБТ традиционными микробиологическими методами требует длительного времени (результаты метода абсолютных концентраций получают, в среднем, через 8-12 недель после сдачи диагностического материала на анализ), что неблагоприятно сказывается на эффективности химиотерапии в связи с неправильно выбранным режимом и нарастанием спектра резистентности МБТ.

В настоящее время разработаны высокотехнологичные методы ускоренного определения чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам. Введение автоматизированных систем на жидких питательных средах сократило время на диагностику первичной лекарственной устойчивости до 2-3-х недель. Использование молекулярно-генетических методов (МГМ) сократило время ожидания результата до нескольких часов.

Методы определения лекарственной чувствительности возбудителя:		
1. Фенотипические методы	Культивирование МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов	1) Метод пропорций на жидких питательных средах в автоматизированной системе учета роста микроорганизмов. 2) Метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена. 3) Нитратредуктазный метод абсолютных концентраций на плотной среде с использованием реактива Грисса.
2. Генотипические методы	Выявление специфических мутаций, связанных с резистентностью к определенным препаратам	1) ПЦР в режиме реального времени (определение ЛУ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам). 2) ДНК-стриповая технология (определение ЛУ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, этамбутолу, аминогликозидам/полипептиду). 3) Биочиповая технология (определение ЛУ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам). 4) Картриджная технология GeneXpert MTB/RIF – определение ЛУ к рифампицину.

Основным достоинством всех МГМ является быстрое и достоверное выявление больных МЛУ-туберкулезом, так как все тест-системы позволяют выявить ЛУ к рифампицину, который является надежным маркером МЛУ.

Использование МГМ не исключает необходимость применения традиционных культуральных методов определения лекарственной чувствительности возбудителя.

3.2 Алгоритм диагностики МЛУ ТБ

Перед началом лечения больному назначается двукратное микробиологическое исследование, включающее микроскопию мазка и посев диагностического материала (мокроты, индуцированной мокроты, БАС и др.) на жидкие и плотные питательные среды. Посев и приготовление мазка выполняют параллельно из осадка одного образца диагностического материала.

Для ускорения результатов диагностики рекомендуется наряду с традиционными методами исследования параллельно использовать МГМ. При проведении микроскопического и культурального исследований осадок одной из порций материала параллельно направляют на ПЦР (предпочтительно использовать метод ПЦР в режиме реального времени) для обнаружения ДНК МБТ. Если первый результат тестирования осадка диагностического материала методом ПЦР был отрицательным, рекомендуется повторить исследование из осадка второго образца материала.

В случае получения положительного результата на ДНК МБТ, выделенный образец ДНК направляется для ускоренного тестирования ЛУ к ПТП первого и второго рядов одним из МГМ.

В случае недостаточного содержания ДНК МБТ в диагностическом материале и, следовательно, невозможности прямого определения устойчивости МБТ МГМ, рекомендуется повторить определение лекарственной чувствительности при выделении культуры.

Для быстрой диагностики МЛУ-туберкулеза рекомендуется использовать тест, выполняемый непосредственно из нативной мокроты и позволяющий определить устойчивость МБТ как минимум к рифампицину (картриджная технология GeneXpert MTB/RIF).

С	Перед началом лечения назначить молекулярно-генетические методы диагностики лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину
С	Посев диагностического материала на жидкие среды настоятельно рекомендуется
С	Перед началом лечения назначить культуральное исследование (посев) мокроты или другого диагностического материала с последующим определением лекарственной чувствительности МБТ на жидких и плотных питательных средах

На жидких питательных средах проводится определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ к ПТП первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин, пиразинамид).к ПТП второго ряда (амикацин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин) и линезолиду.

На плотных питательных средах проводится определение ЛЧ МБТ к ПТП первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин) и к ПТП второго ряда (канамицин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин).

При этом, ЛЧ возбудителя к амикацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, линезолиду достоверно можно определить только на жидких средах, а к канамицину – только на плотных средах.

С	Определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, амикацину или канамицину, офлоксацину настоятельно рекомендуется
---	---

При несовпадении результатов определения ЛЧ возбудителя на жидких и плотных питательных средах предпочтение отдается результату определения ЛЧ, полученному на жидких средах с использованием автоматизированных систем.

В случае выделения культуры МТБ (на жидких или плотных средах) баклаборатории, не выполняющие постановку тестов на ЛЧ МБТ, осуществляют передачу культур в лаборатории более высокого уровня для первичной идентификации и определения ЛЧ к ПТП первого и второго ряда.

4. Лечение пациентов с МЛУ /ШЛУ возбудителя

4.1 Противотуберкулезные и антибактериальные препараты для лечения МЛУ/ШЛУ ТБ

В лечении больных МЛУ ТБ применяются:

противотуберкулезные препараты 1-го ряда, основные;

противотуберкулезные препараты; 2-го ряда, резервные;

препараты 3-го ряда, рекомендованные для лечения туберкулеза в особых клинических ситуациях.

Противотуберкулезные препараты 1-го ряда (основные): *пиразинамид, этамбутол.*

Препараты первого ряда следует применять всегда, когда это возможно, поскольку они более эффективны и лучше переносятся пациентами, чем препараты второго ряда. В настоящее время не существует достоверных методов определения ЛУ возбудителя к пиразинамиду, а данные о медленном развитии ЛУ МБТ к нему и его уникальных свойствах позволяют рекомендовать его применение в течение всего курса лечения. Этамбутол не является постоянным компонентом режима лечения пациентов с МЛУ ТБ и используется при сохранении к нему чувствительности МБТ. Препараты основного ряда следует назначать в максимально допустимых дозах. Рифабутин не используется при лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину в связи с высокой перекрестной резистентностью (82-94%).

Противотуберкулезные препараты 2-го ряда (резервные): *канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота, бедаквилин.*

Инъекционные препараты представляют собой ключевой компонент режима лечения МЛУ ТБ и назначаются с учетом резистентности к ним возбудителя. Если выделенные у больного МБТ устойчивы к канамицину, следует применять капреомицин. В случае резистентности к канамицину и капреомицину, следует исследовать лекарственную чувствительность к амикацину, однако канамицин и амикацин имеют высокую перекрестную резистентность. При назначении стандартного режима лечения больного МЛУ ТБ используется только капреомицин. При лекарственной устойчивости МБТ ко всем инъекционным препаратам в схему лечения включается капреомицин. У пациентов с почечной недостаточностью и потерей слуха следует использовать капреомицин. Хотя побочные действия капреомицина аналогичны побочным действиям аминогликозидов, развиваются они, согласно имеющимся данным, гораздо реже. При значительном снижении клиренса креатинина дозы инъекционных препаратов должны быть подобраны в соответствии с рекомендациями.

Фторхинолоны включаются в режим химиотерапии больных МЛУ ТБ всегда в связи с их бактерицидным действием на МБТ. Левофлоксацин более активен, чем офлоксацин в отношении чувствительных к офлоксацину штаммов МБТ, он эффективен в отношении 50% штаммов, устойчивых к офлоксацину. Моксифлоксацин имеет наибольшую бактерицидную активность и наименьшую МИК. В связи с этим в режимах МЛУ ТБ рекомендуется применение левофлоксацина, а при устойчивости к офлоксацину и/или левофлоксацину необходимо назначить моксифлоксацин.

Устойчивость МБТ к фторхинолонам возникает в результате одной или нескольких мутаций в гене, кодирующем ДНК-гиразу. Многие исследователи считают, что перекрестная устойчивость между препаратами этого класса высока. Наличие устойчивости МБТ к фторхинолонам значительно повышает риск неэффективного лечения и смерти больных МЛУ ТБ. К сожалению, устойчивость МБТ к фторхинолонам уже широко распространена. Одной из самых частых причин ее развития является необоснованное применение фторхинолонов в эмпирических режимах химиотерапии туберкулеза.

при неизвестной лекарственной чувствительности МБТ к другим противотуберкулезным препаратам, а также использование субоптимальных доз фторхинолонов в плохо организованном лечении МЛУ ТБ. Кроме того, фторхинолоны имеют широкий спектр антимикробной активности и часто используются в лечении различных заболеваний инфекционной природы, в том числе при лечении пневмонии. В этом кроется серьезная опасность, т.к. курс монотерапии фторхинолонами ошибочно диагностированной пневмонии приводит к развитию лекарственной устойчивости МБТ за 10-14 дней и, следовательно, к значительному снижению эффективности лечения больных туберкулезом. Монотерапия фторхинолонами затрудняет и замедляет диагностику туберкулеза, т.к. при их применении наступает временное улучшение в состоянии больного, однако распространение туберкулезной инфекции больным при этом продолжается. В связи с этим, необходимо разумное ограниченное использование фторхинолонов в общей практике.

Тиоамиды, циклосерин, теризидон и аминосалициловая кислота уже давно используются при лечении больных МЛУ-ТБ, однако являются бактериостатическими. Включение этих препаратов в режимы лечения МЛУ ТБ должно основываться на данных о спектре имеющейся лекарственной устойчивости возбудителя (в т.ч. на данных об устойчивости к изониазиду по мутации в гене *inhA*) и их переносимости.

Циклосерин - противотуберкулезный препарат, эффективность которого доказана; он вызывает нейropsychические неблагоприятные побочные реакции, которые, хотя и поддаются лечению, тем не менее, требуют тщательного наблюдения. Теризидон содержит в своем составе две молекулы циклосерина, обладает такой же эффективностью, но лучшей переносимостью и может использоваться вместо него. Аминосалициловая кислота (ПАСК) является действенным бактериостатическим противотуберкулезным средством, но плохо переносится. Сочетанное назначение этионамида (протионамида) и ПАСК сопровождается частыми побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта. Циклосерин и ПАСК не имеют перекрестной резистентности с другими препаратами.

Бедаквилин - представитель класса диарилхинолинов, является новым препаратом, применяемым в лечении туберкулеза. Препарат оказывает бактерицидное действие на микобактерии туберкулеза. Не имеет перекрестной резистентности с другими противотуберкулезными препаратами в связи с уникальным механизмом действия (воздействует на аденозин-5'-трифосфат (АТФ) синтазу микобактерий).

Препараты 3-го ряда, рекомендованные для лечения туберкулёза в особых клинических ситуациях: *линезолид, амоксициллин с клавулановой кислотой, кларитромицин, имипенем/циластатин, меропенем.*

Противотуберкулезная активность этих препаратов доказана *in vitro*, а также в экспериментах на животных, однако объем клинических данных по их использованию в режимах лечения МЛУ/ШЛУ ТБ минимален.

Антибиотик класса оксазолидинонов (линезолид) - наиболее изученный в лечении туберкулеза из всех препаратов 3-го ряда. Доказано, что при назначении линезолида, макролидов, клоfazимина, амоксициллина с клавулановой кислотой, карбапенема и изониазида в высокой дозе, статистически достоверно влияет на эффективность лечения больных ШЛУ ТБ и пре-ШЛУ ТБ только линезолид. При назначении линезолида доля больных МЛУ/ШЛУ ТБ с эффективным курсом химиотерапии значительно повышается.

Чувствительность к кларитромицину присутствует только у 15% выделенных у больных штаммов МБТ. Ввиду низкой вероятности наличия чувствительности к данному препарату, его обычно назначают в последнюю очередь.

Имипенем/циластатин и меропенем могут быть назначены пациентам с ШЛУ ТБ в самых крайних случаях при невозможности сформировать режим химиотерапии из 5 препаратов (включая линезолид). В связи с наибольшей активностью карбапенемов в присутствии клавулановой кислоты по отношению к *M.tuberculosis*, препараты имипенем/циластатин и меропенем назначаются с обязательным включением в режим химиотерапии амоксициллина клавуланата.

Препараты 3-го ряда могут применяться в исключительных случаях по жизненным показаниям в лечении больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом. В режим лечения пациентов с ШЛУ возбудителя рекомендуется включение двух препаратов 3-го ряда одновременно.

Перекрестная резистентность:

Мутации, вызывающие устойчивость к одному препарату, могут также вызвать устойчивость к некоторым или ко всем препаратам данной группы, и даже, что более редко, к препаратам из других групп. Например, устойчивость к аминогликозиду канамицину с высокой степенью вероятности означает наличие перекрестной устойчивости к амикацину. С другой стороны, перекрестная устойчивость между аминогликозидами канамицином и стрептомицином обычно низкая. Кроме того, выделенные у больных штаммы МБТ, устойчивые к высоким дозам канамицина, могут обладать устойчивостью к не являющемуся аминогликозидом - капреомицину.

Препараты	Перекрестная резистентность
Рифабутин	Рифампицин и рифабутин имеют высокую перекрестную резистентность
Тиоамиды	Имеют 100% перекрестную резистентность. При устойчивости к изониазиду с мутацией в гене <i>inhA</i> возможна устойчивость к тиоамидам.
Аминогликозиды и полипептид	Амикацин и канамицин имеют высокую перекрестную резистентность Аминогликозиды и капреомицин имеют низкую перекрестную резистентность
Фторхинолоны	Имеют различную перекрестную резистентность внутри группы. В исследованиях <i>in vitro</i> доказано, что некоторые штаммы МБТ могут быть чувствительны к фторхинолонам последних генераций при устойчивости к офлоксацину.

Кратность применения и суточные дозы препаратов:

Суточные дозы противотуберкулезных препаратов: пиразинамид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин - назначаются в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови. Суточные дозы препаратов: протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота, и препаратов 3-го ряда могут делиться на два-три приема в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов, на амбулаторном лечении предпочтительным является однократный приём всей суточной дозы.

Препарат	Суточные дозы препаратов для взрослых (при ежедневном приеме)		
	33-50 кг	51-70 кг	более 70 кг (также максимальная доза)
Пиразинамид	1000-1500 мг	1500-2000 мг	2000-2500 мг
Этамбутол	800-1200 мг	1200-1600 мг	1600-2000 мг
Стрептомицин	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Канамицин	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Левофлоксацин	500-750 мг	750мг	1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг
Протионамид, этионамид	500 мг	750 мг	750-1000 мг

Капреомицин	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Циклосерин	500 мг	500-750 мг	750-1000 мг
Теризидон	600 мг	600-900 мг	900 мг
Аминосалициловая кислота	8 г	8-12 г	12 г
Бедаквилин	400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 раза в неделю (не более 6 месяцев)		
Линезолид	600 мг	600 мг	600-1200 мг
Амоксициллина клавуланат	1500 мг	1500-1750 мг	1500-1750 мг
Кларитромицин	750 мг	1000 мг	1000 мг
Имипенем/циластатин	1000 мг каждые 12 часов	1000 мг каждые 12 часов	1000 мг каждые 12 часов
Меропенем	1000 мг каждые 8 часов	1000 мг каждые 8 часов	1000 мг каждые 8 часов

Пациенты, получающие препараты дробно в стационаре, по меньшей мере, за 2 недели до выписки переводятся на однократный прием. Противотуберкулезные и антибактериальные препараты назначаются с учетом веса и коррекцией дозировок по мере его увеличения. Клинический и лабораторный мониторинг побочных действий препаратов проводится в течение всего курса лечения.

4.2 Режимы химиотерапии

Понятие «режим химиотерапии» включает в себя комбинацию противотуберкулезных препаратов, их дозы и сроки лечения.

Выбор режима химиотерапии при использовании МГМ проводится на основании результатов определения лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину, или рифампицину и изониазиду, или рифампицину, изониазиду и офлоксацину (рис. 1, 2).

Выбор режима химиотерапии при отсутствии результата определения лекарственной устойчивости возбудителя осуществляется на основании результата оценки риска МЛУ (рис. 3).

При выборе режима химиотерапии заполняется контрольный лист для назначения режима химиотерапии согласно приложению 1.

Рис. 1. Выбор режима химиотерапии на основании результата определения лекарственной чувствительности возбудителя МГМ к рифампицину.

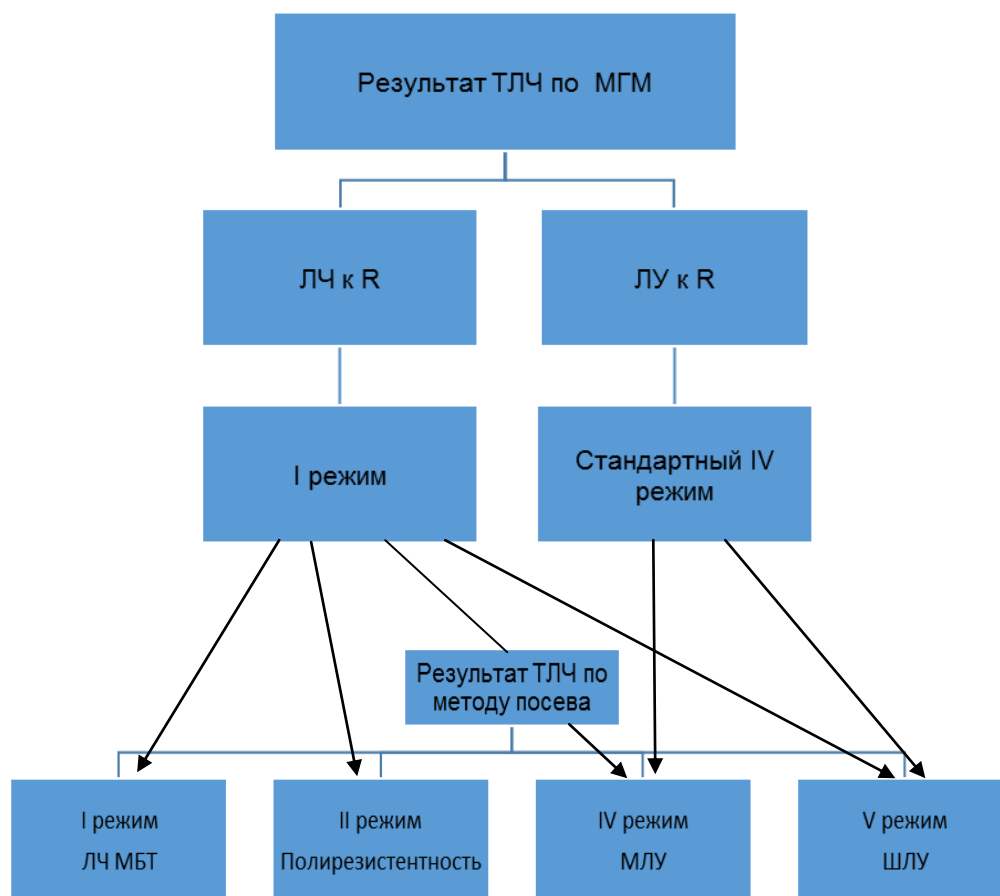


Рис. 2. Выбор режима химиотерапии на основании результата определения лекарственной чувствительности возбудителя МГМ к рифампицину, изониазиду и офлоксацину.

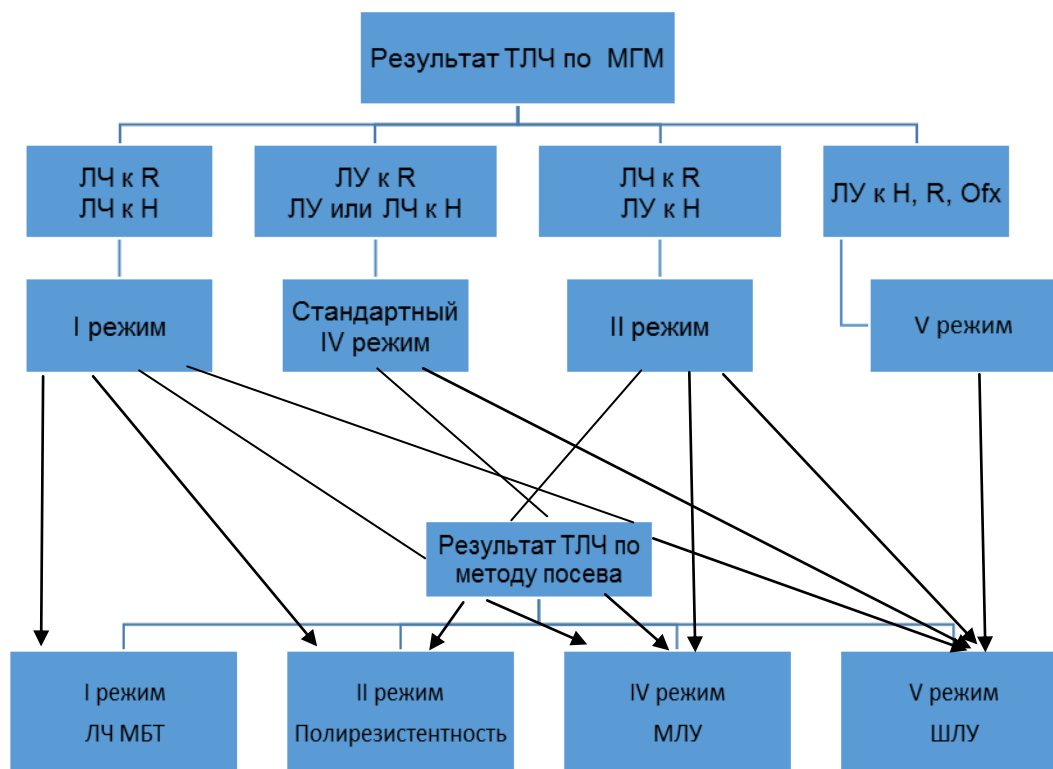
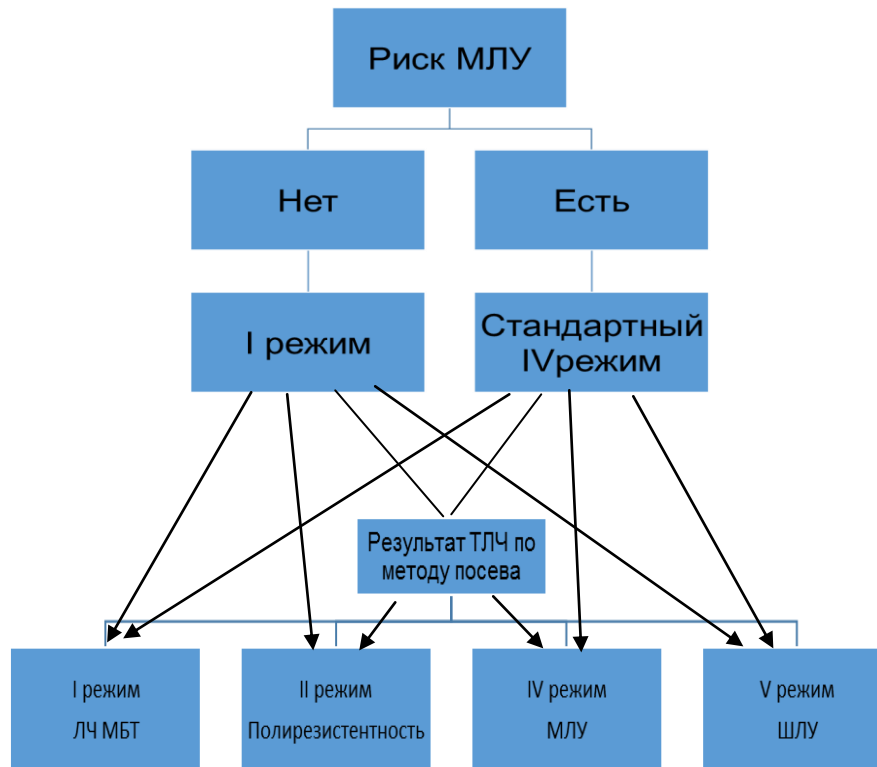


Рис. 3. Выбор режима химиотерапии на основании оценки риска МЛУ



Пациентам с МЛУ ТБ назначается IV режим химиотерапии, с ШЛУ ТБ – V режим. Режимы проводятся в две фазы: интенсивную фазу лечения и фазу продолжения.

IV режим химиотерапии может быть **стандартным и индивидуализированным**, V – индивидуализированным.

Стандартный режим химиотерапии назначают:

- больным при известной лекарственной устойчивости к рифампицину и изониазиду или только к рифампицину по МГМ и при неизвестной лекарственной чувствительности возбудителя к остальным противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда;
- больным с высоким риском МЛУ ТБ при отсутствии бактериовыделения или до получения результатов идентификации выделенной культуры возбудителя и исследования его лекарственной чувствительности.

Индивидуализированные IV и V режимы химиотерапии подразумевают подбор лекарственных препаратов по алгоритму составления режима (описан ниже) на основании результатов качественных исследований лекарственной чувствительности штаммов МБТ, выделенных от больных, и анамнеза заболевания.

Принципы химиотерапии:

1. Интенсивная фаза лечения больных МЛУ ТБ должна включать как минимум четыре эффективных противотуберкулезных препарата второго ряда и пиразинамид.
2. Препарат считается эффективным с наибольшей вероятностью, если:
 - МБТ чувствительны к этому препарату по данным ТЛЧ (для аминогликозидов, полипептида и фторхинолонов),

- МБТ чувствительны к препаратам с высокой перекрестной резистентностью,
 - препарат не был частью неэффективного режима у больного,
 - препарат не был частью неадекватного режима химиотерапии в период ожидания результата ТЛЧ (для культуральных методов ТЛЧ)
 - МБТ источника инфекции чувствительны к этому препарату (по ТЛЧ источника инфекции, если он установлен),
 - МБТ больных с подобным анамнезом заболевания обычно чувствительны к этому препарату (по данным популяционных исследований и при сомнительном результате определения ЛЧ).
3. Если действенность препарата второго ряда сомнительна на основании данных анамнеза при отсутствии результатов ТЛЧ, то этот препарат нельзя считать одним из четырех наиболее эффективных.
 4. В лечении пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя должны использоваться последние генерации фторхинолонов.
 5. Наиболее эффективный режим для пациента с МЛУ ТБ включает 5 препаратов с включением аминогликозида/ полипептида, левофлоксацина/ моксифлоксацина, пипразинамида, циклосерина / теризидона, протионамида или ПАСК.
 6. Наиболее эффективный режим для пациента с ШЛУ ТБ включает 6 препаратов с включением капреомицина, моксифлоксацина/ левофлоксацина в дозе 1,0, циклосерина / теризидона, бедаквилина и линезолида.
В режиме с бедаквилином применяется левофлоксацин в дозе 1,0. По завершении курса бедаквилина в составе режима химиотерапии левофлоксацин рекомендуется заменить на моксифлоксацин.
 7. Пациенты должны принимать все препараты (всю суточную дозу), включенные в режим химиотерапии, под непосредственным контролем медицинского персонала в течение всего курса лечения.
 8. Прием препаратов по IV и V режимам осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе и 6 дней в неделю в фазе продолжения.

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
IV	8Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [Km/Am] [E] [Mfx] [Bq]*	12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
V	8Cm Mfx [Lfx]**Z Cs/Trd PAS Bq* Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Clr Mp]	12-18 Mfx [Lfx]** Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Clr Mp]

Сокращения: Z – пипразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота, Lzd- линезолид, Bq - бедаквилин, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp - имипенем с циластатином, Clr – кларитромицин, Mp – меропенем

*Bq назначается на 6 месяцев

** При устойчивости к офлоксацину левофлоксацин назначается в дозе 1,0

Четвертый (IV) режим химиотерапии (режим химиотерапии туберкулеза с МЛУ) назначают пациентам с установленной ЛУ к изониазиду и рифампицину одновременно или только к рифампицину.

Стандартный IV режим назначается при выявлении лекарственной устойчивости микобактерий только к рифампицину или к изониазиду и рифампицину МГМ, а также при высоком риске МЛУ МБТ.

До начала лечения ТЛЧ как минимум на устойчивость к рифампицину должен проводиться с помощью ускоренного молекулярно-генетического метода диагностики.

Стандартный IV режим может быть назначен до получения результата ТЛЧ следующим группам пациентов с высоким риском МЛУ МБТ, в том числе без бактериовыделения:

- заболевшим из достоверного контакта с пациентом, страдающим МЛУ ТБ (МЛУ ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано);
- пациентам, ранее получавшим два и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;
- пациентам с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациента была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;
- при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса после приема 90 суточных доз, а также сохранении или появлении бактериовыделения после приема 60 суточных доз контролируемого лечения по I, II, III стандартным режимам и без данных ТЛЧ в случае выполнения следующих условий:
 - лечение проводилось под строгим контролем,
 - отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные действия на прием противотуберкулезных и других препаратов и др.
 - обеспечена приверженность пациента к лечению.
- пациентам с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике контролируемого лечения по I, II или III стандартным режимам без данных ТЛЧ вне зависимости от количества принятых доз.

Стандартный IV режим химиотерапии: 8 Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto + 12-18 Lfx Z PAS Cs/Trd (Pto/Eto).

В интенсивной фазе назначается 6 препаратов: капреомицин, левофлоксацин, пипразинамид, циклосерин или теризидон, аминосалициловая кислота, протионамид или этионамид.

При малых формах туберкулеза и отсутствии бактериовыделения методами микроскопии и посева длительность интенсивной фазы может быть уменьшена до 3 месяцев.

В фазе продолжения лечение продолжается с отменой капреомицина минимум 4-мя препаратами: левофлоксацин, пипразинамид, циклосерин/ теризидон, аминосалициловая кислота и/или протионамид /этионамид.

При непереносимости левофлоксацина он может быть заменен на моксифлоксацин. При непереносимости левофлоксацина и моксифлоксацина или при противопоказаниях к их назначению в режим может быть включен офлоксацин.

Стандартный IV режим химиотерапии корректируется при получении данных культуральных и/или МГМ определения лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ.

Индивидуализированный IV режим назначается при известных данных культурального или МГМ определения лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ к препаратам первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол) и препаратам второго (канамицин/амикацин, офлоксацин) ряда.

IV режим химиотерапии должен состоять как минимум из 5 эффективных препаратов	C
IV режим химиотерапии обязательно должен включать аминогликозид или полипептид, левофлоксацин или моксифлоксацин, пипразинамид, циклосерин или теризидон	C

Фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин) должны назначаться в суточной дозе утром однократно. Минимальная доза левофлоксацина – 0, 75.	С
---	---

В интенсивной фазе индивидуализированный IV режим подбирается согласно алгоритму:

1. Аминогликозид(амикацин, канамицин) или полипептид (капреомицин) назначаются обязательно; При устойчивости к канамицину/амикацину назначается капреомицин независимо от результата определения лекарственной устойчивости возбудителя к нему.
2. Назначается левофлоксацин.
При подтвержденной устойчивости к офлоксацину назначается моксифлоксацин.
При устойчивости к офлоксацину и доказанной чувствительности к левофлоксацину с помощью автоматизированного культурального метода на жидких средах допускается назначения левофлоксацина в дозе 1,0.
При устойчивости к офлоксацину и включении в режим бедаквилина назначается левофлоксацин в дозе 1,0 при отсутствии данных ТЛЧ на левофлоксацин.
Назначение одного из фторхинолонов -левофлоксацина или моксифлоксацина является обязательным;
3. Пиразинамид назначается обязательно;
4. Этамбутол назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности;
5. Протионамид (этионамид) назначаются при подтвержденной или предполагаемой чувствительности к этим препаратам;
6. Циклосерин или теризидон назначается обязательно при отсутствии противопоказаний;
7. ПАСК назначается, если не сформирован режим из 5-ти вышеуказанных препаратов.
8. Бедаквилин назначается :
- в качестве 6-го препарата в режиме химиотерапии МЛУ туберкулеза или
- при невозможности составить режим из 5-ти вышеуказанных препаратов при условии доказанной чувствительности как минимум к 3-м препаратам, включенным в режим терапии.
Назначение бедаквилина при прочих условиях является недопустимым.
Бедаквилин применяется в течение 6 месяцев. По жизненным показаниям по решению ВК продолжительность лечения бедаквилином может быть увеличена при условии информированного согласия пациента.
При назначении бедаквилина моксифлоксацин не назначается ввиду высокого риска побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.
По окончании курса лечения бедаквилином левофлоксацин рекомендуется заменить на моксифлоксацин, если определялась устойчивость к офлоксацину .
Не допускается добавление бедаквилина к неэффективному режиму химиотерапии или при сохранении чувствительности к 2-м и менее противотуберкулезным препаратам.

В фазе продолжения по IV режиму назначается 4 препарата с обязательным включением левофлоксацина или моксифлоксацина , пиразинамида и 2-х других препаратов второго ряда.

Длительность химиотерапии по IV режиму должна составлять не менее 18 месяцев	С
Длительность интенсивной фазы по IV режиму должна составлять не менее 8 месяцев	С

Длительность интенсивной фазы должна составлять 8 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц. Длительность фазы продолжения лечения – не менее 12 месяцев. Общая длительность химиотерапии МЛУ ТБ – 18-24 месяца.

Пример назначения IV режима химиотерапии

Впервые выявленный пациент с диагнозом: Инфильтративный туберкулез S6 правого легкого, фаза распада и обсеменения, МБТ+. Установлен контакт больным МЛУ ТБ братом (устойчивость МБТ к HRSE, чувствительность к препаратам 2-го ряда, в настоящий момент заканчивает лечение по IV режиму с положительной клинико-рентгенологической динамикой и прекращением бактериовыделения).

Методом GeneXpert установлена лекарственная устойчивость к R.

Больному назначен стандартный IV режим химиотерапии: Cm Lfx Z Trd PAS Pto до получения результатов ТЛЧ методом BACTEC.

Через 1 месяц лечения получен результат исследования лекарственной устойчивости МБТ по методу BACTEC: МБТ устойчивы к HRZSE, чувствительны к Km Cm Ofx Pto Cs PAS.

Больному назначен индивидуализированный IV режим химиотерапии: Km Lfx Z Trd PAS Pto до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц, но не менее 8 месяцев, затем фаза продолжения лечения **12 Lfx Z Trd Pto**.

При выявлении широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) микобактерий назначается V режим химиотерапии.

Пятый (V) режим химиотерапии (режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза)

Режим назначают:

- при установленной ШЛУ микобактерий к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и одному из аминогликозидов/или полипептиду (канамицину или амикацину или капреомицину) одновременно.
- при ЛУ к изониазиду, рифампицину, фторхинолону, установленной МГМ, и при отсутствии данных о ЛУ к другим препаратам до получения результатов определения ЛЧ культуральным методом.

V режим химиотерапии должен состоять как минимум из шести эффективных препаратов	D
V режим химиотерапии обязательно должен включать капреомицин, моксифлоксацин или левофлоксацин в дозе 1,0, циклосерин или теризидон, бедаквилин, линезолид.	D

В интенсивной фазе V режим состоит минимум из 6-ти препаратов:

1. Капреомицин или амикацин назначаются обязательно в зависимости от результатов лекарственной устойчивости возбудителя. При устойчивости к канамицину/амикацину назначается капреомицин независимо от результата определения лекарственной чувствительности возбудителя;
2. Моксифлоксацин. При доказанной чувствительности к левофлоксацину с помощью автоматизированного культурального метода на жидких средах может быть назначен левофлоксацин в дозе 1,0;
3. Пиразинамид рекомендуется назначать вне зависимости от результатов ТЛЧ;
4. Этамбутол назначается при подтвержденной чувствительности МБТ;
5. Циклосерин (теризидон) назначается обязательно при отсутствии противопоказаний;
6. Протионамид (этионамид) назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности МБТ;
7. ПАСК назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности МБТ;
8. Бедаквилин назначается при обязательном подтверждении чувствительности МБТ к трем и более противотуберкулезным препаратам из назначаемой комбинации. Назначение Bq при прочих условиях является недопустимым.

Не рекомендуется применять бедаквилин с моксифлоксацином в связи с риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

При назначении бедаквилина моксифлоксацин должен быть заменен на левофлоксацин в дозе 1,0. По окончании курса лечения бедаквилином левофлоксацин рекомендуется заменить на моксифлоксацин. Не допускается добавление бедаквилина к неэффективному режиму химиотерапии;

Бедаквилин применяется в течение 6 месяцев. По жизненным показаниям по решению ВК бедаквилин может назначаться в течение всего курса терапии при условии информированного согласия пациента и строгого мониторинга и предупреждения побочных реакций

9. Линезолид назначается обязательно.

10. При невозможности назначения линезолида или бедаквилина в режим включается 2 препарата 3-го ряда: меропенем или имипенем/циластатин и амоксициллина с клавулановой кислотой.

В фазу продолжения применяют 4-5 противотуберкулезных препаратов с обязательным включением моксифлоксацина, пиразинамида, циклосерина или теризидона, линезолида например: моксифлоксацин, пиразинамид, аминосалициловая кислота (ПАСК), циклосерин или теризидон, линезолид.

Длительность интенсивной фазы при ШЛУ ТБ – 8 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или плотных средах. Общая длительность лечения пациентов ШЛУ ТБ не менее 24 месяцев.

Пример назначения V режима химиотерапии

Больной МЛУ ТБ получал лечение по IV режиму химиотерапии ***Km Ofx Z Trd PAS Pto*** в течение 6 месяцев, лечился нерегулярно. Через 6 месяцев лечения – клиническое ухудшение, рентгенологически неблагоприятная динамика, возобновление бактериовыделения методом бактериоскопии мазка мокроты. При повторном ТЛЧ методом ВАСТЕС: МБТ устойчивы к HRZSE Km Ofx Pto, чувствительны к Cm, данных ТЛЧ на другие препараты второго ряда нет.

Больному назначен V режим химиотерапии: Cm Lfx 1,0 Z Trd PAS Bq Lzd на 6 месяцев, затем ***Cm MfxZ Trd PAS Lzd*** до получения четырех последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц, но не менее 8 месяцев, затем фаза продолжения лечения ***12-18 Mfx Z Trd PAS Lzd***.

4.3 Особенности формирования режима химиотерапии при использовании молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости возбудителя

При использовании молекулярно-генетических методов диагностики лекарственной устойчивости МБТ назначение и коррекцию режима химиотерапии проводят в два этапа:

1. Первоначально назначают режим химиотерапии на основании данных определения ЛЧ, полученного с использованием молекулярно-генетических методов из диагностического материала.

2. В последующем проводят коррекцию режима химиотерапии на основании результата ЛЧ на жидких или плотных питательных средах к препаратам первого и второго ряда.

Резистентность МБТ к рифампицину является маркером МЛУ ТБ	D
---	---

Режимы химиотерапии, основанные на результатах определения чувствительности МБТ к рифампицину молекулярно-генетическим методом GeneXpert MTB/RIF			
Результаты анализа гена <i>rpoB</i>	Чувствительность МБТ к R	Режим химиотерапии на основании GeneXpert MTB/RIF	Изменение/коррекция режима химиотерапии по результатам культурального метода
мутации в гене <i>rpoB</i> не выявлены	чувствительны к R	I режим	При выявлении ЛУ МБТ культуральным или др. методом – назначается режим химиотерапии согласно данным ЛЧ
мутации в гене <i>rpoB</i> выявлены	устойчивы к R	IV режим	IV или V режим химиотерапии по результатам данных ЛЧ к ПТП 1 и 2 ряда

При расхождении данных определения ЛЧ для принятия клинических решений учитывается обнаружение лекарственной устойчивости микобактерий к изониазиду и/или рифампицину любым сертифицированным методом исследования.

При несовпадении данных GeneXpert MTB/RIF и культурального метода необходимо повторить исследование GeneXpert MTB/RIF из новой порции диагностического материала и повторить культуральное исследование на жидких /плотных средах для принятия окончательного решения.

Режимы химиотерапии, основанные на результатах определения чувствительности МБТ молекулярно-генетическими методами							
Результат определения ЛЧ МГМ					Режим химиотерапии до получения результатов ТЛЧ на плотных или жидких средах		Режим химиотерапии при отсутствии роста на плотных и жидких средах
Н	R	Ofx	E	Am/Cm			
Не определена	У	Не определена	Не определена	Не определена	4	Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto	8*Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto/ 12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto
У	У	Ч	Не определена	Не определена	4	Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto	8* Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto/ 12 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto
У	У	У	Не определена	Не определена	5	Cm Lfx*** Z Cs/Trd PAS Bq**** Lzd	8** Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Bq**** Lzd 12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd
У	У	Ч	Ч	Ч	4	Cm Lfx E Z Cs/Trd PAS	8*Cm Lfx E Z Cs/Trd PAS / 12-18 Lfx E Z Cs/Trd PAS
У	У	У	Ч	Ч	4	Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS	8*Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS/ 12-18 Mfx E Z Cs/Trd

							PAS
у	у	ч	у	ч	4	Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto	8* Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto/ 12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto
у	у	у	ч	у	5	Cm Lfx*** E Z Cs/Trd PAS Bq****	8** Cm Lfx*** E Z Cs/Trd PAS Bq**** / 12-18 Mfx E Z Cs/Trd PAS
у	у	у	у	ч	4	Cm Lfx*** Z Cs/Trd PAS Bq****	8* Cm Lfx*** Z Cs/Trd PAS PAS Bq**** / 12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS
у	у	ч	у	у	4	Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto	8* Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto/ 12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto
у	у	у	у	у	5	Cm Lfx*** Z Cs/Trd PAS Bq**** Lzd	8**Cm Lfx*** Z Cs/Trd PAS Bq**** Lzd / 12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS
у	у	ч	ч	у	4	Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto	8* Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto/ 12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto
у	у	у	ч	ч	4	Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS	8* Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS/ 12-18 Mfx E Z Cs/Trd PAS

* до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц

** до получения четырех последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц.

***левофлоксацин в дозе 1,0

****бедаквилин назначается на 6 месяцев

4.4 Мониторинг эффективности химиотерапии

Перед началом лечения все пациенты проходят обязательный комплекс обследования, в который входит:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование;
- исследование мокроты на МБТ методами: микроскопическими, культуральными на жидких и плотных питательных средах - не менее, чем двукратно, а также МГМ;
- исследование мокроты и иного доступного диагностического материала на лекарственную чувствительность МБТ МГМ и культуральными методами с использованием жидких и плотных питательных сред;
- рентгенография органов грудной клетки, включая рентгеномографическое исследование на оптимальных срезах, при необходимости компьютерная томография;
- клинический анализ крови.

Эффективность химиотерапии оценивают в течение курса лечения по клиническим, лабораторным и рентгенологическим признакам.

С	Основными методами оценки эффективности химиотерапии являются культуральные методы исследования диагностического материала.
---	---

Для оценки эффективности химиотерапии помимо систематической оценки жалоб и физикального обследования пациента, проводят:

- клинический анализ крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения 1 раз в 3 месяца;
- при химиотерапии по IV режиму исследование диагностического материала – микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на плотные среды из двух образцов – проводят по исходу 2-го месяца, далее – ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 2-х последовательных месяцев, в фазе продолжения те же исследования проводят каждые 2 месяца, и по завершению лечения – не менее, чем из 2-х образцов, после завершения химиотерапии – каждые полгода в течение 3 лет;
- при химиотерапии по V режиму исследование диагностического материала – микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на плотные среды из двух образцов – проводят по исходу 3-го, месяца, далее ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 4-х последовательных месяцев.

В фазе продолжения те же исследования проводят каждые 2 месяца, и по завершению лечения – не менее, чем из 2-х образцов, после завершения химиотерапии – каждые 6 месяцев в течение 3-х лет;

- определение лекарственной чувствительности МБТ в интенсивной фазе проводят после 2-го, 4-го и 6-го месяцев, в фазе продолжения – при обнаружении микобактерий туберкулеза любым методом с использованием ускоренных методов определения лекарственной чувствительности (определение лекарственной чувствительности проводят только к тем противотуберкулезным препаратам, к которым прежде МБТ были чувствительны).
- рентгенография органов грудной клетки в интенсивной фазе лечения 1 раз в 2 месяца, в фазе продолжения каждые 3 месяца. По показаниям рентгенография может быть заменена на компьютерную томографию

4.5 Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов и терапия сопровождения

Одной из сложностей, возникающих в процессе лечения пациентов по IV и V режимам химиотерапии, являются неблагоприятные побочные реакции применяемых химиотерапевтических средств. Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями являются: тошнота, рвота, диарея, артралгия, гипокалиемия, гепатит, ототоксические и аллергические реакции. Реже возникают гипотиреоз, нейropsychические расстройства и нефротоксические реакции.

Перед началом химиотерапии также проводят:

- клинический анализ крови и мочи;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови;
- определение содержания глюкозы/сахар в крови;
- определение клиренса креатинина;
- ЭКГ;
- осмотр окулиста перед назначением этамбутола, линезолида;
- осмотр ЛОР-врача и аудиограмма перед назначением аминогликозидов или полипептида.

Перед началом лечения необходимо выяснить наличие сопутствующих заболеваний у пациента с МЛУ/ШЛУ ТБ, назначить консультацию соответствующего специалиста и необходимый комплекс обследования для оценки степени тяжести сопутствующего заболевания и подбора корректирующей терапии. При некоторых сопутствующих заболеваниях, например сахарный диабет, заболевания ЖКТ, почек, печени, психические расстройства, выше риск возникновения

неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных и антибактериальных препаратов. Более подробно лечение МЛУ/ШЛУ ТБ у пациентов с сопутствующими заболеваниями описано в п. 4.6.

Во время химиотерапии по IV и V режимам для предотвращения неблагоприятных побочных реакций проводятся клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг в зависимости от назначенных лекарственных препаратов:

- клинические анализы крови и мочи в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения 1 раз в 3 месяца;
- определение клиренса креатинина ежемесячно;
- определение уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно;
- уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев;
- аудиограмма ежемесячно;
- исследование мочевой кислоты ежемесячно;
- ЭКГ (интервал QT) ежемесячно.

Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и коррекции неблагоприятных побочных реакций химиотерапии при необходимости привлекают консультантов-специалистов (окулиста, психиатра, нарколога, невролога, психолога, эндокринолога и др.).

Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии				
Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинический мониторинг	Лабораторный и инструментальный мониторинг	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
Km, Am	Ототоксичность Нефротоксичность Вестибулотоксичность	Жалобы на снижение слуха на фоне лечения Олигурия, жажда, отеки, сонливость, тошнота Тошнота, рвота, головокружение	Аудиограмма ежемесячно ОАМ ежемесячно, клиренс креатинина ежемесячно, азот мочевины крови, сывороточный креатинин и K ⁺ Mg ⁺⁺ , Ca ⁺⁺ : 2 раза в месяц у пациентов с высоким уровнем риска (пожилые, ЛЖВС, больные сахарным диабетом, ХПН)	
Cm	Нарушения состава электролитов Ототоксичность Нефротоксичность	Жалобы на слабость, усталость, мышечные спазмы, психологическая и поведенческая неуравновешенность. Жалобы на снижение слуха на фоне лечения Олигурия, жажда, отеки, сонливость, тошнота	Определение уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно Аудиограмма ежемесячно ОАМ ежемесячно, клиренс креатинина ежемесячно, азот мочевины крови, сывороточный	Более частый контроль при рвоте и диарее. Объем общих потерь калия и магния может быть намного выше, чем можно судить по их уровню в сыворотке крови.

			креатинин и K ⁺ Mg ⁺⁺ , Са ⁺⁺ : 2 раза в месяц у пациентов с высоким уровнем риска (пожилые, ЛЖВС, больные сахарным диабетом, ХПН)	
Lfx, Mfx	Артралгия Нарушение ритма сердца Дисбактериоз Гепатит Фотосенсибилизация	Жалобы на боли в суставах на фоне лечения Аритмия Жалобы на диарею, запор Жалобы на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд Гиперемия и зуд открытых участков кожи	ЭКГ (интервал QT) ежемесячно Билирубин, АЛТ, АСТ в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения 1 раз в 3 месяца	Пробиотики Гепатопротекторы в терапевтических дозировках. Исключить длительное пребывание на солнце
Z	Артралгия Гепатит Гиперурикемия	Жалобы на боли в суставах на фоне лечения Жалобы на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд	Билирубин, АЛТ, АСТ в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения 1 раз в 3 месяца Мочевая кислота ежемесячно	Гепатопротекторы в терапевтических дозировках
E	Неврит зрительного нерва	Жалобы на резкое значительное снижение зрения, появление пятна перед глазом, болезненность при движении глаза, сужение поля зрения, нарушение цветоощущения.	Консультация окулиста ежемесячно	
Cs	Периферическая нейропатия Психоз Судороги Депрессия	Жалобы на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах Бред, галлюцинации Повторяющиеся движения части тела с потерей сознания или без В течение более 2 недель подавленное настроение, потеря		Интервал между безопасной дозой (20-30 мг/мл) и токсической (более 30 мг/мл) очень не большой; побочные реакции зависят от дозы Доза рассчитывается на вес: <50 кг = 500 мг, до 75 кг = 750 мг, >75 кг = 1000 мг

		интереса, упадок сил, снижение психомоторных реакций, нарушение сна и аппетита, неспособность сосредоточиться		Пиридоксин в максимальной суточной дозе (200-300 мг в день). Глицин и глютаминовая кислота в терапевтических дозировках
PAS	Тошнота и рвота Диарея Гастрит Гепатит Гипотиреоз	Жалобы на тошноту и рвоту на фоне приема препаратов. Жалобы на водянистый стул более 3-4 раз в день. Жалобы на ноющую или острую жгучую боль в эпигастральной области, которая обостряется или исчезает в процессе приема пищи; тошноту; рвоту; отсутствие аппетита; отрыжку; метеоризм; ощущение переполненности в эпигастральной области после еды. Жалобы на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд Жалобы на усталость, слабость, депрессию, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос	билирубин, АЛТ, АСТ в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения 1 раз в 3 месяца Уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев	Гранулированная форма препарата снижает развитие желудочно-кишечных расстройств Сухие соленые продукты уменьшают желудочно-кишечные расстройства Прием ПАСК через 1 час после приема других препаратов Гепатопротекторы в терапевтических дозировках
Pto	Тошнота и рвота Гепатит	Жалобы на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд Жалобы на усталость,	билирубин, АЛТ, АСТ в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения 1 раз в 3 месяца	Противорвотные препараты (метоклопрамида гидрохлорид и др) В первые месяцы химиотерапии прием тиамидов проводить тремя отдельными дозами Гепатопротекторы в терапевтических дозировках.

	Гипотиреоз Гастрит	слабость, депрессию, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос Жалобы на ноющую или острую жгучую боль в эпигастральной области, которая обостряется или исчезает в процессе приема пищи; тошноту; рвоту; отсутствие аппетита; отрыжку; метеоризм; ощущение переполненности в эпигастральной области после еды	уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев	
Bq	Тошнота и рвота Артралгия Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT Гепатит	Жалобы на тошноту и рвоту на фоне приема препаратов. Жалобы на боли в суставах на фоне лечения Аритмия Жалобы на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд	ЭКГ (интервал QT) ежемесячно Билирубин, АЛТ, АСТ в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения 1 раз в 3 месяца	Противорвотные препараты (метоклопрамида гидрохлорид и др) Гепатопротекторы в терапевтических дозировках.
Lzd	Нарушения состава электролитов Миелосупрессия Периферическая нейропатия	Жалобы на слабость, усталость, мышечные спазмы, психологическая и поведенческая неуравновешенность. Анемия, лейкопения, панцитопения, тромбоцитопения Жалобы на чувство	Определение уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно Клинический анализ крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца	Более частый контроль при рвоте и диарее. Объем общих потерь калия и магния может быть намного выше, чем можно судить по их уровню в сыворотке крови.

	Оптическая нейропатия	ожжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах Изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, затуманенность зрения, дефекты полей зрения	Консультация окулиста ежемесячно	
--	--------------------------	---	-------------------------------------	--

4.6 Коррекция неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов

Необходимо помнить, что:

- Некоторые неблагоприятные побочные реакции могут представлять угрозу для жизни пациента, если их своевременно не диагностировать и не купировать.
- Если неблагоприятные побочные реакции не купируются должным образом, существует высокий риск отрыва от лечения и неудачи в лечении.
- Большинство неблагоприятных побочных реакций умеренно выражены и легко управляемы без нанесения ущерба для противотуберкулезной терапии.
- Т.к. пациенты получают химиотерапию в комбинации, иногда сложно определить какой препарат вызвал реакцию.
- Неблагоприятные побочные реакции могут возникать из-за взаимодействия препаратов между собой.
- Во всех случаях неблагоприятных побочных реакций в первую очередь должны быть исключены и устранены другие причины (соматические и инфекционные заболевания), которые могли бы вызвать подобные проявления.

Для коррекции неблагоприятных побочных реакций используется следующий алгоритм:

1. Непосредственное устранение неблагоприятных реакций по стандартным схемам.
2. Уменьшение дозы препарата(ов), который(е) наиболее вероятно стал(и) причиной неблагоприятных реакций.
3. Отмена препарата (в случаях возникновения неблагоприятных побочных реакций, угрожающих жизни пациента, отмена препарата проводится незамедлительно).

Коррекция неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии		
Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Судороги	Cs, H, Fq, Lzd	1. Отмена препарата, вызвавшего судороги. 2. Консультация психиатра. 3. Противосудорожная терапия (фенитоин, вальпроевая кислота) по рекомендации психиатра (возможно в течение всего курса лечения пациента с МЛУ/ШЛУ ТБ) 3. Назначить Пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день).

		4. Возобновить прием препарата или снизить его дозу. 5. Прекратить назначение препарата, если это не повредит лечению.
Периферическая нейропатия	Cs, H, S, Km, Am, Cm, Eto/Pto, Fq, Lzd	1. Назначить пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день). 2. Заменить аминогликозид на капреомицин, если к нему сохранена чувствительность. 3. Начать терапию трициклическими антидепрессантами типа амитриптилина (не назначаются при применении линезолида – опасность серотонинового синдрома), нестероидными противовоспалительными препаратами. 4. Снизить дозу соответствующего препарата. 5. При неустраимых побочных действиях отменить препарат.
Снижение слуха	S, Km, Am, Cm, Clr	1. Провести аудиографию. 2. Назначить бетасерк, мексидол. 3. Назначить капреомицин, если неблагоприятная побочная реакция вызвана амикацином или канамицином при сохранении чувствительности МБТ к нему. 3. Снизить дозу препарата или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю). 4. При неустраимых побочных действиях отменить препарат. 5. Слухопротезирование при снижении слуха.
Психоз	Cs, H, Fq, Eto/Pto,	1. Отменить препарат до устранения симптомов психоза. 2. Назначить консультацию психиатра. 3. Начать лечение психоза по рекомендации психиатра (возможно на протяжении всего курса химиотерапии будет необходим прием психотропных препаратов). 4. Возобновить прием препарата или снизить его дозу. 5. При неустраимых побочных действиях отменить препарат.
Депрессия	Cs, H, Eto/Pto, Fq	1. Консультация психиатра. 2. Назначить антидепрессивную терапию по рекомендации психиатра (прозак, амитриптилин) 3. Исследование уровня ТТГ (при повышении см. гипотиреоз) 4. Групповая или индивидуальная психотерапия 5. Снизить дозу соответствующего препарата. 6. При неустраимых побочных действиях отменить препарат.

Гипотиреоз	PAS, Eto/Pto	1. Исследовать уровень гормонов щитовидной железы. 2. Назначить консультацию эндокринолога. 3. Назначить курс лечения тироксином по рекомендации эндокринолога.
Тошнота и рвота	R, PAS, Eto/Pto, H, E, Z, Bq	1. Определить степень дегидратации, провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса. 2. Назначить препарат другого производителя. Препарат, вызывающий тошноту принимать на ночь вместе с бензодиазепином. 3. Назначить противорвотную терапию (церукал). 4. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.
О. гастрит	Eto/Pto, PAS	1. Назначить препараты парентерально (при наличии в/м и в/в форм) 2. Назначить H₂ – блокаторы, ингибиторы протонной помпы и/или антациды (антациды назначают за четыре часа до или через четыре часа после приема противотуберкулезных препаратов) 3. Снизить дозу соответствующего препарата. 4. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.
Диарея	PAS	1. Контроль уровня электролитов и их восполнение. 2. Введение солевых растворов, 3. Исследование на дисбактериоз, лечение дисбактериоза
Дисбактериоз	Fq	1. Назначить лечение эубиотиками, ферментными препаратами, поливитаминами и другими препаратами по показаниям в зависимости от результатов бактериологического исследования толстого кишечника 2. По окончании курса лечения провести повторное бактериологическое исследование содержимого толстого кишечника
Гепатит	Z, H, R, Eto/Pto, PAS, E, Fq, Bq	1. При повышении уровня трансаминаз в 4 и более раз прекратить химиотерапию до разрешения гепатита. 2. Исключить другие вероятные причины гепатита. 3. Провести дезинтоксикационную и гепатопротекторную терапию. 4. Исключить наиболее гепатотоксичные препараты 5. Возобновить прием остальных противотуберкулезных препаратов под строгим контролем функции печени.
Нефротоксичность	S, Km, Am, Cm	1. Определить клиренс креатинина 2. Решить вопрос о применении капреомицина, если ранее были назначены аминогликозиды. (более нефротоксичны). 3. Назначить препарат 2 или 3 раза в неделю под контролем функции почек 4. Уточнить влияние всех других противотуберкулезных препаратов на клиренс креатинина 5. Скорректировать дозы остальных противотуберкулезных препаратов в соответствии с клиренсом креатинина.
Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	Cm, Km, Am, S	1. Определить уровня калия в сыворотке крови. 2. При снижении уровня калия исследовать также и уровень магния, а при показаниях ещё и кальция. 3. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция
Нарушение функции зрения	E, Lzd	1. Отменить этамбутол, линезолид 2. Назначить консультацию офтальмолога.

		3. При подтверждении диагноза препарат исключить
Артралгия	Z, Fq, Bq	1. Назначить лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. 2. Снизить дозу соответствующего препарата. 3. При неустраняемых побочных действиях отменить препарат.

4.7 Лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ в особых ситуациях

Сахарный диабет. Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Не желателен прием этионамида или протионамида. При необходимости присутствия протионамида в режиме химиотерапии необходим более тщательный контроль уровня глюкозы крови, в т.ч. в 3.00. в связи с усилением гипогликемического эффекта антидиабетических препаратов, особенно в ночное время. Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем – ежемесячно).

Беременность не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза. Лечение начинают после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее второго триместра беременности. Незамедлительное начало лечения возможно только при тяжелом состоянии пациентки. Решение о задержке начала терапии принимается ВК на основании анализа факторов возможного риска и преимуществ и основывается на оценке тяжести процесса. Если принимается решение о проведении химиотерапии, то назначают три или четыре пероральных препарата. После родов режим усиливается назначением инъекционных и других препаратов. При беременности нельзя назначать этионамид, пиразинамид, канамицин, амикацин, капреомицин, препараты фторхинолонового ряда.

Грудное вскармливание. При лечении активного туберкулеза у кормящей матери, ребенка переводят на искусственное вскармливание.

Почечная недостаточность. В зависимости от уровня клиренса креатинина у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом.

Коррекция противотуберкулезной химиотерапии при почечной недостаточности	
Препарат	Рекомендованные дозы и частота для больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе
Пиразинамид	25 – 35 мг/кг/день 3 раза в неделю
Этамбутол	15 – 25 мг/кг/день 3 раза в неделю
Офлоксацин	600 – 800 мг 3 раза в неделю
Левифлоксацин	750 – 1000 мг 3 раза в неделю
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в день
Циклосерин	250 мг 1 раз в день или 500 мг 3 раза в неделю*
Протионамид	250 – 500 мг в день
Этионамид	250 – 500 мг в день
Аминосалициловая кислота**	4 г 2 раза в день
Капреомицин	12 - 15 мг/кг 2 – 3 раза в неделю***
Канамицин	12 - 15 мг/кг 2 – 3 раза в неделю***
Амикацин	12 - 15 мг/кг 2 – 3 раза в неделю***

* - приемлемость дозы 250 мг точно не установлена. Необходим строгий мониторинг признаков нейротоксичности (при возможности контроль уровня в сыворотке и соответствующая коррекция).

** - натриевая соль аминсалициловой кислоты может дать избыточную нагрузку натрием и не рекомендована у больных с почечной недостаточностью.

*** - возможна повышенная ото- и нефротоксичность.

Печеночная недостаточность. Больным с хронической патологией печени не следует назначать пиразинамид. Все остальные гепатотоксичные противотуберкулезные препараты (этионамид, протионамид, аминсалициловая кислота, фторхинолоны) назначаются при строгом мониторинге печеночных ферментов и использовании гепатопротекторов. Развитие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 4 и более раз служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. При постановке первичного диагноза язвенной болезни больного необходимо проводить лечение язвенной болезни и туберкулеза одновременно. Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 часа после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сукральфат, салицилаты висмута.

Судорожные состояния. У больных с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, нельзя применять циклосерин и теризидон. В остальных случаях во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста.

Психические нарушения. Перед началом лечения лекарственно устойчивого туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится консультация психиатра. Вопрос об использовании циклосерина, теризидона, моксифлоксацина у пациента с психическими нарушениями решается совместно с психиатром.

Наркотическая зависимость. Назначение циклосерина пациентам с алкогольной и с наркотической зависимостью решается совместно с наркологом.

Пожилой возраст (60-75 лет). Необходимо снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 и тщательная коррекция сопутствующей патологии.

4.8 Группы препаратов, рекомендованных для патогенетического лечения и терапии сопровождения при химиотерапии туберкулеза

Группы препаратов патогенетического воздействия, рекомендуемые к использованию при химиотерапии туберкулеза в соответствии с показаниями:

- Иммуностимулирующие препараты, разрешенные к использованию при туберкулезе
- Дезинтоксикационные
- Противовоспалительные
- Десенсибилизирующие
- Антиоксидантные
- Антигипоксантамины
- Витаминные препараты

С целью предотвращения и купирования побочных действий, возникающих при химиотерапии туберкулеза, по показаниям применяются следующие группы препаратов:

- Гепатопротекторные
- Витамины группы В
- Препараты калия
- Антигистаминные
- Бронходилататоры
- Противовоспалительные нестероидные
- Кортикостероидные
- Тиреозамещающие гормоны
- Противосудорожные
- Противорвотные
- Пробиотические
- H₂-блокаторы, ингибиторы протонного насоса, антацидные
- Антидепрессанты, седативные, нейролептические, анксиолитические

4.9 Коллапсотерапия

В комплексное лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ и деструктивными процессами в легком (легких) рекомендуется включать коллапсотерапию, как минимум пневмоперитонеум (ПП)	D
--	---

Показания к искусственному пневмотораксу (ИП):

1. Формирование ИП на стороне поражения показано при наличии сформированных каверн без выраженной перикавитарной инфильтрации при инфильтративном, кавернозном и ограниченном диссеминированном туберкулезе легких у больных при непереносимости основных химиопрепаратов (ХП), лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ, сопутствующих заболеваниях, ограничивающих проведение адекватной химиотерапии, кровохарканья.

2. Формирование ИП на стороне наименьшего поражения показано при двустороннем инфильтративном, кавернозном, ограниченном диссеминированном и фиброзно-кавернозном туберкулезе с целью уменьшения остроты и распространенности процесса и подготовки больного к хирургическому лечению на стороне противоположного легкого.

3. Формирование двустороннего пневмоторакса показано при двустороннем инфильтративном, кавернозном, ограниченном диссеминированном туберкулезе у больных при непереносимости основных химиопрепаратов, лекарственной устойчивости МБТ, сопутствующих заболеваниях и др. состояниях, ограничивающих возможности проведения адекватной ХТ.

Противопоказания к ИП:

1. Клинические формы:

- Казеозная пневмония;
- Цирротический туберкулез легких.
- Экссудативный и адгезивный плеврит на стороне наложения ИП;

2. При кавернах:

- размерами более 6 см;
- расположенных в цирротических участках легкого;
- примыкающих к плевре;
- заблокированных кавернах (противопоказание временное).

3. Общие противопоказания:

- активный туберкулез бронха на стороне поражения;

- активной воспалением бронхов любой природы;
 - стеноз бронха 2-3 ст;
 - эмфизема легких;
 - пневмокониоз;
 - дыхательная недостаточность II-III степени;
 - бронхообструктивный синдром;
 - состояние после оперативного вмешательства на стороне каверны;
 - поражение сердечно-сосудистой системы в фазе декомпенсации (ИБС:стенокардия III-IV функционального класса, нарушения сердечного ритма, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь II-III степени);
5. Возраст старше 60 лет.

Показания для ПП:

- деструктивные процессы в нижних долях легких независимо от клинической формы
- деструктивные процессы в верхних долях легких при противопоказаниях или невозможностью проведения ИП
- кровохарканье

Противопоказания к ПП:

1. «Блокированные» каверны
2. Милиарный туберкулез
3. Дыхательная недостаточность II-III степени
4. Воспалительные изменения в брюшной полости, грыжи белой линии, паховые, перерастянутый брюшной пресс.
5. Активный туберкулез органов малого таза
6. ИБС, сердечно-сосудистая недостаточность, атеросклероз сосудов
7. Амилоидоз внутренних органов
8. Ранний послеоперационный период на органах брюшной полости

Показания к применению комбинированной коллапсотерапии (ИПП+ИПТ):

- двусторонний деструктивный туберкулез лёгких с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;
- односторонний деструктивный туберкулез с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;
- рецидивирующее кровохарканье или легочное кровотечение .

Клапанная бронхоблокация

Технология клапанной бронхоблокации (КББ) применяется для лечения тонкостенных каверн и полостей распада без выраженной перифокальной инфильтрации при диссеминированном, кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе и противопоказаниях к хирургическому лечению. КББ противопоказана при воспалительных заболеваниях бронхов, рубцовом стенозе бронхов.

4.10 Пред- и послеоперационное ведение больных МЛУ/ШЛУ ТБ

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ.

Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается ВК с участием хирурга, фтизиатра и анестезиолога, до начала химиотерапии и в период химиотерапии.

Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

- При активном туберкулезе органов дыхания химиотерапия перед проведением плановой операции должна продолжаться не менее двух месяцев (в случае туберкуломы не менее 1 месяца).
- Режим химиотерапии должен оставаться непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода.
- В послеоперационном периоде продолжается или возобновляется интенсивная фаза терапии, длительность которой определяется ВК, но не менее 6 месяцев.
- Длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 12 месяцев вне зависимости от длительности дооперационного периода. Общая длительность химиотерапии пациента, страдающего туберкулезом, определяется режимом химиотерапии.
- Режимы химиотерапии пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ, подвергшихся хирургическому вмешательству, составляют в соответствии с ранее описанным алгоритмом по результатам ТЛЧ молекулярно-генетическим и /или методом посева на жидких/ плотных средах, полученного из операционного материала.

4.11 Организация лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ

Проведение лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом после абациллирования в стационарных условиях не рекомендуется.	С
---	---

1. Решение о назначении пациенту IV и V режима химиотерапии и перевод пациента на фазу продолжения принимается консилиумом экспертов – врачебной комиссией медицинской организации уполномоченной органом исполнительной власти Субъекта Российской Федерации, исполнению функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в субъекте Российской Федерации или НИИ туберкулеза/фтизиопульмонологии.
2. Лечение пациентов, получающих бедаквилин и препараты 3-го ряда, в интенсивной фазе лечения проводится в профильных НИИ или в медицинской организации уполномоченной органом исполнительной власти Субъекта Российской Федерации, исполнению функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в субъекте Российской Федерации только при наличии бактериологической лаборатории, обеспечивающей проведение исследования по определению лекарственной чувствительности возбудителя минимум к H, R, инъекционным препаратам второго ряда (Km, Am, Cm) и Ofx. Данная лаборатория должна иметь сертификат ФСВОК по оценке качества ее работы по разделу «определение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза» с результатами совпадений по H и R не менее 95%. Кроме того, доля пациентов, прервавших лечение и выбывших из Субъекта РФ должна составлять менее 5% для впервые выявленных больных туберкулезом и менее 10 % для случаев повторного лечения по последним данным ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России».
3. Лечение проводится строго контролируемо в течение всего курса химиотерапии.
4. В период лечения обязательно соблюдение принципов инфекционного контроля.
5. Наличие полного набора препаратов на весь курс лечения пациенту с МЛУ/ШЛУ ТБ должно быть гарантировано.

6. Меры, повышающие приверженность больных к лечению, должны быть использованы в течение всего курса лечения (стационар на дому и другие удобные для больного организационные формы лечения, социальная, психологическая, наркологическая помощь).
7. В период лечения необходим строгий мониторинг за возникновением неблагоприятных побочных реакций и своевременная их коррекция
8. Для контроля за проведением химиотерапии больных МЛУ/ ШЛУ ТБ заводится контрольная карта лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии по форме согласно приложениям 2,3.
9. Для оценки эффективности каждого курса химиотерапии используется квартальный когортный анализ с использованием стандартных определений исхода лечения.

Приложение 1. Контрольный лист для назначения режима химиотерапии туберкулёза

Регион _____

Лечебное учреждение и его адрес _____

Регистрационный номер случая туберкулеза _____

Дата заполнения _____

Отметить знаком «√» нужное:

1. Бактериовыделение, подтвержденное любым методом (бактериоскопия, посев на жидкие или плотные среды)

☐ 1.1. Отсутствует

☐ 1.2. Установлено (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

2. Результат определения лекарственной устойчивости возбудителя

☐ 2.1. Отсутствует

3. Лекарственная чувствительность/устойчивость возбудителя определена (любым методом)

☐ 3.1. Чувствительность к изониазиду подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

☐ 3.2. Чувствительность к рифампицину подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

☐ 3.3. Устойчивость к изониазиду подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

☐ 3.4. Устойчивость к рифампицину подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

☐ 3.5. Устойчивость к фторхинолонам подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

☐ 3.6. Устойчивость к канамицину и/или амикацину и/или капреомицину подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

☐ 3.7. Чувствительность к фторхинолонам подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

☐ 3.8. Чувствительность к канамицину и/или амикацину и/или капреомицину подтверждена (вписать дату забора материала, метод и лабораторный №) _____

4. Наличие риска туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

☐ 4.1. Нет

☐ 4.2. Пациент из достоверного контакта с пациентом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (вписать характер контакта и источник данных о контакте) _____

☐ 4.3. Пациент ранее получил два и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза (вписать источник данных) _____

☐ 4.4. Пациент с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения, у которого ранее была выявлена ЛУ (вписать источник данных и спектр установленной лекарственной устойчивости) _____

☐ 4.5 Пациент с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой после приема 90 суточных доз, при сохранении или появлении бактериовыделения после приема 60 суточных доз контролируемого лечения (для пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией вне зависимости от количества принятых доз) по I или III стандартным режимам при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя

5. Назначен режим химиотерапии туберкулёза

- ☐ 5.1 Первый (I) режим химиотерапии (отмечены пункты 1.2, 3.3, 3.2; 1.2, 2.1; 4.1)
- ☐ 5.2 Второй (II) режим химиотерапии (отмечены пункты 1.2, 3.2, 3.3)
- ☐ 5.3 Третий (III) режим химиотерапии (отмечены пункты 1.1, 2.1, 4.1)
- ☐ 5.4 Стандартный Четвертый (IV) режим химиотерапии (отмечены пункты 1.1, 2.1, 4.2 или 4.3 или 4.4 или 4.5; 1.2, 3.4)
- ☐ 5.4 Индивидуализированный Четвертый (IV) режим химиотерапии (отмечены пункты 1.2, 3.3, 3.4, 3.7, 3.8)
- ☐ 5.5 Пятый (V) режим химиотерапии (отмечены пункты 1.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6)

При всех изменениях в выборе режима химиотерапии, не предусмотренных данным Приказом, к данному контрольному листу прилагается подробное обоснование невозможности назначения соответствующего режима химиотерапии с указаниями данных из медицинской документации, лабораторного обследования и результатов объективного исследования пациента. Обоснование заверяется подписями лечащего врача и председателя врачебной комиссии медицинской организации уполномоченной органом исполнительной власти Субъекта Российской Федерации, исполнению функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в субъекте Российской Федерации или федерального профильного НИИ туберкулёза (фтизиопульмонологии).

Подпись лечащего врача _____

Подпись председателя врачебной комиссии
медицинской организации оказывающей
специализированную помощь
пациентам с туберкулезом _____

Приложение 2. Форма контрольной карты лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии

Номер пациента: _____

Наименование организации по месту диспансерного учета: _____

Год регистрации ВК _____ Квартал регистрации ВК _____

Контрольная карта случая лечения туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии

1. Ф.И.О. _____

2. Адрес и телефон (фактическое проживание, район) _____

3. Ф.И.О., адрес и телефон одного из родственников или друзей: _____

6. Дата установления диагноза туберкулез _____

7. Дата регистрации на лечение по IV, V режиму _____

4. Пол: м ☐; ж ☐

8. Дата первого обнаружения устойчивости к рифампицину _____

5.1. Дата рождения: _____ 5.2. Возраст _____

9. Группа диспансерного наблюдения на момент регистрации текущего _____

10. Диагноз:		11. Группа случая лечения туберкулеза по IV, V режимам:	
10.1. ☐ туберкулез легких;		11.1. ☐ впервые выявленный (новый случай);	11.5. ☐ лечение после неэффективного курса химиотерапии по IV, V режиму;
10.2. ☐ туберкулез верхних дыхательных путей, бронхов, плевры, внутригрудных лимфоузлов;		11.2. ☐ рецидив туберкулеза;	11.6. ☐ переведенный для продолжения лечения;
10.3. ☐ внелегочный туберкулез (локализация):		11.3. ☐ лечение после прерывания курса химиотерапии;	11.7. ☐ прочие.
10.4. _____		11.4. ☐ лечение после неэффективного курса химиотерапии по I, II, III режимам, включая перерегистрированных;	
12.1. Наличие патологии, кодируемой B20-B24 ☐ 12.2. Назначена АРТ ☐ нет, ☐ да; 12.3. Назначена профилактическая терапия котримоксазолом ☐ нет, ☐ да;			
13.1. Проходил лечение препаратами 1-го ряда до начала текущего курса лечения: ☐ нет, ☐ да; 13.2. проходил лечение ранее препаратами 2-го ряда: ☐ нет, ☐ да.			
14.1. Курс лечения по IV режиму обоснован результатами тестов на лекарственную чувствительность ☐ ; 14.2. начат как эмпирический курс ☐ .			

15. Эпизоды предыдущего лечения противотуберкулезными препаратами

№	Дата начала лечения	Противотуберкулезные препараты и дозы*																			Дата окончания лечения	Число принятых доз	Число пропущенных доз	Исход (код)**
		H	R	Z	E	S	Km	Am	Cm	Ofx	Lfx	Mfx	Pto	Cs	Pas									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
01																								
02																								
03																								
04																								

*H - изониазид, R - рифампицин, Z - пиразинамид, S - стрептомицин, E - этambutол, Km - канамицин, Am - амикацин, Cm - капреомицин, Ofx - офлоксацин, Lfx - левофлоксацин, Mfx - моксифлоксацин, Pto - протинамид, Cs - циклосерин, PAS - аминсалициловая кислота, Tzd - теризидон

**1 - эффективный курс химиотерапии по I, II, III режиму; 2 - эффективный курс химиотерапии по IV, V режимам с бактериологическим подтверждением; 3 - эффективный курс химиотерапии по IV, V режимам с клинико-рентгенологическим подтверждением; 4 - неэффективный курс химиотерапии по I, II, III режимам; 5 - неэффективный курс химиотерапии по IV, V режимам; 6 - перерегистрирован для лечения по IV, V режиму; 7 - перерыв курса химиотерапии; 8 - другой, включая перевод из другого ведомства.

	16. Исход курса химиотерапии	Дата	4	Перерегистрация пациента для прохождения лечения по V режиму химиотерапии	Дата
1	Эффективный курс химиотерапии с бактериологическим подтверждением		5	Умер от туберкулеза	
2	Эффективный курс химиотерапии с клинико-рентгенологическим подтверждением		6	Умер не от туберкулеза	
3	Неэффективный курс химиотерапии		7	Прервал курс химиотерапии	
			8	Выбыл	

17. Примечания:

--

18. Результаты исследований

Месяц лече- ния	Результаты бактериологического исследования*					Результаты теста на чувствительность к лекарственным препаратам (ТЛЧ)**																		Результаты рентге- нологического обследования***	Примечание
	дата	лаборатор- ный номер	микро- скопия	МГМ	культура	Дата результата	H	R	Z	E	S	Km	Am	Cm	Ofx	Lfx	Mfx								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	17	18	20	21	22	23	24	25	26	27	
До лечения																									
0	/ /					/ /																			
1																									
2																									
3																									
4																									
5																									
6																									
7																									
8																									
9																									
10																									
11																									
12																									
13																									
14																									
15																									
16																									
17																									
18																									
19																									
20																									
21																									
22																									
23																									
24																									

*Бактериологическое исследование мокроты проводится ежемесячно.

** Результат тестов на чувствительность подтверждается 2 образцами.

*** 0-норма; 1- туберкулез легких с полостью (тями) деструкции; 2- туберкулез легких без деструкции или полости закрылись; 3-патологические изменения во внелегочных органах; 4-рассасывание, уплотнение, кальцинация

19. Лечебные мероприятия

20__ год Месяц _____ препарат / дозировка: _____	Принятые препараты																															При- нято доз	Про- пущено доз:
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
Подпись лица, выдавшего ПТП																																	
19.1. Назначено дней лечения _____ 19.2. Пропущено дней лечения _____ 19.3. Вес ____ 19.4. Медицинская организация, отделение _____																																	
19.5. Примечания (патогенетическая терапия, хирургическое вмешательство т.д.): _____																																	

20__ год Месяц _____ препарат / дозировка: _____	Принятые препараты																															При- нято доз	Про- пущено доз:
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
Подпись лица, выдавшего ПТП																																	
19.1. Назначено дней лечения _____ 19.2. Пропущено дней лечения _____ 19.3. Вес ____ 19.4. Медицинская организация, отделение _____																																	
19.5. Примечания (патогенетическая терапия, хирургическое вмешательство т.д.): _____																																	

Для типографии! при изготовлении документа формат А4

Приложение 3. Инструкция по заполнению контрольной карты лечения случая туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии

1. «Контрольная карта случая лечения туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии» (далее – Карта IV,V) заполняется на каждый случай лечения пациента по IV, V режиму химиотерапии.

2. Карта IV,V заполняется при принятии решения врачебной комиссии медицинской организации, уполномоченной органом исполнительной власти Субъекта Российской Федерации, исполнению функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в Субъекте Российской Федерации или федерального НИИ туберкулеза (фтизиопульмонологии) о начале лечения по IV, V режимам химиотерапии. Заполняет Карту IV,V врач, осуществляющий лечение пациента (далее – лечащий врач). Пополняет сведения лечащий врач или медицинский работник, под контролем которого пациент принимает лекарственные средства для лечения туберкулеза.

3. Карта IV,V предназначена для контроля за лечением пациента. Карта IV,V следует за пациентом на всех этапах лечения. По окончании лечения Карта IV,V должна быть передана в медицинскую организацию по месту регистрации пациента, а ее копия храниться в организационно-методическом отделе (кабинете) медицинской организации уполномоченной органом исполнительной власти Субъекта Российской Федерации, исполнению функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в Субъекте Российской Федерации.

4. Указывается номер пациента туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, если в Субъекте имеется регистр больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Ниже указывается год и квартал регистрации случая лечения на врачебной комиссии медицинской организации уполномоченной органом исполнительной власти Субъекта Российской Федерации, исполнению функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в Субъекте Российской Федерации или федерального НИИ туберкулеза (фтизиопульмонологии).

5. При заполнении Карту IV,V указывается:

в пункте 1 – фамилия, имя, отчество пациента, которые вписываются печатными буквами в ячейки сетки;

в пункте 2 – полный адрес и номер телефона по месту фактического проживания пациента;

в пункте 3 – фамилия, имя, отчество, адрес и телефон одного из близких родственников или друзей пациента. Эти сведения необходимы для поиска пациента в случае прерывания курса химиотерапии;

в пункте 4 – пол пациента отмечается знаком «√»;

в пункте 5.1 – число, месяц и год рождения пациента;

в пункте 5.2 – полное число лет пациента на момент начала текущего случая лечения по IV, V режиму химиотерапии;

в пункте 6 указывается дата установления диагноза «туберкулез»;

в пункте 7 – дата регистрации текущего случая лечения по IV, V режиму химиотерапии;

в пункте 8 указывается дата первого обнаружения устойчивости к рифампицину (любым из методов определения лекарственной устойчивости). Отмечается дата получения результата исследования;

в пункте 9 указывается группа диспансерного наблюдения, в которой наблюдается пациент на момент начала текущего случая лечения;

в пункте 10 ставится отметка «√» в одной из граф таблицы:

в подпункте 10.1 отмечается форма туберкулеза «туберкулез легких» во всех случаях туберкулезного поражения легочной ткани.

в подпункте 10.2 отмечаются формы туберкулеза: верхних дыхательных путей, бронхов, плевры и внутригрудных лимфатических узлов без поражения легких;

в подпункте 10.3 отмечаются формы внелегочного туберкулеза без поражения легких, при этом указывается пораженный орган(ы);

в подпункт 10.4 вписывается клиническая форма туберкулеза.

При наличии нескольких локализаций, в том числе, с поражением легочной ткани, случай учитывается как туберкулез легких.

В пункте 11 – отмечаются с помощью знака «√» в нужной ячейке сведения о категории случая лечения туберкулеза.

При этом рекомендуется следующий алгоритм:

Впервые выявленный пациент с туберкулезом (новый случай) (подпункт 11.1) – случай лечения пациента, который ранее не принимал противотуберкулезные препараты в виде основного курса лечения туберкулеза или принимал их менее 1 месяца. При этом необходимо уточнить, что ранее этот пациент не регистрировался как впервые выявленный.

Рецидив туберкулеза (подпункт 11.2) – случай лечения пациента, у которого предыдущий курс химиотерапии был завершен эффективно, а затем был зарегистрирован повторный эпизод туберкулеза.

После неэффективного курса химиотерапии по I, II, III режимам, включая перерегистрированных (подпункт 11.3) – случай лечения пациента, предыдущий курс химиотерапии которого по I, II, III режимам завершился исходом «неэффективный курс химиотерапии» или «перерегистрирован».

После неэффективного курса химиотерапии по IV, V режиму (подпункт 11.4)– случай лечения пациента, предыдущий курс химиотерапии которого по IV, V режиму завершился исходом «неэффективный курс химиотерапии».

После прерывания курса химиотерапии (подпункт 11.5) – случай лечения пациента, у которого предыдущий курс лечения завершился исходом «прервал курс химиотерапии».

Переведенный (для продолжения лечения) (подпункт 11.6) – это случай лечения пациента, прибывшего для долечивания из другой медицинской организации, из другой административной территории или из другого ведомства (другого регистра), где ему был назначен курс химиотерапии.

Прочие (подпункт 11.7) – случаи лечения пациентов, не попадающие ни под одну из предыдущих категорий (результат их последнего курса химиотерапии неизвестен или не подтвержден документально).

В пункте 12.1 знаком «√» указывается наличие сопутствующей патологии, кодируемой по международной классификации болезней 10 пересмотра как B20-B24;

в пункте 12.2 указывается назначение пациенту в ходе курса лечения антиретровирусной терапии;

в пункте 12.3. указывается назначение пациенту профилактической терапии котримоксазолом.

Сведения о проведении пациенту антиретровирусной терапии или превентивного лечения котримоксазолом пополняются в ходе курса лечения.

В пункте 13.1 отмечается «да» если пациент ранее получал противотуберкулезные препараты первого ряда на протяжении более 1 месяца и «нет», если он получал препараты первого ряда менее 1 месяца;

в пункте 13.2 отмечается «да» если пациент ранее получал противотуберкулезные препараты второго ряда на протяжении более 1 месяца и «нет», если он получал препараты первого ряда менее 1 месяца.

В пункте 14.1 с помощью знака «√» делается отметка в том случае, если назначение IV режима химиотерапии было обосновано получением сведений о наличии лекарственной устойчивости как минимум к рифампицину или одновременная устойчивость МБТ к изониазиду, пиразинамиду и этамбутолу;

в пункте 14.2. с помощью знака «√» делается отметка, если начат эмпирический курс по IV режимам химиотерапии без подтверждения его тестами на лекарственную чувствительность на момент начала лечения.

В случае назначения V режима химиотерапии п. 14.1. и 14.2 остаются пустыми.

В пункте 15 в табличном формате отмечаются эпизоды предыдущего лечения противотуберкулезными препаратами. Таблица заполняется по данным медицинской документации об эпизодах предыдущего лечения. В графе 2 фиксируют дату начала лечения, в графах с 3 по 19 отмечают дозировки принятых ранее противотуберкулезных препаратов.

Используемые сокращения: Н – изониазид; R – рифампицин; Rb – рифабутин; Z – пиразинамид; E – этамбутол; S – стрептомицин; Km – канамицин; Am – амикацин; Cm – капреомицин; Cfx – цiproфлоксацин; Ofx – офлоксацин; Mfx – моксифлоксацин; Lfx – левофлоксацин; Lom – ломефлоксацин; Pto – протионамид; Cs – циклосерин; PAS – аминосалициловая кислота, Tzd – теризидон.

В графу 22 вносится дата окончания лечения.

В графе 23 отмечается число принятых в ходе курса лечения доз противотуберкулезных препаратов, а в графе 24 – пропущенных доз.

В графу 25 вносится исход предыдущего лечения согласно следующим кодам:

- 1 – эффективный курс по I, II, III режимам;
- 2 – эффективный курс химиотерапии по IV, V режимам с бактериологическим подтверждением;
- 3 – эффективный курс химиотерапии по IV, V режимам с клинко-рентгенологическим подтверждением;
- 4 – неэффективный курс химиотерапии по I, II, III режимам, подтвержденный любым из методов;
- 5 – неэффективный курс химиотерапии по IV, V режимам;
- 6 – пациент перерегистрирован для лечения по IV, V режимам;
- 7 – прервал курс химиотерапии;
- 8 – другой, включая перевод из другого ведомства.

В пункте 16 регистрируется исход курса химиотерапии. В графе «Дата» проставляется дата установления исхода курса химиотерапии врачебной комиссией медицинской организации, уполномоченной органом исполнительной власти Субъекта Российской Федерации, исполнению функций управления, контроля и мониторинга за всем комплексом противотуберкулезных мероприятий в Субъекте Российской Федерации или федерального НИИ туберкулеза (фтизиопульмонологии). Итоги курсов химиотерапии устанавливаются в соответствии критериями приведенными в пунктах 52-60 «Порядка организации и проведения химиотерапии туберкулеза».

При этом, информация об исходе курса химиотерапии у переведенного пациента запрашивается организацией, в которой было начато лечение. Организация, которая продолжила лечение пациента, обязана предоставить информацию об исходе курса химиотерапии в организацию, в которой было начато лечение. При получении информации об исходе курса химиотерапии у переведенного пациента, организация, в которой было начато лечение пациента, заполняет исход курса химиотерапии.

В пункте 17 делаются примечания – регистрируются важные сведения о пациенте, не предусмотренные другими разделами Карты IV,V. Например:

результаты исследования материала, не являющегося мокротой, но имеющие важное клиническое значение;

сопутствующую патологию, влияющую на ход лечения;

наличие побочных реакций на лекарственные препараты;

при продолжении лечения в другом ведомстве или субъекте Российской Федерации – место, где пациент продолжил лечение;

другая важная информация о пациенте.

В пункте 18 фиксируются результаты бактериологических и рентгенологических исследований пациента в табличном формате.

При этом микроскопия материала проводится ежемесячно, культуральное исследование ежемесячно до получения двух подряд отрицательных результатов культурального исследования материала с разницей не менее 30 дней. После этого кратность исследования составляет один раз в два месяца.

Рентгенологическое исследование проводится не реже 1 раза в 4 месяца.

Молекулярно-генетические методы исследования (далее – МГМ) с целью выявления ДНК возбудителя и определения лекарственной устойчивости МБТ рекомендуется проводить до начала курса химиотерапии, далее МГМ проводятся для определения лекарственной устойчивости возбудителя при наличии показаний.

В графе 1 указаны месяцы лечения пациента, в соответствии с которыми вносятся результаты исследований. При этом, в строке «До лечения» указывается результат обследования на основании которого было принято решение о назначении четвертого пятого режима химиотерапии. В строке «0» указывают результаты исследования материала, взятого перед назначением текущего курса химиотерапии.

в графе 2 – фиксируют дату сбора материала на исследование (цифрами) в формате ДД/ММ/ГГГГ;

в графе 3 – лабораторный регистрационный номер полученного материала (цифрами);

в графе 4 – записывают результаты микроскопии мокроты в соответствии с градацией результатов: «–», «1+», «2+» или «3+» или точное число обнаруженных кислотоустойчивых микобактерий туберкулеза в полях зрения;

В графе 5 записывают результаты исследования, проведенного с использованием МГМ. Если с использованием МГМ было обнаружено не только выделение ДНК МБТ, но и выделены локусы, ответственные за формирование лекарственной устойчивости возбудителя к лекарственным препаратам, в графе указываются препараты, к которым была выявлена устойчивость. При выявлении ДНК МБТ без локуса лекарственной устойчивости, указывается знак «+», при отсутствии ДНК МБТ в мокроте – запись «ОТР».

В графе 6 записывают результаты культурального исследования (посева) материала. Если на конкретном этапе лечения производится несколько посевов, записывается только один результат с наибольшей массивностью бактериовыделения в соответствии с нижеприведенным алгоритмом:

а) при отсутствии колоний – фиксируется отрицательный результат и ставится запись «ОТР»;

б) при наличии до 20 колоний во всех пробирках – ставится запись «1+»;

в) если колоний от 21 до 100 – ставится запись «2+»;

г) если колоний больше 100 – ставится запись «3+».

В случае регистрации положительного результата посева на жидких питательных средах – ставится запись «+»;

в графе 7 отмечают дату получения результата исследования на чувствительность к лекарственным препаратам;

в графах 8-25 указываются результаты теста на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза по результатам культуральной и молекулярно-генетической диагностики. Выявленную устойчивость к противотуберкулезному препарату обозначают знаком «+», сохраненную чувствительность обозначают знаком «-», если тестирование к препарату не проводилось, оставляют клетку пустой.

В графе 26 фиксируют данные рентгенологического исследования с помощью цифрового кода согласно следующим кодам:

- 0 – норма;
- 1 – туберкулез легких с наличием деструкции легочной ткани;
- 2 – туберкулез легких без деструкции легочной ткани;
- 3 – патологические изменения во внелегочных органах и тканях;
- 4 – рассасывание, уплотнение, кальцинация и пр.

В примечание (графа 27) вписывают сведения о дополнительных исследованиях, указывающих на развитие побочных эффектов, и другие важные особенности.

В пункте 19 «Лечебные мероприятия» – указываются текущие год и месяц лечения, а далее в табличном формате следующее:

в графу 1 вписывают назначенные им препараты с обозначением суточных доз;

в календарную сетку ежедневно медицинский работник, выдающий пациенту противотуберкулезные препараты, отмечает суточную дозу каждого препарата, принятых пациентом.

Если пациент принял полную суточную дозу препарата, то ставится знак «+», если пропустил прием части суточной дозы, то фиксируют принятую дозировку. Например, пациенту был назначен офлоксацин в суточной дозе 800 мг (0,8 г) в два приема утром и вечером. Пациент принял утреннюю дозу (0,4 г), но от приема вечерней дозы отказался или она была отменена. В соответствующей ячейке медицинский работник, под надзором которого осуществляется прием препарата, вписывает дозу «0,4». В случае пропуска приема суточной дозы ячейку не заполняют. Если пациент принял суточную дозу без контроля медицинского работника, то ставится знак «-».

После внесения данных по всем принятым препаратам медицинский работник ставит свою подпись в соответствующей строке. Справа от граф для принятых препаратов суммируют число полностью принятых или пропущенных доз каждого из назначенных лекарств. Суточная доза считается не принятой, если пациент получил только ее часть.

Внизу таблицы фиксируют: общее число назначенных дней лечения (п. 19.1), число пропущенных дней лечения – дни в которые были приняты суточные дозы менее четырех противотуберкулезных препаратов (п. 19.2), вес пациента на начало отчетного месяца (п. 19.3), а также название отделения и организации, где лечился пациент (п. 19.4). Под таблицей в разделе 19.5 («примечания») отражаются другие мероприятия: патогенетическая терапия, хирургическое вмешательство, методы коллапсотерапии; проведенные ВК, возникшие побочные и аллергические реакции, причины отмены препаратов и эпизодов прерывания лечения и т.д.). По мере необходимости дополнительные листы с таблицами 19 – 19.5 подшиваются в Карту IV,V.