



Режим VRaL

Литвиненко Наталья,

д.м.н., зав дослідницьким центром ЛУ ТБ

главный исследователь ОИ VRaL Украина

*Директор Национального тренингового центра профессионального роста
медработников (National TB Hub)*

ГО «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМНУ»

Лечение в условиях рутинной практики :

- **КРЛ** («Бангладешский» режим с бедаквилином вместо инъекционного АМБП на 9 мес): для больных с МЛУ / Риф-ТВ без предварительного использования АМБП 2 ряда и Vdq ранее, без резистентности к фторхинолонам и без распространенного или тяжелого внелегочного туберкулеза
- **ИРЛ** (пошаговый алгоритм назначения АМБП на 16-20 мес): для больных МЛУ / Риф-ТВ с резистентностью к фторхинолонам (пре-ШЛУ-ТВ), генерализованной формой заболевания туберкулезом, тяжелыми формами внелегочного туберкулеза (костей и ЦНС) или которые леченные ранее Lzd, Vdq

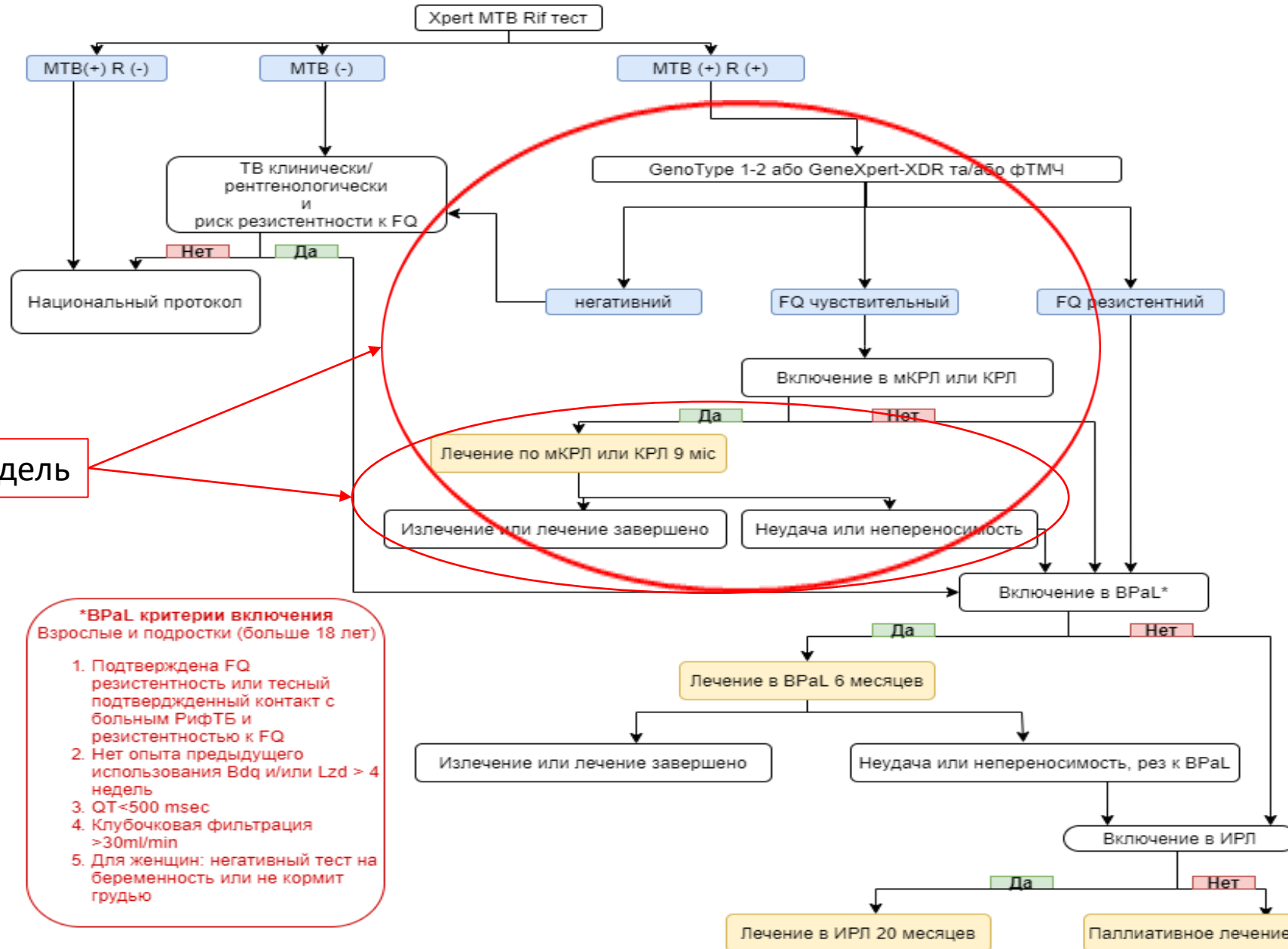


Лечение в условиях ОИ:

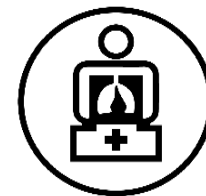
- **мКРЛ** (5 АМБП групп А и В на 9 мес): для больных с МЛУ / Риф-ТВ без предварительного использования АМБП, входящих в состав мКРЛ, без резистентности к фторхинолонам и без милиарного или внелегочного туберкулеза костей и ЦНС
- **ВРаL** (Vdq + Lzd + Pa на 6 мес): для Риф / МЛУ-ТВ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (теперь пре-ШЛУ-ТВ) или неудачей (непереносимостью) предыдущих курсов лечения с АМБП 2-го ряда (без предварительного использования Vdq, Lzd, DIm)



Сортировка пациентов для выбора режима лечения



Не больше 4-х недель

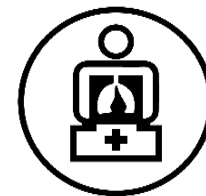


Pretomanid

Претоманид - третий новый противотуберкулезный препарат, одобренный для использования FDA США, после рифапентина и бедаквилаина

- Претоманид - это первый противотуберкулезный препарат, который разработан и зарегистрирован неприбыльной организацией
- Утвержден как часть стандартного режима
- Первый стандартный режим после HRZE

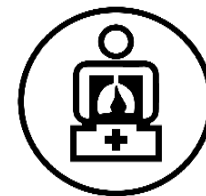




Pretomanid

- Претоманид - это пероральный нитроимидазооксазиновый противотуберкулезный препарат.
- Фармакокинетика C_{max} претоманида пропорциональна дозе в диапазоне доз от 50 мг до 200 мг.
- Стабильные концентрации претоманида в плазме крови достигаются через 4-6 дней после повторной дозы 200 мг, а коэффициент накопления равен примерно 2.
- Эффект приема пищи: прием претоманида с высококалорийной жирной пищей повышает C_{max} на 76%, а AUC_{inf} на 88% по сравнению с приемом натощак.





Pretomanid

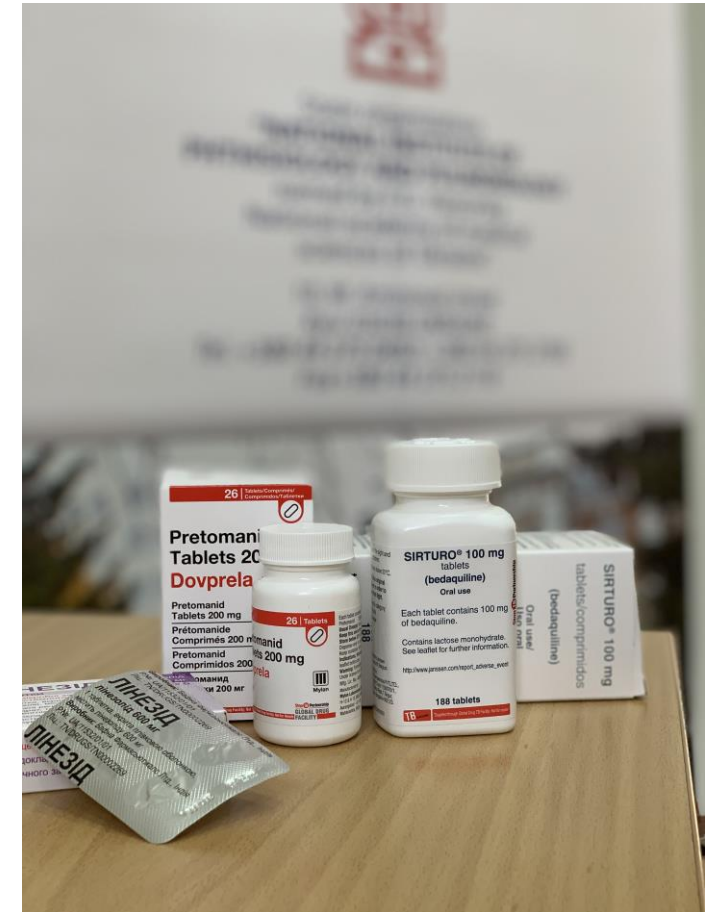
- Механизм действия очень сложный
- Имеет стерилизующую действие, проявляется 2-мя процессами:
 - **убивает активные МБТ** на стадии репликации (ингибирует биосинтез миколовой кислоты, тем самым разрушает клеточную стенку МБТ);
 - **убивает не активные МБТ**, в которых репликация не происходит (гипоксическое действие - выступает респираторным ядом за счет высвобождения реактивных форм азота)





Преимущества режима VPaL :

- 1. Недолго:** *6 месячный режим, немного отрывов лечения*
- 2. Прием внутрь всего 5! таблеток в день:** *3 вида таблеток*
- 3. Высокая эффективность:** *излечение – больше чем у 90%*
- 4. Дешевизна:** *Цена схемы – 364 долл США*
- 5. Управляемая переносимость:** *СНЯ – 17% по данным исследования*



Режим АМБТ Nix TB



Followed throughout 30 months



Extensively
Drug-Resistant
+
Treatment-Intolerant
or Non-Responsive
Multidrug-Resistant
TB Participants

Pretomanid 200 mg qd	6-9 months of TREATMENT**	
Bedaquiline 200 mg tiw after 2 week load		
Linezolid 1200 mg qd*		

Sites

Sizwe Hospital, Johannesburg, South Africa
Brooklyn Chest Hospital, Cape Town, South Africa
King Dinuzulu Hospital, Durban, South Africa

*Amended from 600 mg bid strategy

**If sputum culture is positive at 4 months, patients received an additional 3 months of treatment



Эффективность ВРaL (Nix trial)

Outcome		Total	XDR-TB	TI/NR MDR-TB
		Total assessable	107	71
Success	Success (culture negative status at 6 months post-treatment)	95 (89%)	63 (89%)	32 (89%)
Failure	Death	7	6	1
	Relapse post-treatment	2	1*	1
	Withdrawal, loss to follow-up, or contaminated cultures	3	1	2
	Total Failure	12 (11%)	8 (11%)	4 (11%)

TI/NR MDR-TB = treatment-intolerant or non-responsive multidrug-resistant tuberculosis

XDR-TB = extensively drug-resistant tuberculosis

*The patient died at Day 486



НЯ ВРaL

Adverse Events	BPaL Regimen N=109 n (%)
Any AE	109 (100)
SAE	19 (17)
AEs by severity	
Grade 1	8 (7)
Grade 2	43 (39)
Grade 3	41 (38)
Grade 4	17 (16)



НЯ ВPaL

Adverse Events	BPaL Regimen	
	N=109	n (%)
Периферическая сенсорная нейропатия	75	(69)
Анемия	40	(37)
Тошнота	40	(37)
Рвота	37	(34)
Головная боль	28	(26)
Дерматит угревой	26	(24)
Диспепсия	26	(24)
Снижение аппетита	24	(22)
Плевральная боль	20	(18)
Инфекция верхних дыхательных путей	20	(18)
Повышение гамма-глутамилтрансферазы	18	(17)
Сыпь	17	(16)



ТВ PRACTESAL: режимы АМБТ

- Экспериментальные группы: (24 недели лечения, включая 8 недель госпитализации, следующее наблюдение 108 недель)



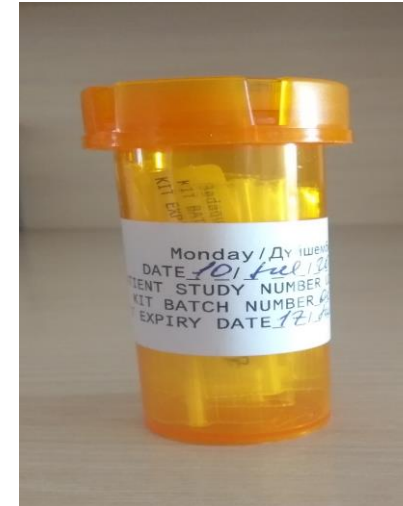
- Bdq , Pa и Lzd +
- Mfx – 400 мг раз на день



- Bdq , Pa и Lzd +
- Cfz - 50 мг (менше 33 кг), 100 мг (більше 33 кг)



- Bdq – 400 мг раз в день 2 нед, потом 200 мг 3 р/н 22 нед
- Pa – 200 мг раз в день
- Lzd – 600 мг в день 16 нед, потом 300 мг в день 8 нед

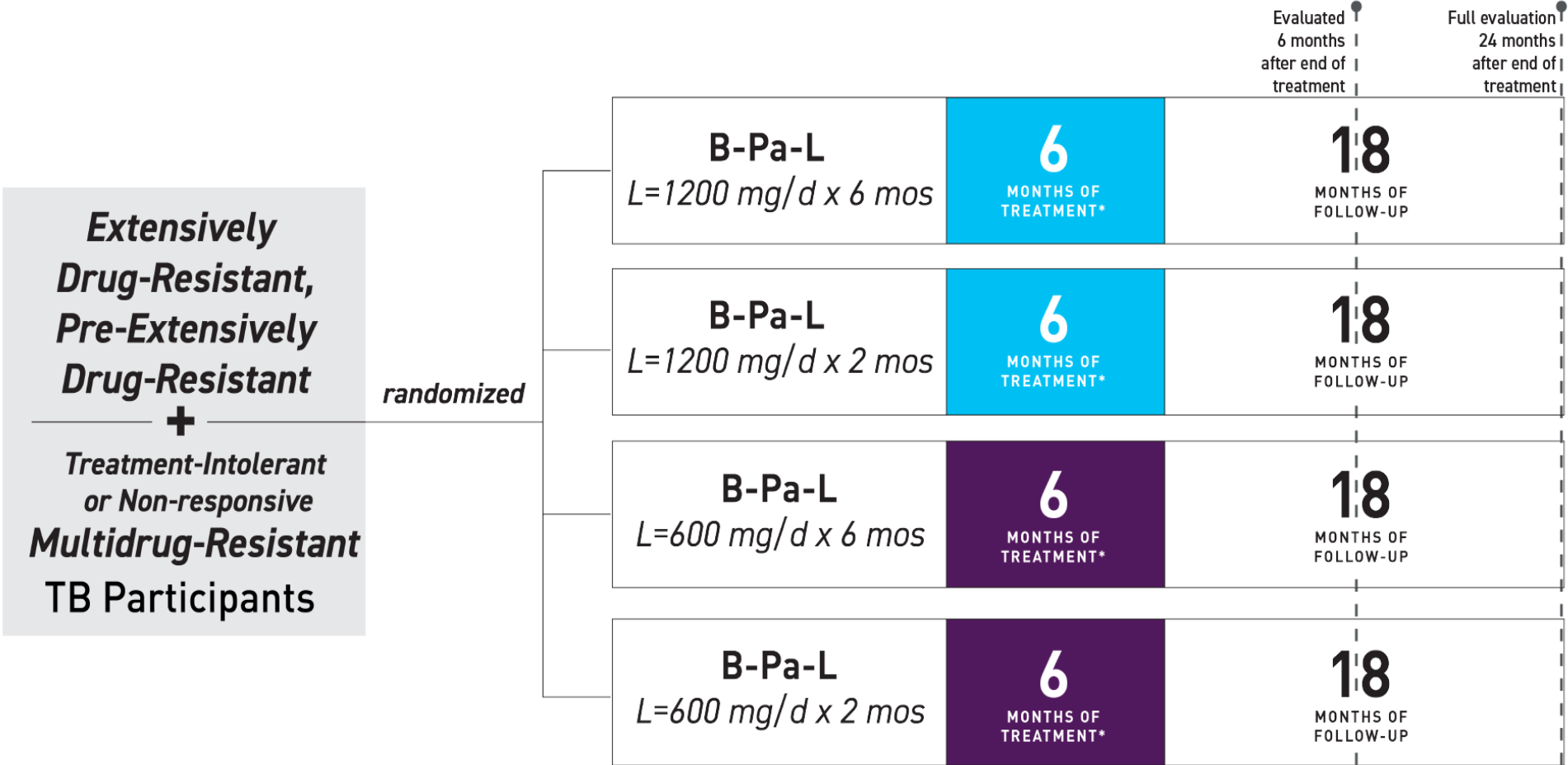


Результаты ТВ Practecal

Primary treatment outcome: Per Protocol

	Control	PRACTECAL arm 1 BPaLM	PRACTECAL arm 2 BPaLC	PRACTECAL arm 3 BPaL
PP population 72 weeks	33	57	58	52
Number with no unfavourable outcome	29 (87.9%)	55 (96.5%)	52 (89.7%)	46 (88.5%)
Number with an unfavourable outcome	4 (12.1%)	2 (3.5%)	6 (10.3%)	6 (11.5%)
Risk difference (one-sided 98.3% confidence interval)		-8.6% (-∞ to 4.5%)	-	-
Risk difference (one-sided 97.5% confidence interval)		-	-1.8% (-∞ to 11.8%)	-0.6% (-∞ to 13.5%)
Non-inferiority p-value (non-inferiority margin of +12%)		p<0.001	-	-
Superiority p-value		p = 0.13	-	-
Risk ratio (one-sided 98.3% confidence interval)		0.29 (-∞ to 1.71)	-	-
Risk ratio (one-sided 97.5% confidence interval)			0.85 (-∞ to 2.81)	0.95 (-∞ to 3.12)

ZeNix



*Additional 3 months if sputum culture positive between week 16 and week 26 treatment visits

Pa pretomanid dose = 200 mg daily

B bedaquiline dose = 200 mg x 8 weeks, then 100 mg x 18 weeks



Предварительные результаты

	Linezolid 1200mg 26 weeks (N=45) n (%)	Linezolid 1200mg 9 weeks (N=46) n (%)	Linezolid 600mg 26 weeks (N=45) n (%)	Linezolid 600mg 9 weeks (N=45) n (%)	Total (N=181) n (%)
Не оценено	1	1	1	1	4
Оценено	44	45	44	44	177
Успешные	41 (93.2%)	40 (88.9%)	40 (90.9%)	37 (84.1%)	158 (89.3%)
Не успешные	3 (6.8%)	5 (11.1%)	4 (9.1%)	7 (15.9%)	19 (10.7%)
95% CI for Favourable	81.3% to 98.6%	75.9% to 96.3%	78.3% to 97.5%	69.9% to 93.4%	83.7% to 93.4%



Безопасность и переносимость

	Linezolid 1200mg 26 weeks (N=45) n (%)	Linezolid 1200mg 9 weeks (N=46) n (%)	Linezolid 600mg 26 weeks (N=45) n (%)	Linezolid 600mg 9 weeks (N=45) n (%)	Total (N=181) n (%)
Периферическая нейропатия	17 (37.8%)	11 (23.9%)	11 (24.4%)	6 (13.3%)	45 (24.9%)
Оптический неврит	4 (8.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (2.2%)
Анемия	10 (22.2%)	8 (17.4%)	1 (2.2%)	3 (6.7%)	22 (12.2%)



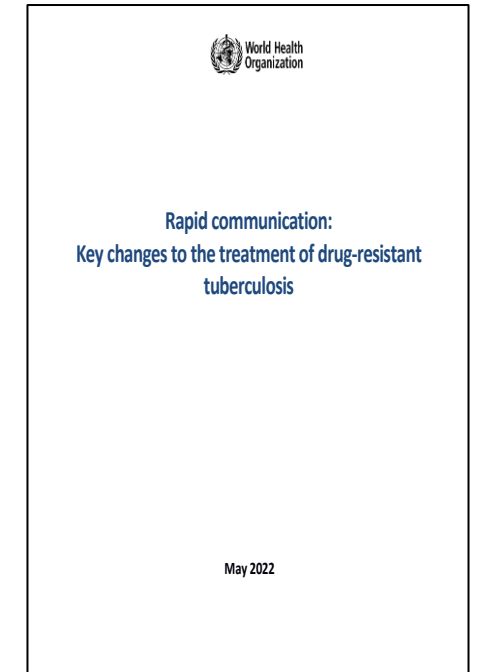
**Клинические
испытания
режимов с
включением
претоманида**

	Nix TB	TB Practecal	ZeNix
Цель	Безопасность, эффективность и переносимость	Безопасность, эффективность и переносимость	Безопасность, эффективность и переносимость
Тип исследования	Фаза 3, открытое с одной группой	Фаза 2 и 3, открытое, многоцентровое, многогрупповое, рандомизированное контролируемое	Частично слепое, рандомизированное контролируемое
Препараты	Bdq + Pa+ Lzd	Bdq +Pa + Lzd (Mfx и Cfz) Контрольная группа (SoC)	Bdq + Pa + Lzd (Lzd плацебо)
Исследуемая популяция	ТБ легких(непереносимость лечения ШЛУ-ТБ/ неэффективность лечения МЛУ-ТБ)	ТБ легких (ШЛУ-ТБ. МЛУ-ТБ)	ТБ легких (ШЛУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ, непереносимость лечения/ неэффективность лечения МЛУ-ТБ)
Длительность лечения	26 или 39 недель	24 недели	26 или 39 недель
Изменение дозы Lzd	Через 4 недели 1200мг	Через 16 недель 600мг	Различные дозы



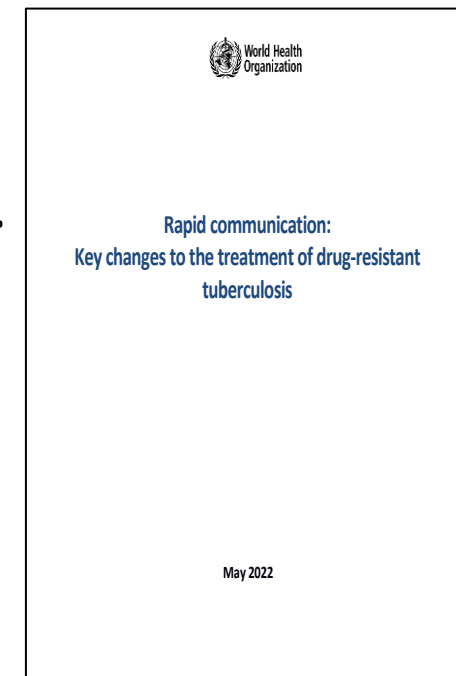
Обновления руководства ВООЗ 2022: основные изменения

Все пациенты с устойчивой к лекарственным препаратам формой ТБ (ЛС-ТВ) или с устойчивостью к рифампицину (Риф-ТВ), а также пациенты, имеющие дополнительную стойкость к фторхинолонам, смогут эффективнее лечиться пероральными препаратами на более коротких или более длительных режимах, используемых в национальных программах



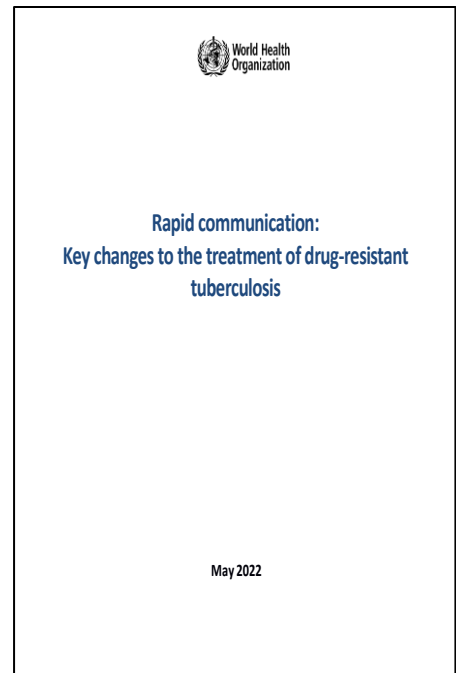
Обновление 2022: ключевые изменения - 1

- **Новое!** 6-ти месячный режим ВРАЛМ (бедаквилин, претоманид, линезолид (600 mg) и моксифлоксацин) можно будет применять вместо 9-ти месячного или более длительного (>18 месяцев) режима для пациентов в возрасте ≥ 15 лет с ЛС/РС-ТВ, ранее не принимали бедаквилин, претоманид, линезолид (прием >1 месяца).
- Данный режим можно применять без моксифлоксацина (ВРаL), если имеется подтвержденная устойчивость к этому препарату (у пациентов с пре-расширенной устойчивостью Pre-XDR-TB).
- **Новое!** Режимы рекомендованы для использования в рутинной практике
- Рекомендуется производить тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к фторхинолонам, **НОВОЕ:** ТЛЧ не должен быть причиной задержки начала лечения.



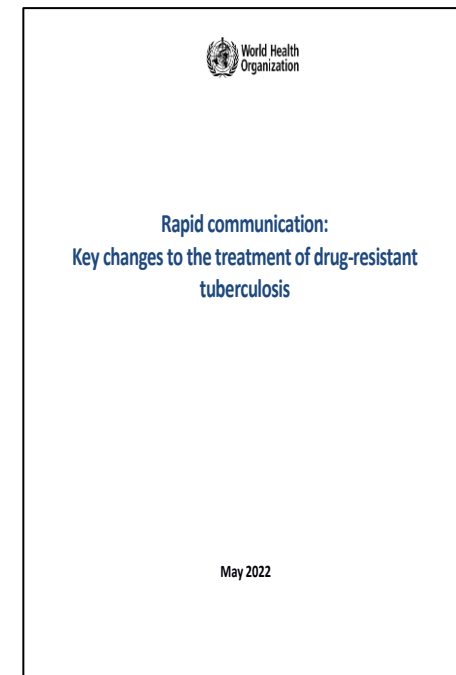
Обновление 2022: ключевые изменения - 2

- 9-ти месячные режимы - КРЛ (только пероральные препараты), в которые входит бедаквилин, могут применяться вместо более длинных (>18 месяцев) для лечения взрослых и детей с ЛС/Риф-ТВ, ранее не принимавших препараты второго ряда (включая бедаквилин), не имеющих стойкости к фторхинолонам, распространенному туберкулезному процессу в легких или тяжелому внелегочному ТВ.
- **Новое!** В этих режимах можно применять прием линезолида (600 мг) в течение 2 месяцев вместо 4-х месячного курса этионамида.
- **Обязательно** нужно иметь возможность сделать ТЛЧ, чтобы исключить стойкость к фторхинолонам до того, как пациент начнет лечение на одном из таких режимов.



Следующие шаги:

- Сводные рекомендации ВОЗ 2022 года по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза заменят все ранее принятые и нынешние рекомендации ВОЗ на эту тему и будут включать обновленные рекомендации и подробные результаты анализа данных по всем вопросам, требовавшим анализа.
- Новые руководства будут включать рекомендации и соответствующие обзоры по применению 6-ти месячных курсов ВРaLM и ВРaL, 9 месячных режимов и отбора пациентов, подлежащих такому лечению.
- Сводные рекомендации ВОЗ 2022 года выйдут вместе с соответствующим обновленным справочником с информацией о выборе пациентов, разработке схемы лечения, дозировке лекарств, ведении пациентов, а также программного мониторинга и оценки.



Вопросы на данный момент:

- Какова схема приема линезолида в дозе 600 мг в схеме ВРаL будет оптимальной?
 - 600 мг каждый день - 6 мес
 - 600 мг каждый день - 2 мес
 - 600 мг каждый день - 4 мес, с переходом на 300 мг - 2 мес
- Какова длительность курса ВРаL:
 - 24 нед
 - 26 нед с продлением до 39 нед
- Какова тактика ведения ВРаL, в случае возникновения АЕ/САЕ на линезолид либо на весь режим ВРаL?

Что реализовалось в Украине?



- Внедрение VPaL - в рамках ОИ «Пилотное исследование для оценки эффективности и безопасности антимикобактериальной терапии с режимом VPaL в Украине».
- ОИ проводится на базе НИФП НАМНУ в рамках проекта «Наработка доказательной базы для внедрения новейших коротких режимов лечения лекарственноустойчивого туберкулеза в Украине» (директор проекта - Гамазин Юрий), реализуется Благотворительным фондом «Организация оптимальных технологий в области здравоохранения» (ОАТН)
- **Техническая поддержка проекта** - международная организация «Фонд противодействия туберкулезу» (KNCV), Нидерланды
- **Финансирование проекта** - Партнерством «Остановим туберкулез» (Женева, Швейцария) через специальную инициативу TB REACH и Управлением ООН по обслуживанию проектов (UNOPS).
- **Партнеры проекта:** проект Support TB, реализуется PATH за деньги USAID



Исследовательская команда:



Главный исследователь:

Литвиненко Наталия, д.м.н., зав исследовательским центром ЛУ ТБ НИФП НАМНУ, ОАТН

Співдослідники:

Гамазин Юрий, директор проекта ВPaL/Украина, ОАТН

Погребная Марина, к.м.н., с.н.с. исследовательского центра ЛУ ТБ НИФП НАМНУ – координатор ОИ;

Сенько Юлия, к.м.н., с.н.с. исследовательского центра ЛУ ТБ НИФП НАМНУ – специалист псих поддержки;

Лафета Анастасия, м.н.с. исследовательского центра ЛУ ТБ НИФП НАМНУ – моніторинговий спеціаліст ОИ;

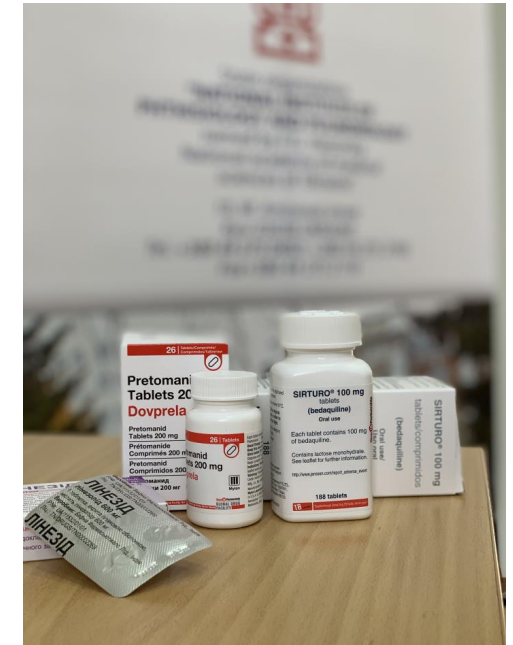
Миртсхулава Верико, PhD, старший епідеміолог, Фонд протидії туберкульозу KNCV;

Терлеева Яна, НТП менеджер, ЦОЗ МОЗ України.



ВРaL применяемый в Украине в рамках ОИ

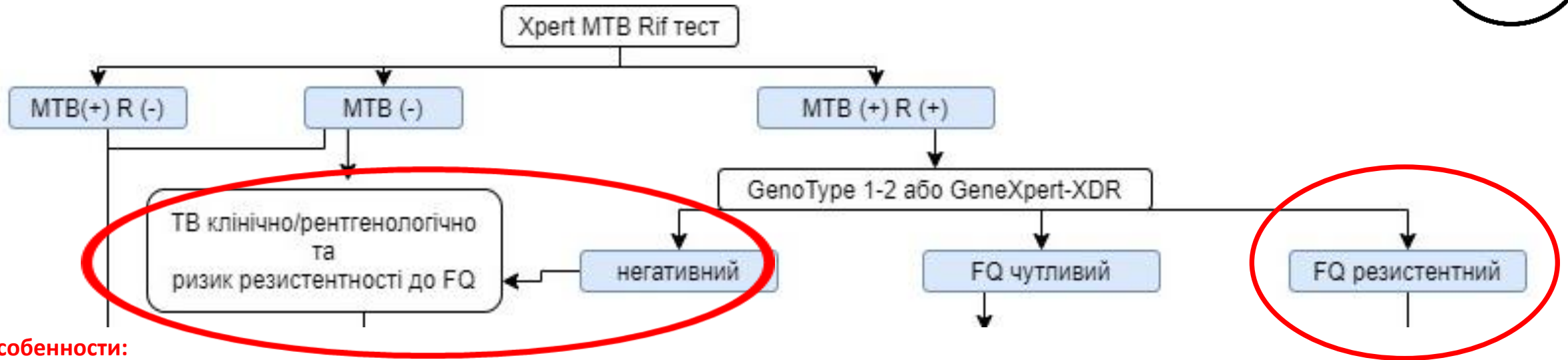
Препарат	Доза	Всего таблеток
Бедаквилин (100 мг таблетки)	400 мг один раз в день на протяжении 2-х недель, потом 200 мг 3 раза в неделю	188
Претоманид (200 мг таблетки)	200 мг раз на день	180
Линезолид (600 мг таблетки)	1200 мг раз на день (регулюється) ВРaL	~ 240 (на основе Nix исследования)



- Стандартная продолжительность лечения - 6 мес
- Если К + после 4 мес лечения и недостаточная динамика на 6-м мес лечения, лечения удлинняется до 9 мес
- Доза линезолида может быть корректированная, но не ранее чем через 4 недели от начала лечения



Оценка результатов лабораторной диагностики, анамнеза лечения, критерии включения



особенности:

новые случаи / рецидивы ТВ:

- GenoType - FQ резистентный - рассматриваем включение в ВРaL (не ожидаем результата фТМЧ!)
- GenoType Негативный / не делали + подтверждены тесные контакты с QT резистентным ТВ - рассматриваем включение в ВРaL (не ожидаем результата фТМЧ!)
- GenoType Негативный / не делали + не проверено контакт с QT резистентным ТВ - лечение с мКРЛ или лист ожидания (ИРЛ - не желательно назначать !!!)

повторные случаи МЛУ-ТБ / ШЛУ / ТВ:

- Дополнительно: изучаем анамнез предыдущего лечения (леченные Bdq Lzd Dlm <4-х недель, имели на предыдущих этапах неудачное лечение или непереносимость) - рассматриваем включение в ВРaL (независимо от гТМЧ и фТМЧ)
- результаты анализов - не более чем 3-месячной давности (если больной ждал лечения)

Критерии исключения до начала лечения ВРаL :

- Ранее лечился Vdq и / или Lzd и / или DIm течение > 4 нед
- ТВ менингит, другой вид туберкулеза, связанный с ЦНС, или ТВ остеомиелит
- Невозможно принимать АМБП перорально
- Беременность
- грудное вскармливание
- Почечная недостаточность 4 ст (клубочковая фильтрация <30 мл / мин)
- Креатинин в сыворотке крови > 3,0 x ULN
- Интервал QTcF > 500 мс
- Есть лабораторно подтверждена устойчивость к любому из компонентов ВРаL (если фТМЧ имеющиеся до начала лечения)





Задачи ОИ

Основные

- Определить эффективность на момент завершения лечения.
- Оценить безопасность на основе частоты серьезных побочных реакций (СНЯ)

Дополнительные

- Определить время конверсии культуры мокроты
- Определить долю пациентов без рецидива через 6 и 12 месяцев после успешного завершения лечения.
- Определить долю побочных явлений, имеющих клиническое значение:
 - *удлинение интервала QT,*
 - *периферической нейропатии,*
 - *миелосупрессии,*
 - *неврит зрительного нерва,*
 - *гепатотоксичность*



Объем выборки:

- Запланировано начать лечение у 135 больных
- Набор на ВРАL проходил с ноября 2020 до начала марта 2022 (1,5 года)



РЕЗУЛЬТАТЫ: ВРАЛ В УКРАИНЕ, ВКЛЮЧЕНИЕ



170 пациентов прошли скрининг на ВРАЛ:
15 пациентов исключены после скрининга и включения в исследование, до начала ВРАЛ

Основные причины исключения до начала ВРАЛ (15 пациентов):

- предшествующее лечение бедаквилином или Lzd более 4 недель – 5
- Lzd резистентность - 1
- чувствительность к фторхинолонам - 2
- тяжелобольные с сопутствующими заболеваниями - 1
- нет информированного согласия – 3
- невропатия (3 степень) – 1
- анемия (3 степень) – 1
- гепатотоксичность (3 степень) - 1

165 пациентов начали ВРАЛ:
11 пациентов имели критерии исключения после начала лечения

Основные причины исключения (или досрочного прекращения лечения) после начала ВРАЛ (11 пациентов):

- фенотипическая устойчивость к Lzd или Bdq или Dlm – 10!!!
- нет информированного согласия – 1

Лечение ВРАЛ продолжили 154 пациента, из них 97 имели положительный результат до 03.2022 (до войны с Россией)

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ украинской когорты (N=154)



вылечено или завершили лечение	112 (72,7 %)	} 142 (92,2 %)
продолжают лечение (с положит прогнозом)	30 (19,5 %)	
неудача	0	
умерло	2 (1,2 %)	
	(1 – в тяжелом состоянии от ТБ; 1 – в тяжелом состоянии от онко)	
LTFU	5 (3,2 %) (3 - по причине войны)	
отмена ВРaL из-за СНЯ	5 (3,2 %)	

Безопасность и переносимость

для 97 пациентов с ВРaL, у которых получен результат лечения до войны (до 03.2022)



• **НЯ - 79 (81,4 %), включая СНЯ, из них СНЯ – у 37 (38,1 %).**

• **Главные НЯ:**

- гепатотоксичность - 24 (24,7 %),
- миелосупрессия - 37 (38,1 %),
- нейропатия - 25 (25,7 %)

• **ВРaL тактика при регистрации НЯ/СНЯ:**

- снижение дозы Lzd - 42 (43,2 %),
- временная отмена Lzd – 4 (4,1 %),
- окончательная отмена Lzd – 8 (8,2 %),
- временная отмена ВРaL - 14 (14,4 %),
- окончательная отмена ВРaL - 4 (4,1 %)

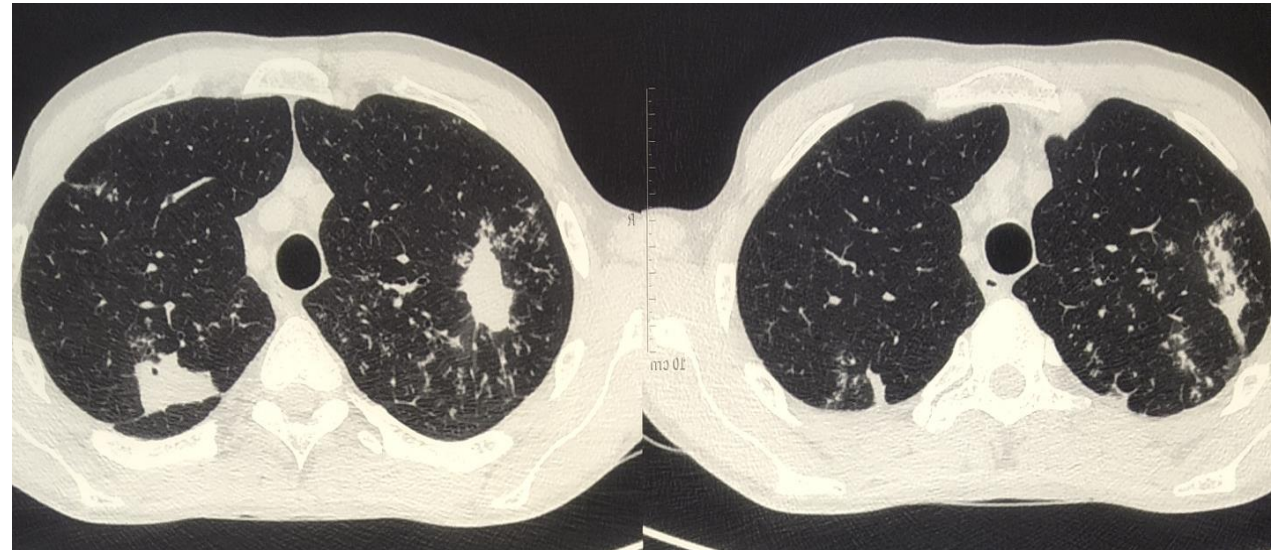
Случай 1 – данные до начала лечения

Пациент Д., 34 р., Ч

Жалоб при поступлении не было

Ранее не леченный

КТ ОГК: билатерально - множественные рассеянные очаги, размерами 4-6 мм, без четких контуров, сливаются между собой - двусторонний диссеминированный туберкулез легких



Результат GeneXpert

0 доз	Xpert	LAB 3/1 DP	x	R	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
12.10.2020		OBL																	
13.10.2020																			



Случай 1 — данные микробиологических обследований

Стойкість до...

Новий резул

Дата збору	Метод дослідження	Лабораторія	H	R	E	Cm	Ofx	Z	Km	Lfx	Pt	Cfz	Am	Mfx 1,00	Mfx 0,25	Mfx	Lzd	Bdq	Dlm
0 доз 26.11.2020 04.01.2021	ВАСТЕС	LAB TB INSTITUTE	R	R	S	S	x	R	x	R	x	S	R	S	R	x	S	S	S
0 доз 15.10.2020 23.10.2020	GenoType	ЛАБ 3/1	R	R	x	S	R	x	S	R	x	x	S	x	x	R	x	x	x
0 доз 12.10.2020 9508 30.11.2020	ВАСТЕС	LAB 3/1 DP OBL	R	R	R	S	x	R	R	R	R	S	S	S	R	x	S	S	S
0 доз 12.10.2020	Xpert	LAB 3/1 DP OBL	x	R	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x



Случай 1: сортировка

	Критерии для проведения сортировки режима АМБТ	Результат
	Оценка перед началом лечения	
1	Результат гТМЧ або фТМЧ к фторхинолонам	резистентность к фторхинолонам
2	Анамнез предыдущего лечения	не леченный
3	Распространенность процесса	отсутствие миллиардного ТБ, ТБ опорно-двигательного аппарата или ТБ ЦНС
4	Оценка лабораторно-инструментальных показателей	отсутствие декомпенсации
	Оценка в процессе лечения	
5	Переносимость АМБТ	
6	Результат фТМЧ до Bdq Lzd Cfz Dlm (залежно від режиму лікування)	

Вывод: соответствует критериям включения и начал ВРАL

Случай 1 – схема АМБТ и переносимость

Початкова схема лікування: Операційне дослідження ВРaL (6 Bdq Lzd Pa) (6 Lzd Pa Bdq / -)

Поточна схема лікування: Індивідуалізована схема (8 Lzd Bdq 6 Cs Dlm 0 Pa / 6 Lzd Bdq Dlm 2 Cs)
Змінено рішенням ЦВКК від 03.02.2021

Період	01.12.2020		14 місяці, 3 дні	
Лікувальні заклади				
Фаза схеми	Інтенсивна фаза (8 місяці, 1 день)		Фаза продовження (6 місяці)	
Bdq 100мг табл.	4 (7/7)	4 (7/7)	2 (3/7)	2 (3/7)
Cs 250мг табл., капс., др.		2 (7/7)	2 (7/7)	2 (7/7)
Dlm 50мг табл.		4 (7/7)	4 (7/7)	4 (7/7)
Lzd 600 мг табл., капс., др.	2 (7/7)	1 (7/7)	1 (7/7)	1 (7/7)
Pa 200мг табл.	1 (7/7)			

БЕЗПОСЕРЕДНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ВЖИВАННЯМ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ В ІНТЕНСИВНІЙ ФАЗІ

Місяць/Рік	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	Заплановано	Отримано	
груд-2020	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o																			14	14
січ-2021																																	0	0
лют-2021			o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	26	26
бер-2021	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	31	31	
квіт-2021	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	30	30	
трав-2021	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	31	31	
черв-2021	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	30	30	
лип-2021	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	31	31	
серп-2021	o																															1	1	
Разом																																194	194	

БЕЗПОСЕРЕДНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ВЖИВАННЯМ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ У ФАЗІ ПРОДОВЖЕННЯ

Місяць/Рік	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	Заплановано	Отримано
серп-2021	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	30	14



ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ НА ПТП

Діюча речовина	Дата виникнення	Які прояви	Ступінь вираженості	Симптоматична терапія	Відміна ПТП/зміна режиму (доз)	Результат побічної реакції	Коментарі
	1# місяць лікування (14.12.2020)	Підвищення рівня печінкових ферментів	безсимптомна	урсохол, реосорбілакт, р-н Рінгера	14.12.2020	куповано	режим ВРaL

Через 2 нед. лечения **ПР** - АлАТ 250 U/l
Лечение временно отменено, проведена дезинтоксикационная терапия.
Показатели нормализовались ч/з 6 нед. От момента появления ПР, это есть критерием исключения и отмены ВРaL

Случай 1 - мониторинг гепатотоксичной ПР в процессе лечения

Дата	0-й мес	2-я неделя	3-й нед	4-й нед	5-й нед	6-й нед	7-й нед	8-й нед
АЛТ, Од/л	31,1	>250	112	76,2	152,9	98,4	46,2	4,2
АСТ, Од/л	57,8	>250	71,4	93,5	174,1	55,3	33,8	15,1

Случай 1: сортировка (фТМЧ)

	Критерии для проведения сортировки режима АМБТ	Результат
Оценка перед началом лечения		
1	Результат гТМЧ або фТМЧ к фторхинолонам	резистентность к фторхинолонам
2	Анамнез предыдущего лечения	не леченный
3	Распространенность процесса	отсутствие миллиардного ТБ, ТБ опорно-двигательного аппарата или ТБ ЦНС
4	Оценка лабораторно-инструментальных показателей	отсутствие декомпенсации
Оценка в процессе лечения		
5	Переносимость АМБТ	4-й грейд ПР 2 недели – не позволяет продолжить ВРaL
6	Результат фТМЧ до Bdq Lzd Cfz Dlm (залежно від режиму лікування)	чувствительность

Вывод: не соответствует критериям включения, отменен ВРaL и назначено лечение по индивидуализированной схеме: Bdq + Lzd + Dlm + Cs.

Случай 1 – результат лечения

Мікроскопія

дослідження не проводилось

Дата збору	Лабораторія	Результат
210 доз 26.07.2021 6044	LAB 3/1 DP OBL Дніпропетровська	Негативний 26.07.2021
180 доз 29.06.2021 5251	LAB 3/1 DP OBL Дніпропетровська	Негативний 29.06.2021
120 доз 26.05.2021 4517	LAB 3/1 DP OBL Дніпропетровська	Негативний 26.05.2021
120 доз 27.04.2021 3777	LAB 3/1 DP OBL Дніпропетровська	Негативний 27.04.2021
60 доз 26.03.2021	LAB TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний
60 доз 26.02.2021	LAB TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний
0 доз 28.01.2021	LAB TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний
0 доз 28.12.2020	LAB TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний
0 доз 14.12.2020	LAB TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Позитивний
0 доз 24.11.2020 10610	LAB 3/1 DP OBL Дніпропетровська	+++ 24.11.2020

Культуральні дослідження

дослідження не проводилось

Дата збору	Лабораторія	Результат
210 доз 26.07.2021 6044	LAB 3/1 DP OBL Дніпропетровська	Культура в роботі Метод дослідження: BACTEC
180 доз 29.06.2021 5251	LAB 3/1 DP OBL Дніпропетровська	Негативний 11.08.2021 Метод дослідження: BACTEC
120 доз 26.05.2021 4517	LAB 3/1 DP OBL Дніпропетровська	Негативний 07.07.2021 Метод дослідження: BACTEC
120 доз 27.04.2021 3777	LAB 3/1 DP OBL Дніпропетровська	Негативний 08.06.2021 Метод дослідження: BACTEC
60 доз 26.03.2021	LAB TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний Метод дослідження: Левенштейна-Йєнсена
60 доз 26.02.2021	LAB TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний Метод дослідження: Левенштейна-Йєнсена
0 доз 28.01.2021	LAB TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний Метод дослідження: BACTEC
0 доз 28.12.2020	LAB TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Проріст Метод дослідження: BACTEC
0 доз 14.12.2020	LAB TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Позитивний Метод дослідження: Левенштейна-Йєнсена
0 доз 27.11.2020	LAB TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Позитивний Метод дослідження: Левенштейна-Йєнсена
0 доз 26.11.2020	LAB TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Позитивний Метод дослідження: BACTEC



Случай 2 – данные до начала лечения

Пациент Ш., 25 р., М

Жалобы - повышение температуры тела до 37,5 - 38,0 градусов, покашливание, слабость

Раньше не леченный

КТ ОГК слева в S1-2 верхней части - группы очагов, размерами от 2мм до 10мм, крупные очаги с кальцинатами, с наличием полости деструкции, размерами 20x16x15мм, которая имеет утолщенную стенку.



Случай 2 – данные микробиологических обследований

Стійкість до...

Дата збору	Метод дослідження	Лабораторія	H	R	E	Cm	Ofx	Z	Km	Lfx	Pt	Cfz	Am	Mfx 1,00	Mfx 0,25	Mfx	Lzd	Bdq	Dlm
0 доз 23.10.2020 24.12.2020	ВАСТЕС	LAB TB INSTITUTE	R	R	S	S	x	S	x	R	x	S	S	R	R	x	S	S	S
0 доз 23.10.2020 30.11.2020	GenoType	LAB TB INSTITUTE	R	R	x	x	R	x	R	R	x	x	x	x	x	R	x	x	x
0 доз 19.10.2020 9671 11.01.2021	ВАСТЕС	LAB 3/1 DP OBL	R	R	R	S	x	R	S	R	R	S	S	R	R	x	S	S	S
0 доз 19.10.2020 19.10.2020	Xpert	LAB 3/1 DP OBL	x	R	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x



Случай 2: сортировка

	Критерии для проведения сортировки режима АМБТ	Результат
	Оценка перед началом лечения	
1	Результат гТМЧ або фТМЧ к фторхинолонам	резистентность к фторхинолонам
2	Анамнез предыдущего лечения	не леченный
3	Распространенность процесса	отсутствие миллиардного ТБ, ТБ опорно-двигательного аппарата или ТБ ЦНС
4	Оценка лабораторно-инструментальных показателей	отсутствие декомпенсации
	Оценка в процессе лечения	
5	Переносимость АМБТ	
6	Результат фТМЧ до Bdq Lzd Cfz Dlm (в зависимости от режима лечения)	

Висновок: соответствует критериям включения и начал ВРАЛ

Случай 2 – схема АМБТ и переносимість

Поточна схема лікування: Операційне дослідження ВРал (6 Вdq Lzd Ра) (6 Lzd Ра Вdq / -)

Період	09.12.2020	6 місяці	08.06.2021
Лікувальні заклади	ду "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМЕНІ Ф.Г.ЯНОВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ"		
Фаза схеми	Інтенсивна фаза (6 місяці)		
Вdq 100мг табл	4 (7/7) 2 (3/7)		
Lzd 600 мг табл., капс., др.	2 (7/7) 1 (7/7)		
Ра 200мг табл	1 (7/7)		

БЕЗПОСЕРЕДНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ВЖИВАННЯМ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ В ІНТЕНСИВНІЙ ФАЗІ

Місяць/Рік	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	Заплановано	Отримано	
груд-2020									o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	23	23
січ-2021	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	31	31
лют-2021	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	28	28
бер-2021	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	31	31
квіт-2021	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	30	30
трав-2021	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	31	31
черв-2021	o	o	o	o	o	o	o	o																									8	8

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ НА ПТП							
Діюча речовина	Дата виникнення	Які прояви	Ступінь вираженості	Симптоматична терапія	Відміна ПТП/зміна режиму (دوزи)	Результат побічної реакції	Коментарі
	4# місяць лікування (16.03.2021)	Підвищення рівня печінкових ферментів	безсимптомна	реосорбілакт, урсохол		куповано	режим ВРал

На 2 мес лечения ПР - повышение уровня АЛТ - 61,2 U / l, затем нарастание показателей на 3 мес - АЛТ - 102,1 U / l, АсАТ - 50,1 U / l

Лечение не отменяли, проведена дезинтоксикационная терапия, ч / з 2 мес. показатели в пределах нормы



Случай 2 - мониторинг в процессе лечения

Дата	0-й місяць	2-й тиждень	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць	6-й місяць
АЛТ, Од/л	12,2	16	16,5	61,2	102,12	58,3	20,6	23,7
АСТ, Од/л	14,8	16	14,7	28,8	50,16	33,5	21,8	24,7

Случай 2: сортировка (фТМЧ)

	Критерии для проведения сортировки режима АМБТ	Результат
	Оценка перед началом лечения	
1	Результат гТМЧ або фТМЧ к фторхинолонам	резистентность к фторхинолонам
2	Анамнез предыдущего лечения	не леченный
3	Распространенность процесса	отсутствие миллиарного ТБ, ТБ опорно-двигательного аппарата или ТБ ЦНС
4	Оценка лабораторно-инструментальных показателей	отсутствие декомпенсации
	Оценка в процессе лечения	
5	Переносимость АМБТ	1-2-й грейд ПР 2 мес – позволяет продолжить ВРаL
6	Результат фТМЧ до Bdq Lzd Cfz Dlm (в зависимости от режима лечения)	чувствительность

Вывод: ВРаL продолжен, критериев исключения нет

Случай 2 – результат лечения

Мікроскопія

дослідження не проводилось

Дата збору	Лабораторія	Результат
180 доз 07.06.2021	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний
150 доз 13.05.2021	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний
120 доз 13.04.2021	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний
90 доз 11.03.2021	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний
60 доз 11.02.2021	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний
30 доз 11.01.2021	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний
0 доз 23.12.2020	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний
0 доз 07.12.2020	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний
0 доз 23.10.2020	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний
0 доз 19.10.2020 9671	LAV 3/1 DP OBL Дніпропетровська	Позитивний

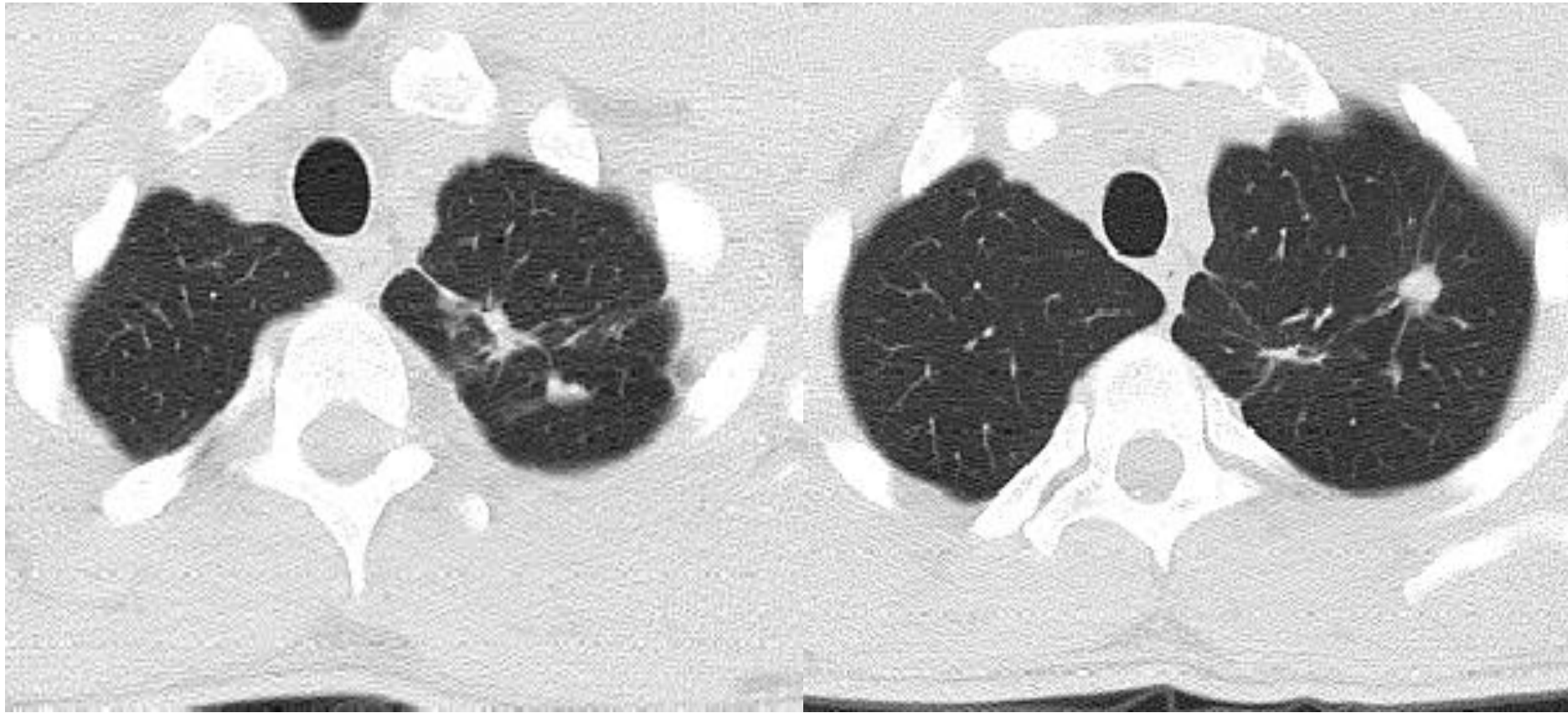
Культуральні дослідження

дослідження не проводилось

Дата збору	Лабораторія	Результат
150 доз 13.05.2021	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний Метод дослідження: Левенштейна-Йнсена
150 доз 13.05.2021	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний Метод дослідження: BACTEC
120 доз 13.04.2021	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний Метод дослідження: BACTEC
60 доз 11.02.2021	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний Метод дослідження: BACTEC
30 доз 11.01.2021	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний Метод дослідження: Левенштейна-Йнсена
0 доз 08.12.2020	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний Метод дослідження: Левенштейна-Йнсена
0 доз 07.12.2020	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Позитивний Метод дослідження: BACTEC
0 доз 23.10.2020	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Позитивний 30.11.2020 Метод дослідження: GenoType
0 доз 23.10.2020	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Позитивний Метод дослідження: BACTEC
0 доз 23.10.2020	LAV TB INSTITUTE ДУ "Український інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України"	Негативний Метод дослідження: Левенштейна-Йнсена
0 доз 19.10.2020 9671	LAV 3/1 DP OBL Дніпропетровська	Позитивний 29.10.2020 Метод дослідження: BACTEC
0 доз 19.10.2020	LAV 3/1 DP OBL Дніпропетровська	Позитивний 19.10.2020 Метод дослідження: Xpert



Случай 2 – результат через 6 мес лечения



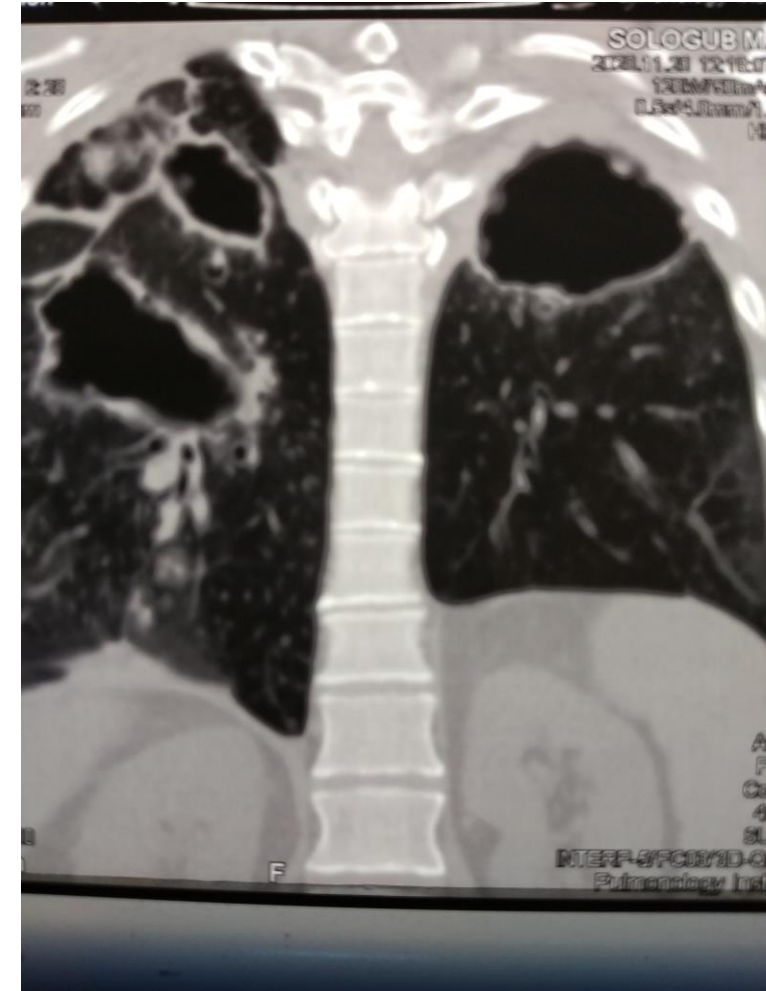
- КТ-заживление полости распада в верхней доле левого легкого, единичные плотные очаги в верхней части слева.



Случай 3



- Мужчина 40 лет
- Ранее леченный ШЛС-ТБ (2011 год)
- Мало курабельный процесс,
- ДН 3 ст - конц SpO2 – до 70 без
кислородной поддержки
- Начал лечение 4.12.2020



Случай 3



ДІАСТАЗА (сеча б/м № 20037355)
 Замовлення №: 920121437 Зовніш. номер.: Дата замовлення: 14.12.2020 12:40
 Діастаза **128** од. 16 - 64
 Валідація: Пасічник С.І.

ДІАСТАЗА (сеча б/м № 20037787)
 Замовлення №: 920121681 Зовніш. номер.: Дата замовлення: 17.12.2020 14:39
 Діастаза **256** од. 16 - 64

	23.11.2020 12:49:23	04.12.2020 11:15:45	04.12.2020 11:18:50	15.12.2020 10:47:05	15.12.2020 10:57:27
Бактерії				в незначній кількості міцелій грибів	міцелій гр. -небагато
Епітелій перехідний		поодинокий у полі зору	поодинокий у полі зору	поодинокий у препараті	поодинокий у препараті
Епітелій плоский		поодинокий у препараті	поодинокий у полі зору	у незначній кількості	у незначній кількості
Еритроцити змінені					
Еритроцити малозмінені		близько 5 в п/зр.	до 5		
Еритроцити незмінені				5-7-12 в п/зр.	5-7-12
Колір		солом'яно-жовтий		жовтий	
Лейкоцити		0-3 в п/зр.	0-3	6-8 в п/зр.	6-8
Мікроскопія осаду сечі					
Прозорість		прозора		мутна	
Слиз		в незначній кількості	в незначній кількості	в помірній кількості	в помірній кількості
Солі					
Солі оксалату		поодинокі у полі зору	поодинокі у полі зору оксал.		
Солі урату				у дуже великій кількості	у дуже великій кількості урату
Циліндри					
Циліндри гіалінові				поодинокі у препараті	поодинокі у препараті
Циліндри епітеліальні					
Циліндри лейкоцитарні					
аскорбінова кислота	відсутня	відсутня		відсутня	
білок	відсутній	відсутній		+++3,0 (2,0-5,0 г)	
білірубін	негативний	негативний		негативний	
глюкоза	відсутня	відсутня		відсутня	
загальний аналіз сечі (суха хімія)					
кетони	відсутні	відсутні		1+(15)	
кислотність	6.0	5.5		6.0	
кров	негативний (еритроцити відсутні або поодинокі у препараті)				
лейкоцити	відсутні (відсутні-поодинокі у полі зору)				
нітрити	відсутні	відсутні		відсутні	
питома вага	1.020	1.020		1.025	

- Панкреатит, нефротоксический синдром
- Тактика: интенсивная терапия

Благодарности:

1. ЦГЗ МОЗ Украины
2. Администрации института и команде исследователей
3. Региональным противотуберкулезным учреждениям Украины
4. Проекту «Наработка доказательной базы для внедрения новейших коротких режимов лечения лекарственноустойчивого туберкулеза в Украине » (директор проекта - Гамазин Юрий), реализуется Благотворительным фондом «Организация оптимальных технологий в области здравоохранения» (OATH)
5. Международной организации «Фонд противодействия туберкулезу» (KNCV), Нидерланды
6. Партнерству «Остановим туберкулез» (Женева, Швейцария, инициативе TB REACH, Управлению ООН по обслуживанию проектов (UNOPS)
7. Проекту Support TB, реализуется PATH за деньги USAID
8. ВООЗ



Спасибо за внимание!