

მიღებულია „კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაციებისა (გაიდლაინები) და კლინიკური მდგომარეობის მართვის სახელმწიფო სტანდარტების (პროტოკოლები) შემუშავების, შეფასების და დანერგვის ეროვნული საბჭოს“ 2021 წლის 1 აპრილის №1 სხდომის გადაწყვეტილების შესაბამისად

დამტკიცებულია საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის 2021 წლის 21 ივნისის №01-229/ო ბრძანებით

რეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობა

ბედაქილინის, პრეტომანიდის და ლინეზოლიდის შემცველი (BpaL) სამკურნალო რეჟიმით

კლინიკური მდგომარეობის მართვის სახელმწიფო სტანდარტი
(პროტოკოლი)

2021

მომზადდა ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრისა და საქართველოს ფთიზიატრთა და პულმონოლოგთა ასოციაციის მიერ

შინაარსი

1. პროტოკოლის დასახელება: რეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობა ბედაქილინის, პრეტომანიდის და ლინეზოლიდის შემცველი (BPaL) სამკურნალო რეჟიმით	3
2. პროტოკოლით მოცული კლინიკური მდგომარეობები და ჩარევები	3
3. პროტოკოლის შემუშავების მეთოდოლოგია	3
4. პროტოკოლის მიზანი.....	3
5. სამიზნე ჯგუფი	3
6. ვისთვის არის განკუთვნილი პროტოკოლი	3
7. სამედიცინო დაწესებულებაში პროტოკოლის გამოყენების პირობები	3
8. რეკომენდაციები.....	4
9. მოსალოდნელი შედეგები.....	8
10. აუდიტის კრიტერიუმები	8
11. პროტოკოლის გადახედვის ვადები	8
12. პროტოკოლის დანერგვისთვის საჭირო რესურსი	8
13. რეკომენდაციები ადგილობრივ დონეზე პროტოკოლის ადაპტირებისთვის.....	8
14. გამოყენებული ლიტერატურა.....	9
15. პროტოკოლის ავტორები	9
დანართი № 1	10

1. პროტოკოლის დასახელება: რეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობა ბედაქილინის, პრეტომანიდის და ლინეზოლიდის შემცველი (BPaL) სამკურნალო რეჟიმით

2. პროტოკოლით მოცული კლინიკური მდგომარეობები და ჩარევები

N	დასახელება	კოდი
1	ფილტვის ტუბერკულოზი	A15 – A16
2	ფილტვარეშე ტუბერკულოზი	A17 – A19
3	რეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობა	-

3. პროტოკოლის შემუშავების მეთოდოლოგია

პროტოკოლი შემუშავებულია ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის 2020 წლის რეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობის გაიდლაინის საფუძველზე.^(1,2)

4. პროტოკოლის მიზანი

პროტოკოლის მიზანია ბედაქილინის, პრეტომანიდის და ლინეზოლიდის შემცველი ახალი სამკურნალო რეჟიმით რეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობის გაუმჯობესება, ამ გზით წარმატებული გამოსავლის მაჩვენებლის გაზრდა და რეზისტენტული შტამების ტრანსმისიის რისკის შემცირება.

5. სამიზნე ჯგუფი

პროტოკოლის რეკომენდაციები ეხება მულტირეზისტენტობასთან ერთად დამატებით ფთორქინოლონისადმი რეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებს.

6. ვისთვის არის განკუთვნილი პროტოკოლი

პროტოკოლი სპეციალისტის პროფესიული კომპეტენციის ფარგლებში განკუთვნილია ფთიზიატრი-პულმონოლოგების, ინფექციური სნეულებების სპეციალისტების, შინაგანი მედიცინის სპეციალისტებისა და ოჯახის ექიმებისთვის.

7. სამედიცინო დაწესებულებაში პროტოკოლის გამოყენების პირობები

პროტოკოლის რეკომენდაციები მოიცავს სპეციალიზებული ფთიზიატრიული სამსახურისა და პირველადი ჯანდაცვის დაწესებულებებს, იმის გათვალისწინებით, თუ სად მიმდინარეობს

რეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობა - სტაციონარულ თუ ამბულატორიულ ქსელში, ცენტრალურ თუ რეგიონულ დონეზე.

8. რეკომენდაციები

BPaL რეჟიმის დანიშვნის რეკომენდაცია

ბედაქილინის, პრეტომანიდის და ლინეზოლიდის (BPaL) შემცველი 6-9 თვიანი სამკურნალო რეჟიმი ოპერაციული კვლევის ფარგლებში შეიძლება დაინიშნოს მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზით (MDR-TB) დაავადებულ პაციენტებთან ფთორქინოლონებისადმი რეზისტენტობით, თუ ეს პაციენტები ბედაქილინით და ლინეზოლიდით წარსულში ნამკურნალები არ არიან, ან ნამკურნალები არიან არაუმეტეს 2 კვირისა (პირობითი რეკომენდაცია, მოსალოდნელი ეფექტის ძალიან დაბალი სარწმუნოებით).

BPaL რეჟიმის დანიშვნის ჩვენებები

BPaL რეჟიმი ინიშნება იმ შემთხვევაში თუ:

- პაციენტთან ბაქტერიოლოგიურად დადასტურებულია ფილტვის ტუბერკულოზი და ლაბორატორიულად დადასტურებულია რიფამპინისადმი და ფთორქინოლონისადმი რეზისტენტობა, საინექციო მედიკამენტებისადმი რეზისტენტობით ან მის გარეშე; და
- პაციენტი მკურნალობის დაწყებისას სულ მცირე 14 წლისაა; და
- პაციენტი იწონის 35 კგ-ს ან მეტს; და
- თუ პაციენტი პრემენოპაუზის პერიოდში მყოფი ქალია, არ არის ფეხმძიმედ და არც ძუძუთი კვებავს ჩვილს და შეუძლია გამოიყენოს ეფექტური ჩასახვის საწინააღმდეგო საშუალებები; და
- BPaL რეჟიმში შემავალი რომელიმე მედიკამენტის მიმართ ალერგიის შესახებ ცნობილი არ არის; და
- მედიკამენტებისადმი მგრძობელობის ტესტის შედეგის მიხედვით BPaL რეჟიმში შემავალი რომელიმე მედიკამენტის მიმართ რეზისტენტობის შესახებ მტკიცებულება არ არსებობს, ან BPaL რეჟიმში შემავალი რომელიმე მედიკამენტი პაციენტს ორი კვირის განმავლობაში ან უფრო ხანგრძლივად არ მიუღია; და
- პაციენტთან რეზისტენტული ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო სხვა სამკურნალო რეჟიმი მისი შემადგენელი რომელიმე ერთი ან მეტი მედიკამენტის მიმართ რეზისტენტობის ან აუტანლობის გამო ვერ ინიშნება; და
- პაციენტი არ არის ავად ფილტვგარეშე ტუბერკულოზით (მ.შ. ტუბერკულოზური მენინგიტით, ცენტრალური ნერვული სისტემის სხვა ფორმის ტუბერკულოზით, ან ძვალ-სახსრის ტუბერკულოზით).

BPaL რეჟიმის დანიშვნის პირობითი უკუჩვენებები

იმ მედიკამენტების ერთდროული გამოყენება, რომელთა BPaL რეჟიმის კომპონენტებთან ურთიერთქმედების ან ტოქსიურობის კუპირების შესახებ ცნობილია	CYP450 ფერმენტების მაინდუცირებელი მედიკამენტები: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ეფავირენზი ✓ რიფამპიცინები ✓ ანტიეპილეპტიკები CYP450 ფერმენტების ინჰიბიტორები: <ul style="list-style-type: none"> ✓ რიტონავირით ბუსტირებულ პროტეაზას ინჰიბიტორები ✓ ფლუკონაზოლი ან იტრაკონაზოლი ✓ კლარიტრომიცინი ან ერთრომიცინი QT ინტერვალის გამახანგრძლივებელი მედიკამენტები; მედიკამენტები, რომლებიც ზრდიან სეროტონინის დონეს.
კარდიალური არითმიის მაღალი რისკი	საწყისი QTcF >500 მწმ; ანამნეზში სინკოპის (გულის წასვლის) ეპიზოდები, ვენტრიკულარული არითმია, გულის უკმარისობა ან კორონარული არტერიების მწვავე დაავადება; ხანგრძლივი - QT სინდრომის ოჯახური ანამნეზი.
მწვავე ანემია, თრომბოციტოპენია ან ლეიკოპენია	ჰემოგლობინის დონე < 8.0 გ/დლ თრომბოციტების რაოდენობა < 75 000/მმ ³ ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა < 1000/მმ ³
ღვიძლის მწვავე უკმარისობა	AST/ALT > 3.0 × ნორმის ზედა ზღვარი საერთო ბილირუბინი > 2.0 × ნორმის ზედა ზღვარი ალბუმინი < 32 გ/ლ
თირკმლის მწვავე უკმარისობა	შრატში კრეატინინი > 3.0 × ნორმის ზედა ზღვარი ვინაიდან ამ რეჟიმის გამოყენების გამოცდილება მწირია, თირკმლის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებთან ის სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს.
მწვავე ნეიროპათია	მესამე ან მეოთხე ხარისხის პერიფერიული ნეიროპათია

BPaL რეჟიმში მედიკამენტების დოზირება მოზარდებისა და მოზრდილებისათვის (≥14)

მედიკამენტი	დოზა
ბედაქილინი (100 მგ აბი)	400 მგ ერთხელ დღეში 2 კვირის განმავლობაში და შემდეგ 200 მგ სამჯერ კვირაში
პრეტომანიდი (200 მგ აბი)	200 მგ ერთხელ დღეში
ლინეზოლიდი (600 მგ აბი)	1200 მგ ერთხელ დღეში (რეგულირებადი დოზა)

ბედაქილინის და პრეტომანიდის დოზის მოდიფიცირება არ ხდება. პაციენტებთან ლინეზოლიდით ინდუცირებული პერიფერიული ნეიროპათიით ან მიელოსუპრესიით ერთი თვის მკურნალობის შემდეგ ლინეზოლიდის მაღალი დოზა (1200 მგ ერთხელ დღეში) შეიძლება შემცირდეს 600 მგ-მდე ერთხელ დღეში ან 300 მგ-მდე ერთხელ დღეში.

BPaL რეჟიმით მკურნალობის ხანგრძლივობა

BPaL რეჟიმი ინიშნება 6-9 თვის განმავლობაში. მკურნალობის სტანდარტული ხანგრძლივობა 6 თვეა. თუ 4 თვის მკურნალობის შემდეგ აღებული ნახველის კულტურა დადებითია, პაციენტთან შეიძლება დამატებით 3 თვიანი მკურნალობა (ჯამში 9 თვიანი მკურნალობა) დაინიშნოს. BPaL რეჟიმით მკურნალობის სრული კურსი დროებით შეიძლება მაქსიმუმ 35 თანმიმდევრული დღით შეჩერდეს. ყოველი გამოტოვებული დოზა უნდა აღდგეს მკურნალობაზე გამოტოვებული დღეების დამატებით, ოღონდ ეს დღეები 35-ს არ უნდა აღემატებოდეს.

BPaL რეჟიმით მკურნალობის შეწყვეტა

BPaL რეჟიმით მკურნალობა შეიძლება შეწყდეს შემდეგი მიზეზით:

- *აუტანელი ტოქსიურობა* - მძიმე ტოქსიურობის გამო რეჟიმიდან ერთი ან მეტი მედიკამენტი შეიძლება საერთოდ შეჩერდეს. ამ შემთხვევაში ექიმმა (ან უმჯობესია კლინიკურმა კომიტეტმა/კონსილიუმმა) ყურადღებით უნდა განიხილოს ავადობის ისტორია და შეაფასოს პაციენტის მდგომარეობა, რათა პაციენტისთვის სხვა სამკურნალო რეჟიმი შეირჩეს.
- *უშედეგო მკურნალობა* - თუ მკურნალობაზე კლინიკური და ბაქტერიოლოგიური პასუხი ცუდია, უნდა განხილულ იქნას სამკურნალო რეჟიმის შეცვლა. იმისდა მიუხედავად რეჟიმი შეიცვლება თუ არა, მედიკამენტებისადმი მგრძობელობის ტესტი უნდა განმეორდეს, რათა გვეჩვენოს ინფორმაცია შემდგომი მართვისთვის.
- *BPaL რეჟიმში შემავალი მედიკამენტისადმი რეზისტენტობა* - როდესაც ნახველი მეორე რიგის ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტებისადმი მგრძობელობის განსასაზღვრად კულტურალურ DST-ზე იგზავნება, შედეგები მას შემდეგ ხდება ცნობილი, როცა მკურნალობა უკვე დაწყებულია. თუ BPaL რეჟიმში შემავალი მედიკამენტისადმი რეზისტენტობა მკურნალობის დაწყების შემდეგ გამოვლინდება, BPaL რეჟიმით მკურნალობა უნდა შეწყდეს.
- *დაფეხმძიმება მკურნალობის დროს* - თუ პაციენტი მკურნალობის პერიოდში დაფეხმძიმდება, BPaL რეჟიმით მკურნალობა უნდა შეწყდეს.

რაც შეეხება მძიმე ტოქსიურობის გამო BPaL რეჟიმში რომელიმე მედიკამენტის შეწყვეტას, ამ შემთხვევაში შემდეგი ფაქტორები უნდა იქნას გათვალისწინებული:

- თუ BPaL რეჟიმში რომელიმე - ბედაქილინი ან პრეტომანიდი უნდა შეჩერდეს, მაშინ მთლიანად BPaL რეჟიმი უნდა შეწყდეს.
- თუ ლინეზოლიდი მკურნალობის საწყისი 4 თანმიმდევრული კვირის განმავლობაშია შეჩერებული, მაშინ BPaL რეჟიმი მთლიანად უნდა შეწყდეს.
- მოსალოდნელი ტოქსიურობის გამო ლინეზოლიდის (ლინეზოლიდ-სპეციფიური ტოქსიურობის გამო) ან მთელი BPaL რეჟიმის დროებით შეჩერება დასაშვებია. BPaL რეჟიმით მკურნალობის აღდგენა განიხილება, თუ მკურნალობა შეჩერებული იყო არაუმეტეს 35 თანმიმდევრული დღისა.
- თუ ლინეზოლიდი მკურნალობის შედარებით გვიან ეტაპზე მაშინ უნდა შეწყდეს, როცა ლინეზოლიდით საწყისი, თანმიმდევრული 4 კვირიანი, 1200 მგ-იანი, ყოველდღიური მკურნალობა უკვე ჩატარებულია, ექიმმა პაციენტის მდგომარეობა უნდა შეაფასოს და

განიხილოს რეჟიმის სრულად შეწყვეტა ან დარჩენილი პერიოდის განმავლობაში ბედაქილინით და პრეტომანიდით მკურნალობის გაგრძელება.

BPaL რეჟიმით მკურნალობის მონიტორინგის სქემა

BPaL რეჟიმით მკურნალობის შესაფასებლად და გვერდითი მოვლენების მონიტორინგისთვის საჭირო კვლევების ჩამონათვალი და პერიოდულობა მოცემულია ქვევით სქემის სახით.

გამოკვლევა	საწყისი დიაგნოსტიკისას	2 კვირაში	ყოველთვიურად	მკურნალობის დასრულებისას	მკურნალობის დასრულების შემდეგ 6 და 12 თვეში
კლინიკური დათვალიერება					
კლინიკური შეფასება	X	X	X	X	X
ფსიქოსოციალური შეფასება	X	X	X	X	X
წონა/BMI	X	X	X	X	X
ქმედუნარიანობის სტატუსი	X				
პერიფერიული ნეიროპათიის შეფასება	X	X	X	X	
მხედველობის და ფერთა აღქმის შეფასება	X	X	X	X	
გვერდითი მოვლენების შეფასება და მიდევნება	X	X	X	X	X
კონსულტაცია მკურნალობის გამოსავლის მისანიჭებლად				X	X
ბაქტერიოლოგიური შეფასება					
ნახველის ნაცხის მიკროსკოპია	X		X	X	X
ნახველის კულტურალური კვლევა	X		X	X	X
მედიკამენტებისადმი მგრძობელობის ტესტი* ნახველზე	X	თუ ნაცხი ან კულტურა დადებითია			
სხვა მასალაზე (ნაცხი/კულტურა/DST)	X	თუ მკურნალობაზე პასუხი დოკუმენტირებული არ არის			
რადიოლოგიური, ეკგ და ლაბორატორიული შეფასება					
გულმკერდის რენტგენოგრაფია	X			X	X
ეკგ	X	X	X	X	
სისხლის საერთო ანალიზი	X	X	X	X	
ღვიძლის ფუნქციური სინჯები (AST, ALT, ბილირუბინი)	X	X	X	X	
შრატში ელექტროლიტები	X				
შარდოვანა, კრეატინინი	X				
ფებმდომობის ტესტი	X				
HIV/HBV/HCV ტესტები	X				
შაქრის დონე სისხლში/HbA1c	X				
* Xpert MTB/RIF, მეორე რიგის ჰაინის ტესტი (GenoType MTBDRsl), კულტურალური მეორე რიგის DST, შემდეგი თაობის სექვენირება (სადაც ხელმისაწვდომია).					

9. მოსალოდნელი შედეგები

პროტოკოლის დანერგვის შედეგად მოსალოდნელია მულტირეზისტენტობასთან ერთად დამატებით ფთორქინოლონისადმი რეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობის ხარისხის გაუმჯობესება, წარმატებული გამოსავლის მაჩვენებლის ზრდა და რეზისტენტული შტამის ტრანსმისიის რისკის შემცირება.

10. აუდიტის კრიტერიუმები

- მულტირეზისტენტობასთან ერთად დამატებით ფთორქინოლონისადმი რეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტთა რაოდენობა და იმ პაციენტთა წილი (%), ვისთანაც მკურნალობა ბედაქილინის, პრეტომანიდის და ლინეზოლიდის შემცველი (BPaL) რეჟიმით ჩატარდა;
- ბედაქილინის, პრეტომანიდის და ლინეზოლიდის შემცველი (BPaL) რეჟიმით ნამკურნალები პაციენტების რაოდენობა და იმ პაციენტთა წილი (%), ვისთანაც ამ რეჟიმით მკურნალობა წარმატებული გამოსავლით დასრულდა.

11. პროტოკოლის გადახედვის ვადები

პროტოკოლის გადახედვა მოხდება 2 წლის ვადაში, წყარო გაიდლაინის გადახედვის შემთხვევაში - უფრო ადრე.

12. პროტოკოლის დანერგვისთვის საჭირო რესურსი

პროტოკოლის დანერგვისთვის საჭირო რესურსი იხილეთ დანართ №1-ში.

13. რეკომენდაციები ადგილობრივ დონეზე პროტოკოლის ადაპტირებისთვის

პროტოკოლის პრაქტიკაში დასანერგად მნიშვნელოვანია შემდეგი ღონისძიებების განხორციელება:

1. პროტოკოლის ელექტრონული ვერსიის განთავსება საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს ვებ-გვერდზე (www.moh.gov.ge).
2. პროტოკოლის საფუძველზე უწყვეტი სამედიცინო განათლების პროგრამის შემუშავება და ჯანდაცვის შესაბამისი პერსონალისთვის ტრენინგების ორგანიზება.
3. პროტოკოლის პრაქტიკაში დანერგვის შეფასება კლინიკური აუდიტის საშუალებით.

14. გამოყენებული ლიტერატურა

1. WHO Operational Handbook on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment; 2020; <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>;
2. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment; 2020; <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.

15. პროტოკოლის ავტორები

ზაზა ავალიანი - მედიცინის დოქტორი; ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრის დირექტორი; საქართველოს ფთიზიატრთა და პულმონოლოგთა ასოციაციის თავჯდომარე;

ნანა ქირია - მედიცინის დოქტორი; ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრის დირექტორის მოადგილე კლინიკურ დარგში; ივანე ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის პროფესორი;

ნინო ლომთაძე - ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრის ეპიდზედამხედველობის და სტრატეგიული დაგეგმვის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; გლობალური ფონდის ტუბერკულოზის პროგრამის კოორდინატორი;

ლალი მიქიაშვილი - ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრის რეზისტენტული ტუბერკულოზის განყოფილების ექიმი ფთიზიატრი;

ნელი სოლომონია - გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის კოორდინატორი.

განსაკუთრებული მადლობა გაიდლაინზე მუშაობის პროცესში აქტიური მონაწილეობისათვის ტუბერკულოზის კლინიკური მართვის საერთაშორისო ექსპერტს ვივიან კოქსს.

ადამიანური და მატერიალურ-ტექნიკური რესურსი

რესურსი	ფუნქციები/მნიშვნელობა	შენიშვნა
ადამიანური		
ფთიზიატრი	მულტირეზისტენტობასთან ერთად დამატებით ფთორქინოლონისადმი რეზისტენტული ტუბერკულოზის სამკურნალო BPaL რეჟიმის კრიტერიუმების შესაბამისად შერჩევა და უშუალო მეთვალყურეობით მკურნალობის უზრუნველყოფა	
ექთანი	ბედაქილინის, პრეტომანიდის და ლინეზოლიდის საჭირო დოზების შენახვა და განაწილება	
ფარმაცევტი	ბედაქილინის, პრეტომანიდის და ლინეზოლიდის საჭირო მარაგის უზრუნველყოფა	
მენეჯერი/ადმინისტრატორი	პროტოკოლის დანერგვის ხელშეწყობა; დანერგვაზე მეთვალყურეობა; აუდიტის ჩატარება და შედეგების ანალიზი	
მატერიალურ-ტექნიკური		
ბედაქილინის, პრეტომანიდის და ლინეზოლიდის საკმარისი მარაგი	BPaL რეჟიმით მულტირეზისტენტობასთან ერთად დამატებით ფთორქინოლონისადმი რეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობის უზრუნველყოფა	სავალდებულო
პაციენტის საგანმანათლებლო მასალები	პაციენტის ინფორმირება BPaL რეჟიმის შესახებ	