

Российское общество фтизиатров

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

Издание первое

2013

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.²

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.

Багиров Мамед Адилович, д.м.н.

Комиссарова Оксана Геннадьевна, профессор, д.м.н.

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

Ловачева Ольга Викторовна, профессор, д.м.н.

Перфильев Андрей Владимирович, д.м.н.

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

Иванов Александр Константинович, профессор, д.м.н.

Павлова Мария Васильевна, д.м.н.

Шульгина Марина Владимировна, профессор, д.б.н.

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

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

Казенный Борис Яковлевич, к.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	9
4.1 Противотуберкулезные и антибактериальные препараты для лечения МЛУ/ШЛУ ТБ 9	
4.2 Режимы химиотерапии	13
4.3 Особенности формирования режима химиотерапии при использовании молекулярно-генетических методов лекарственной устойчивости возбудителя.....	17
4.4 Мониторинг эффективности химиотерапии	20
4.5 Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов и терапия сопровождения	20
4.6 Коррекция неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов	25
4.7 Лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ в особых ситуациях	28
4.8 Коллапсотерапия	29
4.9 Пред- и послеоперационное ведение больных МЛУ/ШЛУ ТБ	31
4.10 Организация лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ.....	31

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
А	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
В	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 ⁺
С	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 ⁺⁺
Д	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 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. Лекарственная устойчивость 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 резистентности 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 достигаются через 12 недель после сдачи мокроты 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 для культурального исследования (ВАСТЕС) сократило время на диагностику первичной лекарственной устойчивости до 2-3-х недель. Использование молекулярногенетических методов (МГМ) сократило время ожидания результата до нескольких часов.

Методы определения лекарственной чувствительности возбудителя:		
1. Фенотипические методы	Культивирование МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов	1) . На плотных средах методом абсолютных концентраций 2) На плотных средах методом абсолютных концентраций с применением нитратредуктазного теста 3) На жидких средах - ВАСТЕС MGIT 960 методом пропорций
2. Генотипические методы	Выявление специфических мутаций, связанных резистентностью определенным препаратам	1) Определение лекарственной чувствительности МБТ к препаратам основного ряда (биочиповая, стриповая, картриджная технологии, ПЦР в режиме реального времени). 2) Определение лекарственной чувствительности МБТ к препаратам второго ряда (биочиповая, стриповая технологии).

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 трехкратное микробиологическое исследование, включающее микроскопическое исследование мазка и посев диагностического материала (мокроты, индуцированной мокроты, БАС и др.) на плотные и жидкие питательные среды. Посев и приготовление мазка выполняют параллельно из осадка одного образца диагностического материала.

С	Посев мокроты на жидкие среды настоятельно рекомендуется
С	Перед началом лечения назначить 2-кратное исследование мокроты или другого патологического материала на лекарственную чувствительность МБТ на жидких и/или твердых средах

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 лекарственной чувствительности.

С

Перед началом лечения назначить молекулярно-генетические методы диагностики лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину

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

В случае получения положительного результата на ДНК МБТ, выделенный образец ДНК направляется для ускоренного тестирования ЛУ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) первого ряда одним из МГМ, а в случае наличия устойчивости к рифампицину и изониазиду - используются тест-системы для определения лекарственной чувствительности к препаратам второго ряда.

Для быстрой диагностики МЛУ-туберкулеза рекомендуется использовать тест, выполняемый непосредственно из нативной мокроты и позволяющий определить устойчивость МБТ как минимум к рифампицину.

Лаборатории, не приспособленные для постановки лекарственной чувствительности к ПТП второго ряда, должны, дождавшись роста культур из клинических образцов с МЛУ МБТ, передать культуры в лаборатории более высокого уровня.

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

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 с противотуберкулезной активностью, 3-го ряда.

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, капреомидин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминокислота.

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 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. Этионамид (протионамид) является наиболее широко доступным из препаратов этой группы, однако в связи с длительным и непрерывным его использованием в лечении больных с лекарственно устойчивым туберкулезом, а также в связи с их перекрестной устойчивостью к изониазиду, лекарственная устойчивость к тиоамидам является самой высокой среди бактериостатических пероральных препаратов резерва.

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. Парааминосалициловая 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.

Препараты 3-го ряда с противотуберкулезной активностью: линезолид, амоксициллина клавуланат, 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 перспективный в лечении туберкулеза из всех препаратов

3-го ряда. 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, амоксициллина клавуланат, кларитромицин). В связи с наибольшей активностью карбапенемов в присутствии клавулановой кислоты, при их включении в режим химиотерапии должен быть назначен амоксициллина клавуланат.

Препараты с противотуберкулезной активностью 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)		
	<i>33-50 кг</i>	<i>51-70 кг</i>	<i>более 70 кг (также максимальная доза)</i>
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
Левифлоксацин	500-750 мг	750мг	1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг
Офлоксацин	800 мг	800 мг	800-1000 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
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	500 мг каждые 6 часов	500-1000 мг каждые 6 часов	1000 мг каждые 6 часов
Меропенем	1500 мг каждые 8 часов	2000 мг каждые 8 часов	2000 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. 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 противотуберкулезных препарата второго ряда и пиразинамид.
2. Если эффективность противотуберкулезного препарата второго ряда у пациента сомнительна, то его нельзя считать одним из четырех наиболее эффективных.
3. Препарат может считаться наиболее эффективным, 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 ТЛЧ),
4. В лечении пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя должны использоваться последние генерации фторхинолонов.
4. Наиболее эффективный режим для пациента с МЛУ ТБ включает 5 препаратов с включением аминогликозида или полипептида, левофлоксацина или моксифлоксацина, пиразинамида.
5. Наиболее эффективный режим для пациента с ШЛУ ТБ включает 6 препаратов с включением моксифлоксацина, пиразинамида, линезолида .
6. Пациенты должны принимать все препараты (всю суточную дозу), включенные в режим химиотерапии, под непосредственным контролем медицинского персонала в течение всего курса лечения.
7. 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/m] [E] [Mfx]	12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
V	8Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp C1r Mp]	12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp C1r Mp]

Сокращения: Z - пиразинамид, E - этамбутол, Km - канамицин, Am - амикацин, Pto - протионамид, Eto - этионамид, Cm - капреомицин, Fq -фторхинолон Lfx - левофлоксацин, Mfx - моксифлоксацин, Cs - циклосерин, Trd - теризидон, PAS - аминосалициловая кислота, Lzd- линезолид, Amx - амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp - имипенем с циластатином, C1r - кларитромицин, Mp - меропенем

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.

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, а также сохранении или появлении бактериовыделения после приема 90 суточных доз контролируемого лечения по I или III стандартным режимам и без данных ТЛЧ в случае выполнения следующих условий:
 - принято не менее 90 доз,
 - 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.

До начала лечения ТЛЧ как минимум на устойчивость к рифампицину должны проводиться ускоренными молекулярно-генетическим методами диагностики.

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, пиразинамид, циклосерин или теризидон, аминосалициловая кислота, протионамид или этионамид.

В фазе продолжения лечение продолжается с отменой капреомицина минимум 4-мя препаратами: левофлоксацин, пиразинамид, 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 1-го (изониазид, рифампицин, этамбутол) и 2-го (канамицин/амикацин, офлоксацин, протионамид) ряда.

IV режим химиотерапии должен состоять как минимум из 5 наиболее эффективных препаратов	C
--	---

IV режим химиотерапии обязательно должен включать аминогликозид или полипептид, левофлоксацин или моксифлоксацин, пиразинамид	C
---	---

В интенсивной фазе индивидуализированный IV режим подбирается согласно алгоритму:

- аминогликозид или полипептид;
- фторхинолон - левофлоксацин или моксифлоксацин;
- пероральные противотуберкулезные препараты 1-го, основного ряда, с сохраненной лекарственной чувствительностью;
- бактериостатические противотуберкулезные препараты 2-го, резервного ряда.

В исключительных случаях, когда не представляется возможным разработать режим химиотерапии с препаратами из групп 1-4, в режим химиотерапии могут включаться препараты 3-го ряда (группа5).

Алгоритм составления индивидуализированного IV и V режимов химиотерапии по результатам ТЛЧ		
Группа №1 - Аминогликозиды и полипептид	Канамицин, амикацин, капреомицин	Назначить один из препаратов. Капреомицин назначить при устойчивости к канамицину или амикацину, а также при отсутствии данных ТЛЧ к канамицину или амикацину.
Группа № 2 - Фторхинолоны	Левифлоксацин, моксифлоксацин	Назначить один из фторхинолонов в максимальной дозировке. Предпочтение должно быть отдано левифлоксацину. Моксифлоксацин назначить при ЛУ МБТ к офлоксацину или левифлоксацину.
Группа № 3 - Препараты первого (основного)ряда	Этамбутол, пиразинамид	Этамбутол назначить при сохранении к нему чувствительности МБТ. Пиразинамид назначить на протяжении всего курса лечения.
Группа №4 Бактериостатические препараты второго (резервного)ряда	Аминосалициловая кислота, циклосерин или теризидон, этионамид или протионамид	Предпочтение должно быть отдано циклосерину или теризидону и аминосалициловой кислоте. Этионамид/или протионамид необходимо применять с учетом переносимости и лекарственной устойчивости МБТ.

<p>Группа № 5 - Препараты третьего ряда с противотуберкулезной активностью* Линезолид, амоксциллина клавуланат, klarитромицин,</p>	<p>карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем) Назначают в исключительных случаях по жизненным показаниям при невозможности составить режим из 5-</p>	<p>ти препаратов групп 1-4. Наибольшую эффективность в отношении МБТ проявляет линезолид. Предпочтение должно быть отдано антибиотику класса оксазолидинонов (линезолиду). Карбапенемы назначают только в сочетании с клавулановой кислотой (амоксциллина клавуланат).</p>
--	--	--

По результатам ТЛЧ молекулярно-генетическими методами или методами посева, опираясь на данные о чувствительности МБТ к препаратам первого ряда, канамицину, офлоксацину, проводится коррекция:

- замена капреомицина на аминогликозид при сохранении чувствительности МБТ к канамицину/амикацину;
- замена левофлоксацина на моксифлоксацин при выявлении устойчивости к офлоксацину или левофлоксацину;
- этамбутол вводят в схему и применяют на протяжении всего курса лечения при сохранении к нему чувствительности;
- пипразинамид применяют на протяжении всего курса лечения;
- циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота включаются в режим химиотерапии в независимости от данных ТЛЧ

В фазе продолжения по IV режиму назначается 4 препарата с обязательным включением левофлоксацина и пипразинамида.

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. При малых формах туберкулеза и отсутствии бактериовыделения методами микроскопии и посева длительность интенсивной фазы может быть уменьшена до 6 месяцев. 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, динамика на фоне лечения положительная).

Методом GeneXpert установлена лекарственная устойчивость к R.

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

Через 1 месяц лечения получен результат исследования лекарственной устойчивости МБТ по методу ВАСТЕС: 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 ТЛЧ культуральным методом.

Режим лечения пациента ШЛУ ТБ в интенсивной фазе назначается в соответствии с ранее описанным алгоритмом.

V режим химиотерапии должен состоять как минимум из шести наиболее эффективных препаратов	D
V режим химиотерапии обязательно должен включать моксифлоксацин, пипразинамид и линезолид	D

В интенсивной фазе V режим состоит минимум из 6-ти препаратов: капреомицина, моксифлоксацина, пипразинамида, аминосалициловой кислоты, циклосерина, линезолида. При устойчивости МБТ к капреомицину, но чувствительности к одному из аминогликозидов, капреомицин может быть заменен этим препаратом. При сохранении чувствительности МБТ к этамбутолу и протионамиду они могут быть включены в режим лечения. При непереносимости моксифлоксацина он может быть заменен на левофлоксацин в дозе 1,0. В V режим химиотерапии рекомендуется добавлять два препарата 3-го ряда с предпочтительным включением линезолида.

В фазу продолжения применяют минимум 5 противотуберкулезных препаратов с обязательным включением моксифлоксацина, пипразинамида, линезолида, например: моксифлоксацин, пипразинамид, аминосалициловая кислота, циклосерин/или теризидон, линезолид.

Длительность интенсивной фазы при ШЛУ ТБ - 8 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или твердых 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 Lfx 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 Cs PAS.

Больному назначен V режим химиотерапии: Cm Mfx Z Trd PAS Lzd Amx 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 лекарственной устойчивости возбудителя

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

1. Первоначально на основании данных индивидуального ТЛЧ, полученного с использованием молекулярно-генетических методов.

2. В последующем на основании результата ЛЧ на жидких или плотных питательных средах к препаратам основного и резервного ряда. При расхождении данных ТЛЧ для принятия клинических решений учитывается обнаружение лекарственной устойчивости микобактерий к изониазиду и/или рифампицину любым сертифицированным методом исследования.

Резистентность МБТ к рифампицину является маркером МЛУ ТБ

D

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

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

При несовпадении данных Gene X-pert и культурального метода (по Gene X-pert определяется устойчивость к рифампицину, а культуральным методом чувствительность к нему) необходимо :

- повторить исследование Gene X-pert дважды и повторить культуральное исследование на жидких /плотных средах,
- если дважды при повторном исследовании Gene X-pert определена чувствительность к рифампицину, назначается 1 режим химиотерапии с коррекцией режима по результатам культурального метода
- если результаты двух исследований Gene X-pert различны (в одном определена устойчивость к рифампицину, а в другом чувствительность к нему) назначается 4 режим химиотерапии.

Режимы химиотерапии, основанные на результатах определения чувствительности МБТ молекулярно-генетическими методами							
Результат ТЛЧ МГМ					Режим химиотерапии до 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	Л 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
ЛУ	Л У	ЛЧ	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
ЛУ	ЛУ	ЛУ	Не определена	Не определена	5	Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Amx / Imp /Clr / H	81Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Amx / Imp /Clr / H/ 12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Amx / Imp /Clr
ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛЧ	ЛЧ	4	Cm Lfx E Z Cs/Trd PAS	8*Cm Lfx E Z Cs/Trd PAS / 12-18 Lfx E Z Cs/Trd PAS
ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛЧ	4	Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS	8*Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS/ 12-18 Mfx E Z Cs/Trd PAS
ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛУ	ЛЧ	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
ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛУ	5	Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS Lzd	8** Cm Mfx E Z Cs/Trd PAS Lzd/ 12-18 Mfx E Z Cs/Trd PAS Lzd
ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛЧ	4	Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd	8* Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd/ 12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd
ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛУ	ЛУ	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
ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛУ	5	Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Amx / Imp /Clr / H	8**Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Amx / Imp /Clr / H/ 12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd Amx / Imp /Clr
ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛЧ	ЛУ	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
ЛУ	ЛУ	ЛУ	ЛЧ	ЛЧ	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.

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 микроскопические и культуральные 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 жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала проводят по исходу 2-го и 4-го месяцев, 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;
- при химиотерапии по V режиму исследование диагностического материала микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала проводят по исходу 2-го, 4-го и 6-го месяцев, 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;
- 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 ТЛЧ (ТЛЧ проводят только к тем противотуберкулезным препаратам, к которым прежде МБТ была чувствительна).
- рентгенография органов грудной клетки в интенсивной фазе лечения 1 раз в 2 месяца, в фазе продолжения каждые 3 месяца.

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, нейропсихические 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;
- 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 (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
Км, Ам	Ототоксичность Нефротоксичность	Жалобы на снижение слуха на фоне лечения Олигурия, жажда, отеки, сонливость, тошнота	Аудиограмма ежемесячно ОАМ ежемесячно, клиренс креатинина ежемесячно, азот мочевины крови, сывороточный креатинин и К ⁺ Mg ⁺⁺ , Са ⁺⁺ : 2 раза в месяц у пациентов с высоким уровнем риска	

	Вестибулотоксичность	Тошнота, рвота, головокружение	ЛЖВ^ сахарным диабетом,	
Сп	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 креатинин и К ⁺ Mg ⁺⁺ , Са ⁺⁺ : 2 раза в месяц у пациентов с высоким уровнем риска (пожилые, ЛЖВ^ больные сахарным диабетом ХПН)	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.
Lfx, Mfx	Артралгия Нарушение ритма сердца Дисбактериоз Г епатит 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 Г 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		

		глазом, болезненность при движении глаза, сужение поля зрения, нарушение		
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 интереса, упадок сил, снижение психомоторных реакций, нарушение сна и аппетита, неспособность сосредоточиться		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 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; <u>рвоту</u> ; 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,	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	Гранулированная форма препарата снижает развитие желудочно-кишечных расстройств С ^{^^} соленые продукты уменьшают желудочно-кишечные расстройства Прием ПАЖ через 1 час после приема других препаратов Гепатопротекторы в терапевтических дозировках

		кожи, ломкость и выпадение волос	месяцев	
Pto	Тошнота и рвота Гепатит Гипотиреоз Гастрит	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 Жалобы на ноющую или острую жгучую боль в эпигастральной области, которая обостряется или исчезает в процессе приема пищи; тошноту; <u>рвоту</u> ; отсутствие аппетита; отрыжку; метеоризм; ощущение переполненности в эпигастральной области после еды	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	Противорвотные препараты (метоклопрамида гидрохлорид и др) В первые месяцы химиотерапии прием тиамидов проводить тремя отдельными дозами Гепатопротекторы в терапевтических дозировках.
Lzd	Нарушения состава электролитов Изменение формулы крови	Жалобы на слабость, усталость, мышечные спазмы, психологическая и поведенческая неуравновешенность.	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.

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	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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, нестероидными противовоспалительными препаратами. 4. ^изить дозу соответствующего препарата. 5. При неустрашимых побочных действиях отменить препарат.
^ижеине слуха	S, Km, Am, Cm, Clr.	<ol style="list-style-type: none"> 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. ^изить дозу препарата или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю). 4. При неустрашимых побочных действиях отменить препарат. 5. ^изить дозу соответствующего препарата.
Психоз	Cs, H, Fq, Eto/Pto,	<ol style="list-style-type: none"> 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 неустрашимых побочных действиях отменить препарат.
Депрессия	Cs, H, Eto/Pto, Fq	<ol style="list-style-type: none"> 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. ^изить дозу соответствующего препарата.

Гипотиреоз	PAS, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> 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.	<ol style="list-style-type: none"> 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 неустрашимых побочных действиях отменить препарат
О. гастрит	Eto/Pto, PAS	<ol style="list-style-type: none"> 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. ^изить дозу соответствующего препарата. 4. При неустрашимых побочных действиях отменить препарат.
Диарея	PAS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Контроль уровня электролитов и их восполнение. 2. Введение солевых растворов, 3. Исследование на дисбактериоз, лечение дисбактериоза
Дисбактериоз	Fq	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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. корректировать дозы остальных противотуберкулезных препаратов в соответствии с клиренсом креатинина.
Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	Cm, Km, Am, S	<ol style="list-style-type: none"> 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
Неврит зрительного нерва	E	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отменить этамбутол. 2. Назначить консультацию офтальмолога.

		3. При подтверждении диагноза препарат исключить
Артралгия	Z, Fq	1. Назначить лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. 2. ^изить дозу соответствующего препарата. 3. При неустрашимых 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 противотубе	жулезной 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 аминосалициловой 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, аминосалициловая 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 Коллапсотерапия

В комплексное лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ и деструктивными 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, кровохарканьи.
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 воспалении 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 ИП:

- 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 ИП:

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. ИБ[^] 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 туберкулёз лёгких с кавернами в верхней и нижней и/или средней долях;
- односторонний деструктивный туберкулёз 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.

4.9 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, составляются в соответствии с ранее описанным алгоритмом по результатам ТЛЧ молекулярно-генетическим и /или методом посева на жидких/ плотных средах, полученного из операционного материала.

4.10 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.
2. Лечение проводится строго контролируемо в течение всего курса химиотерапии .
3. В период лечения обязательно соблюдение принципов инфекционного контроля.

4. Наличие полного набора препаратов на весь курс лечения пациенту с МЛУ/ШЛУ ТБ должно быть гарантировано.
5. 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).
6. В период лечения необходим строгий мониторинг за возникновением неблагоприятных побочных реакций и своевременная их коррекция
7. Для оценки эффективности каждого курса химиотерапии используется квартальный когортный анализ с использованием стандартных определений исхода лечения.