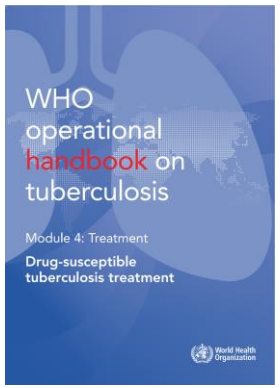
Ранний опыт Беларуси по внедрению и наращиванию использования BPaL(M)

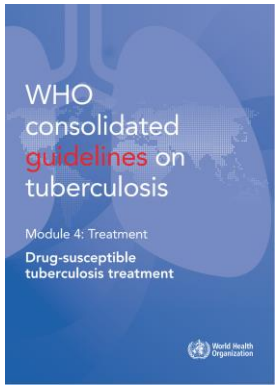
Проф. Алена Скрягина

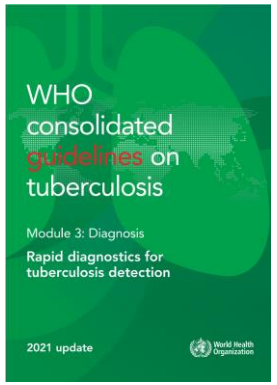
20-й вебинар посвященный обновлению руководства ВОЗ по лечению ЛУ-ТБ от 2022 года

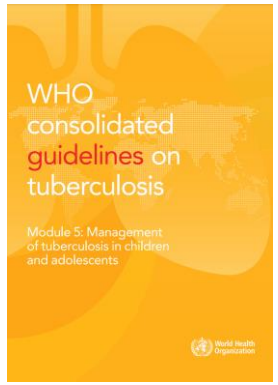
24 февраля 2023

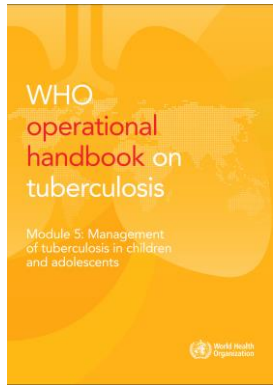
Новые рекомендации ВОЗ, 2021 – 15.12.2022
Новое национальное руководство, 16.12.2022

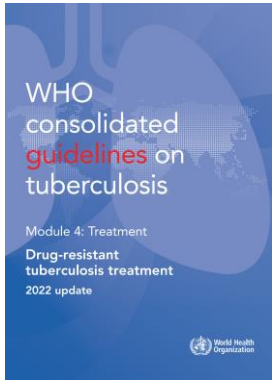


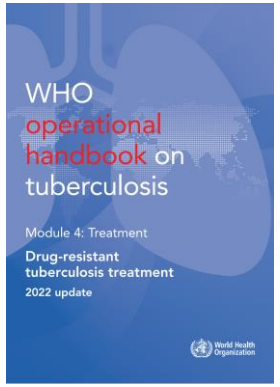












МІНІСТЭРСТВА АХОВЫ ЗДАРОЎЯ РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ПАСТАНОВА

16 декабря 2022 № 118

г. Мінск

ПОСТАНОВЛЕНИЕ

г. Минск

Об утверждении клинического протокола

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435–XII «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8, подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь,

ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое и детское население)» (прилагается).

2. Признать утратившим силу постановление Министерства здравоохранения от 4 апреля 2019 г. № 26 «Об утверждении клинического протокола».

3. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

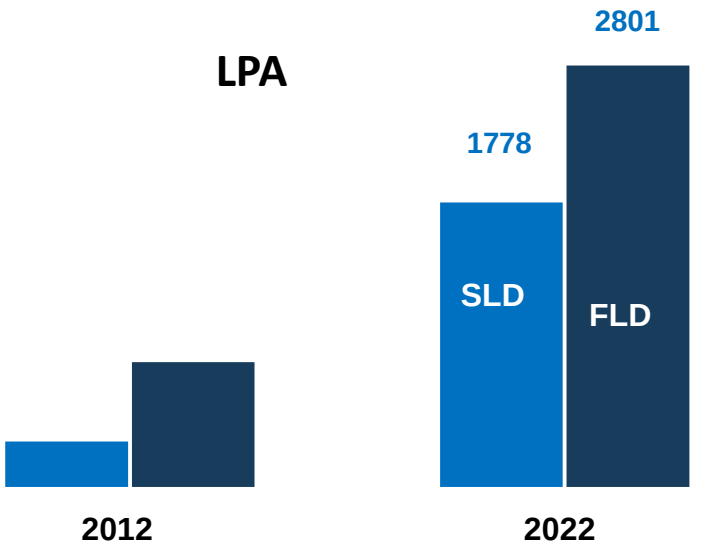
Министр Д.Л.Пиневич

СОГЛАСОВАНО

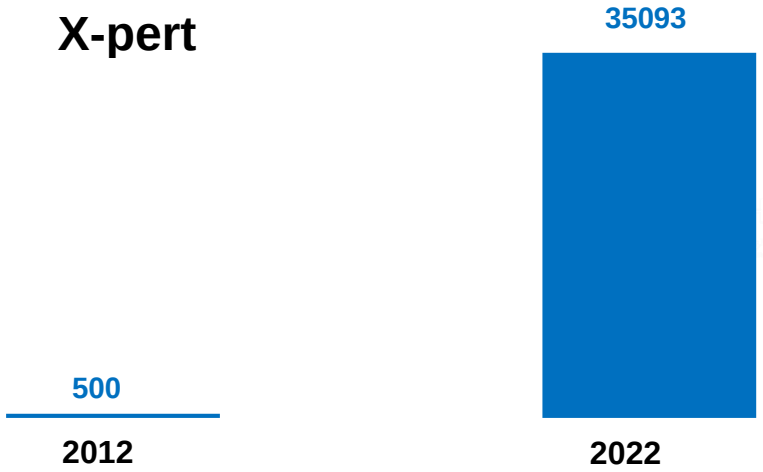
Брестский областной исполнительный комитет

Витебский областной исполнительный комитет

Быстрая молекулярная диагностика



WRD к ПТП 1 и 2 ряда в > 90% случаев

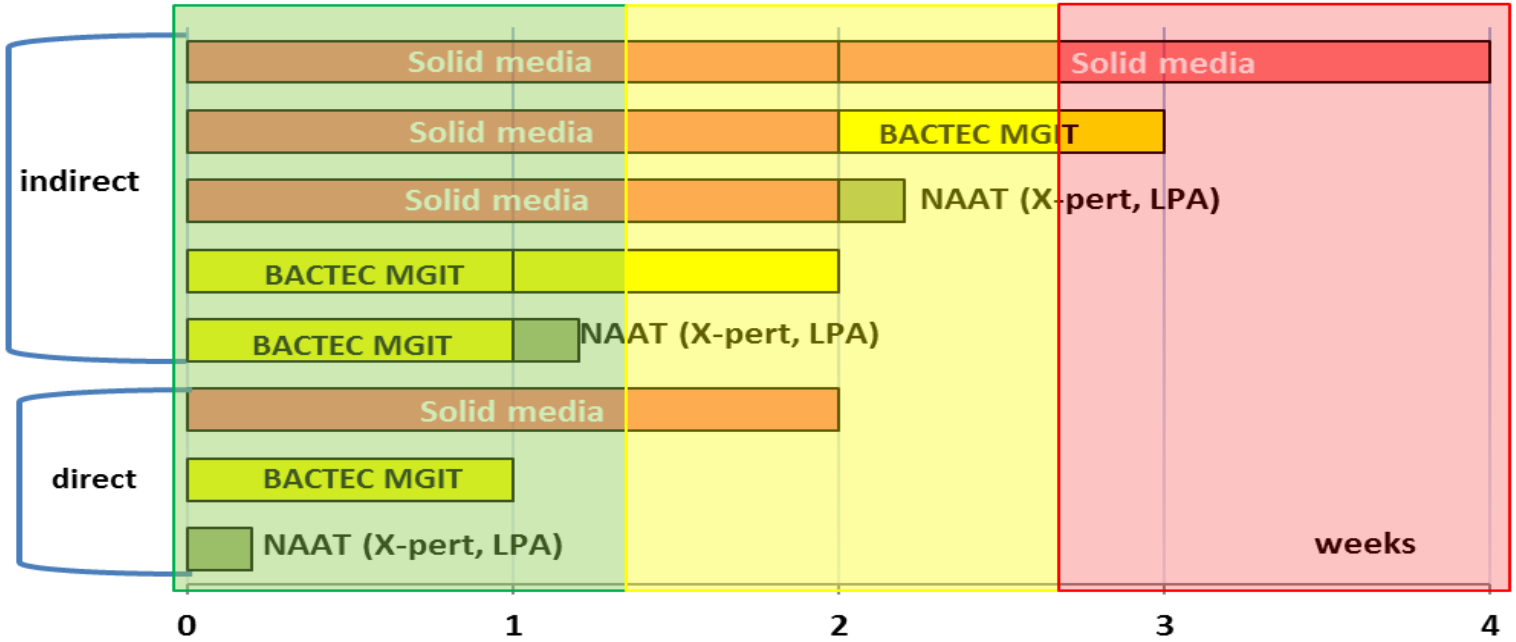


Приемлемое время для начала лечения

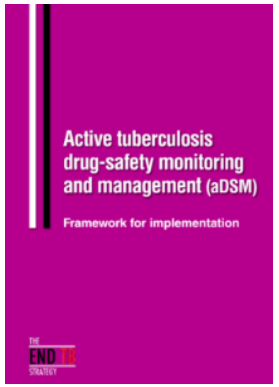
ТЛЧ к ПТП 1 и 2 ряда, вкл. Bdq Pa Lzd Cfz Dlm

Оборудование для секвенирования

Коллекционирование МБТ штаммов с 2015



Активный мониторинг безопасности лечения (аМБЛ), взаимодействие с системой ФН



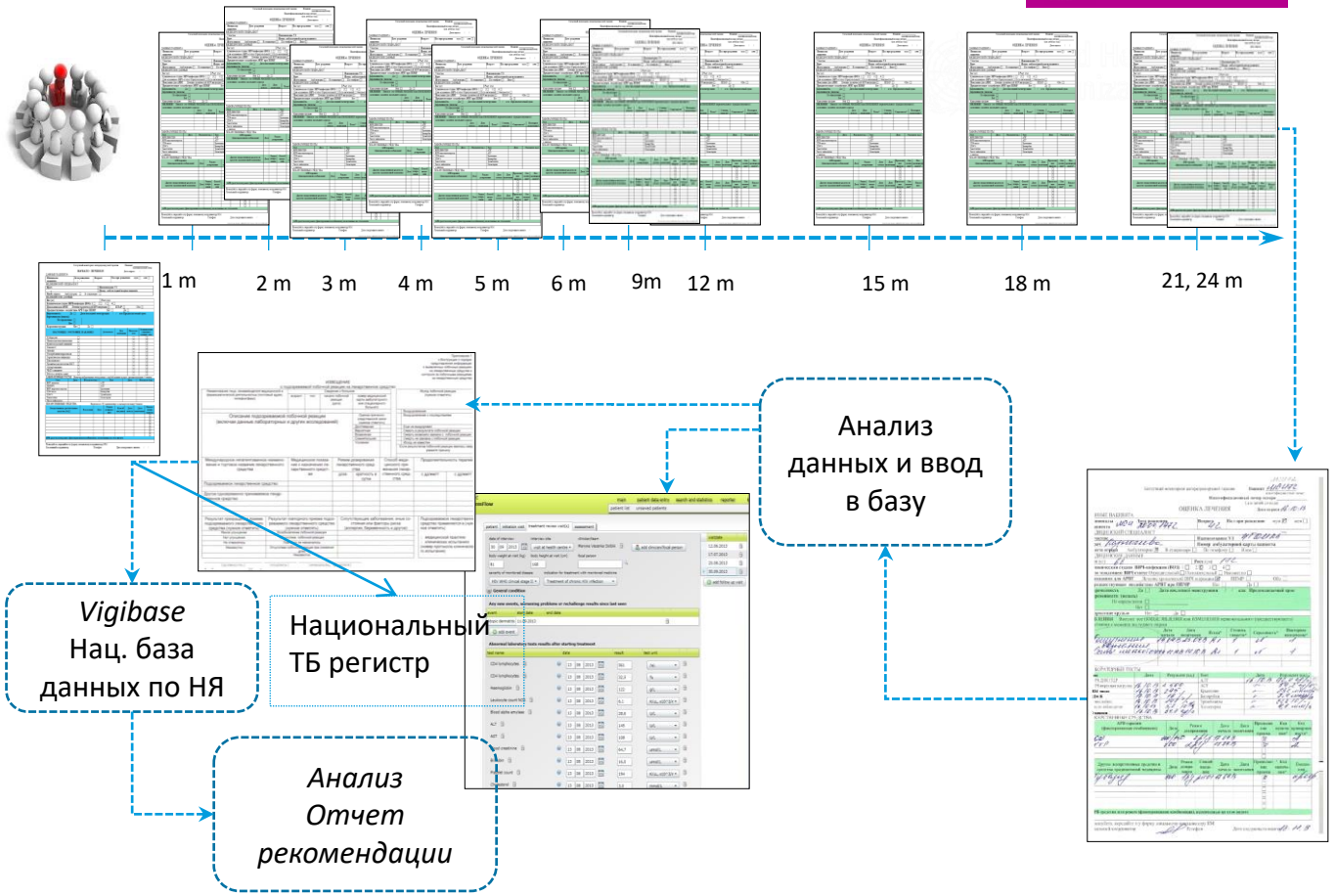
Нормативная база, потенциал НТП

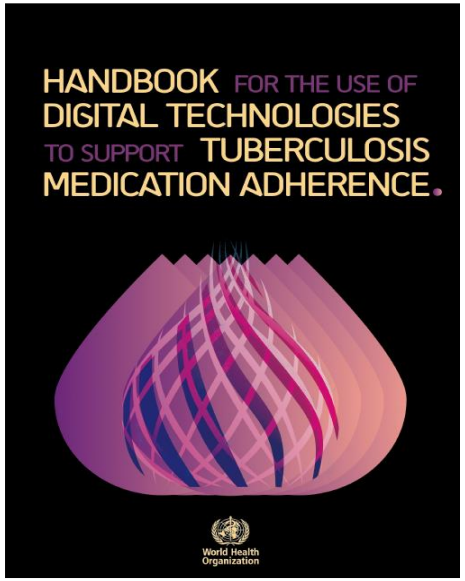
Нац. ТБ политика, основанная ВОЗ рек-х
Лаб. и диагн. потенциал
Система закупок лекарств
Национальный ТБ регистр (ФН)
УиО, МиО
Финансовые ресурсы (в т.ч. ГФ, ВОЗ, MSF)

Национальная система ФН

Нац. ФН политика, основанная ВОЗ рек-х
Спонтанное репорт-е: 5,4 на 100 000

КМ - ВИЧ, 2012	КМ - ВИЧ М/ШЛУ-ТБ, 2013
КМ - LZD, 2014	КМ - BDQ, 2015
КМ - DLM, 2016	КМ - BDQ+DLM, 2016
аМБЛ - мКРЛ, 2018	





Видео контролируемое лечение

7 дней в неделю

Охват - 49% ТБ пациентов

Video-observed treatment for tuberculosis patients in Belarus: findings from the first programmatic experience

To the Editor:

The treatment of tuberculosis requires daily intake of multiple medications for between 6 months and 2 years, or more [1, 2]. This long duration predisposes to the interruption of medications with the risk of the emergence of drug resistance, death, disease persistence and continued transmission of tuberculosis in the community. Directly observed treatment, together with patient support, has been recommended to improve adherence [3]. However, daily treatment observation presents challenges for both patients and observers, which have limited its implementation [4]. Digital technologies, like video (or virtually)-observed treatment (VOT) can help bridge the gap between patients and health services and promote adherence [5]. VOT usually requires patients to film themselves taking medications on a computer or mobile device and then transmit these images to a remote observer *via* the internet [6–9]. Video technology has been available for more than a decade, but the increasing availability of smartphones and broadband internet is making VOT practical to implement even in resource-constrained settings.

Belarus, an upper-middle-income country in eastern Europe with a population of 9.5 million reports high levels of multidrug-resistant tuberculosis (resistance to rifampicin and isoniazid), which requires many patients to start long second-line treatment regimens each year: 1949 patients in 2015 alone. These patients need directly observed treatment daily due to the high risk of loss to treatment follow-up [10, 11].

ANNEX V. PROGRAMMATIC IMPLEMENTATION OF VOT IN BELARUS

Example of a 5-year timeline[10]

Objective(s). To develop and implement a national VOT programme in Belarus in support of treatment adherence and supervision during the ambulatory phase of treatment, and to improve TB treatment outcomes

Phase 1. Planning (Year 1 – 2015)
- *Conduct a feasibility assessment* – conducted by WHO in January 2015 with support of the European Respiratory Society (ERS)
- *Engage stakeholders to provide input on solution* – WHO survey of public views on priority areas in early 2015, WHO/ERS joint technical consultation to develop detailed technical TPP for VOT in February 2015
- *Develop a costed project proposal* – developed by the Global Fund in February 2015
- *Establish a working group to provide oversight and guidance* – established by the Ministry of Health of Belarus in February 2015
- *Draft detailed technical specifications* – drafted by local Belarusian company "BelPromProject" for VOT app in May 2015
- *Secure in-country ethics committee approval for pilot project* – secured through Ministry of Health in September 2015

Phase 2. Development/adaptation (Year 2 – 2016)
- *Finalize the software* – development finalized by BelPromProject in January 2016
- *Link solution to current national digital health systems* – "VOT module" added to the Ministry of Health of Belarus' national electronic tuberculosis patient registers in February 2016
- *Train staff* – trained dispensary nurses in January 2016
- *Distribute hardware and train patients* – distributed smartphones and trained patients in January 2016

Phase 3. Roll-out (Years 2 & 3 – 2016-2017)
- *Initiate patient enrolment* – initiated single-site preliminary pilot in Minsk in January and February 2016
- *Monitoring and evaluation of pilot study results* – monitoring by NTP, Ministry of Health of Belarus from January to October 2016
- *Publication of preliminary results* – pilot findings published in European Respiratory Journal in March 2017 *(58)*

Phase 4. Maintenance/scale up (Years 2–5 – late 2016–2019)
- *Expansion of solution nationwide* – expansion to all seven country regions with planned recruitment of 450 patients (150/year) with Belarus Red Cross and the Global Fund from October 2016 to 2019; 231 patients from all regions of the country were on VOT by 1 September 2017

10 Adapted from Box 4.1 *(67)*

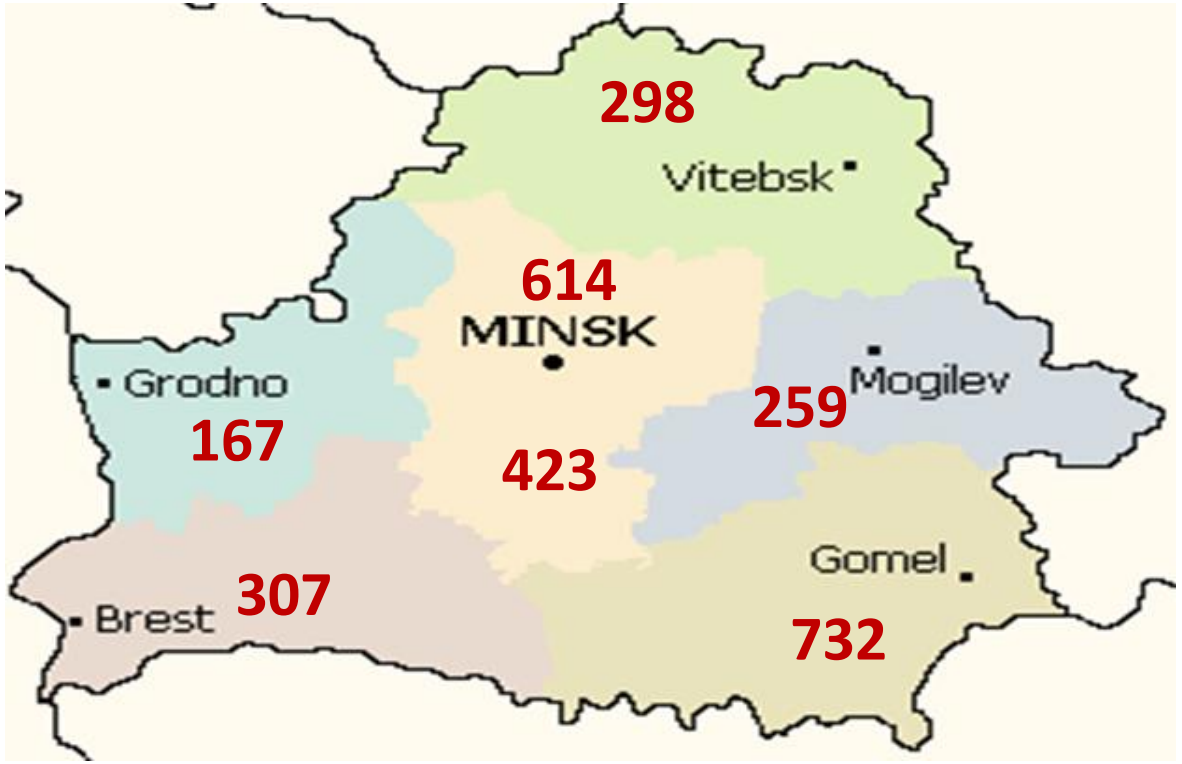


TABLE 1 Profile of tuberculosis patients in the pilot video-observed therapy (VOT) programme in Minsk, Belarus (2016)

Age-group years	Sex	Tuberculosis resistance pattern	VOT episodes (by May 12, 2016)	Video recording of insufficient quality
20–29	Male	MDR-TB	99	7 (7)
30–39	Male	Isoniazid-monoresistant	102	5 (5)
20–29	Female	Drug-susceptible	99	1 (1)
<20	Female	MDR-TB	91	1 (1)
40–49	Male	Drug-susceptible	82	1 (1)
20–29	Male	Drug-susceptible	43	1 (2)
30–39	Male	MDR-TB	28	2 (7)
30–39	Female	MDR-TB	22	0 (0)
20–29	Female	MDR-TB	14	0 (0)
30–39	Female	Drug-susceptible	15	0 (0)

Data are presented as n or n (%). MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis.

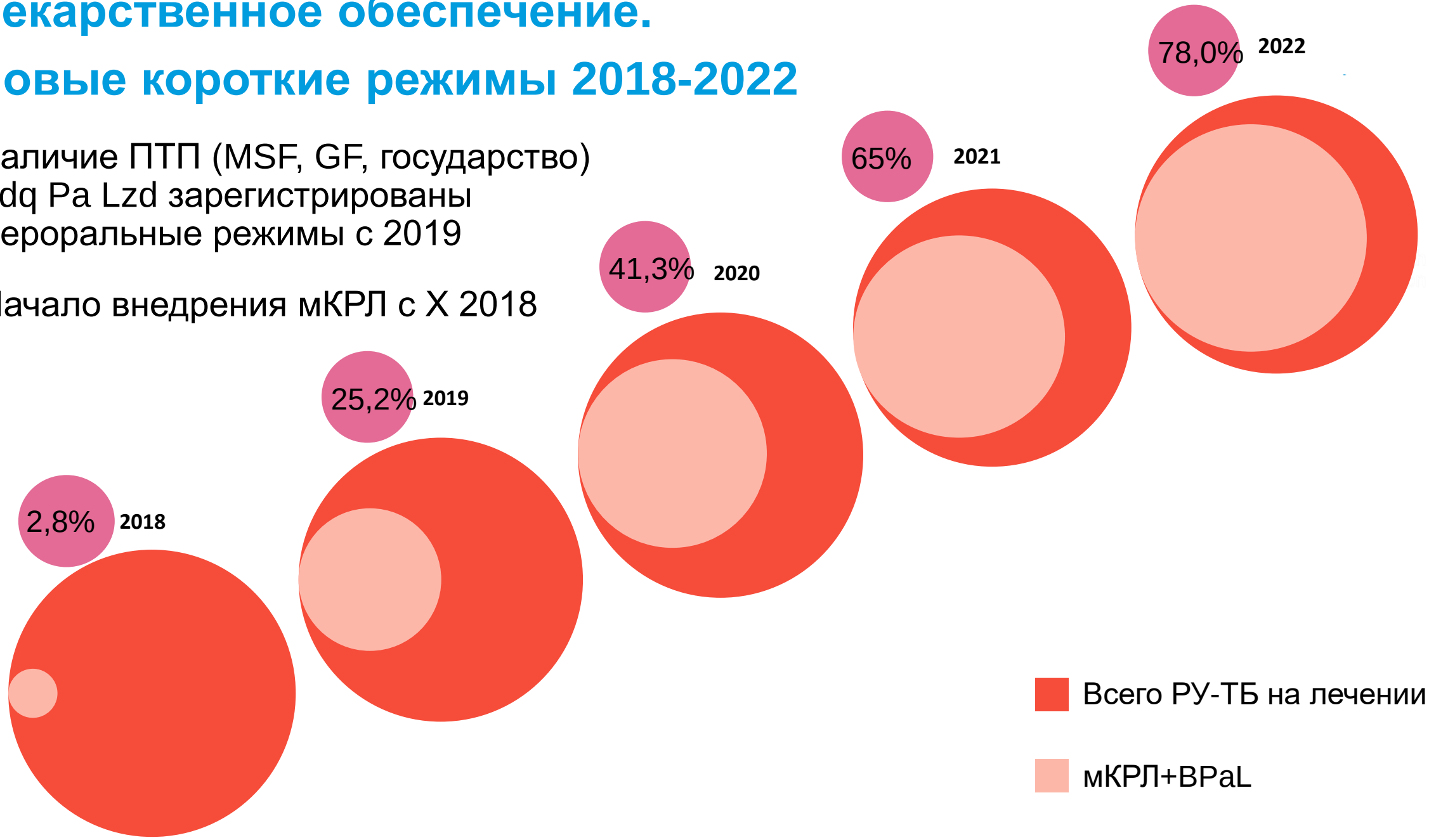
Регионы	N=2800
Минск	614
Минская	423
Гомельская	732
Могилевская	259
Витебская	298
Брестская	307
Гродненская	167

Используемые обозначения и представление этого материала не подразумевают выражение какого-либо мнения относительно правового статуса какой-либо страны, территории, города или района или их властей, или относительно делимитации границ и рубежей

Лекарственное обеспечение.
Новые короткие режимы 2018-2022

Наличие ПТП (MSF, GF, государство)
Bdq Pa Lzd зарегистрированы
Пероральные режимы с 2019

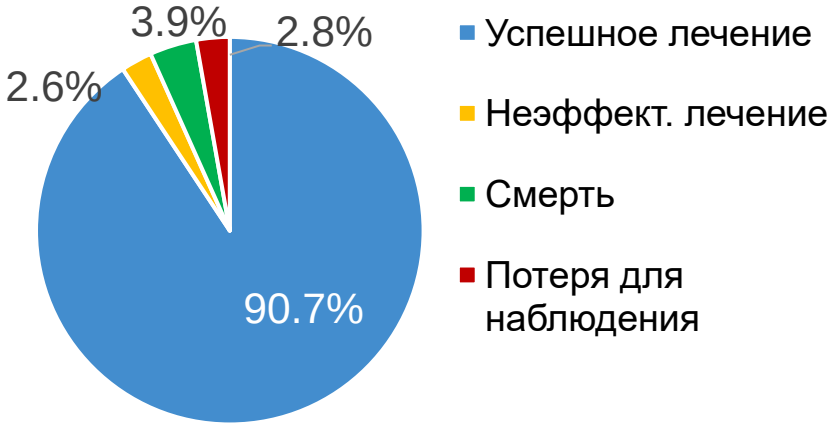
Начало внедрения мКРЛ с X 2018



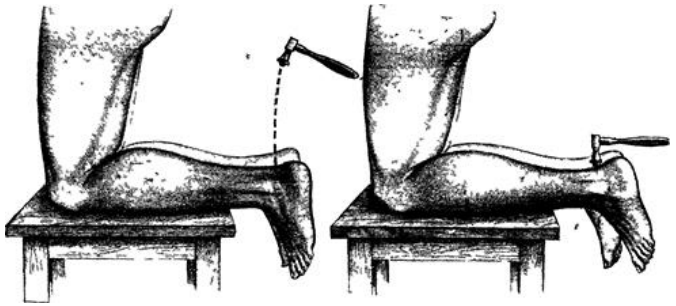
РУ-ТБ Консилиум. Опыт внедрения ОИ мКРЛ

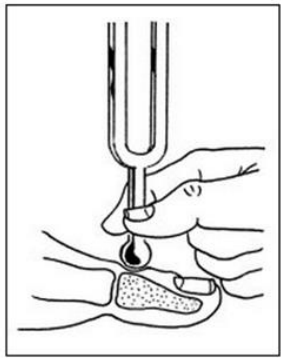
- Консилиум РУ-ТБ - с 2010, онлайн - III 2020
- Регулярные мониторинговые визиты

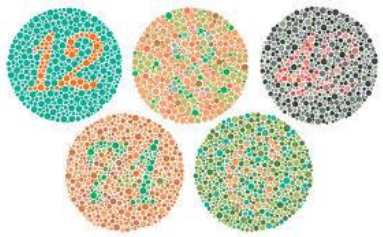
Региональная когорта
n=537

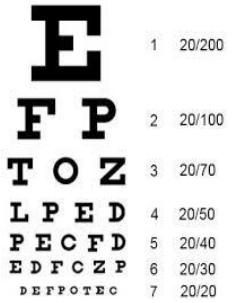


- Навыки ведения аМБЛ, инструменты и оценка неврологического статуса, остроты зрения и цветоощущения
- проверка качества «Monitoring template»





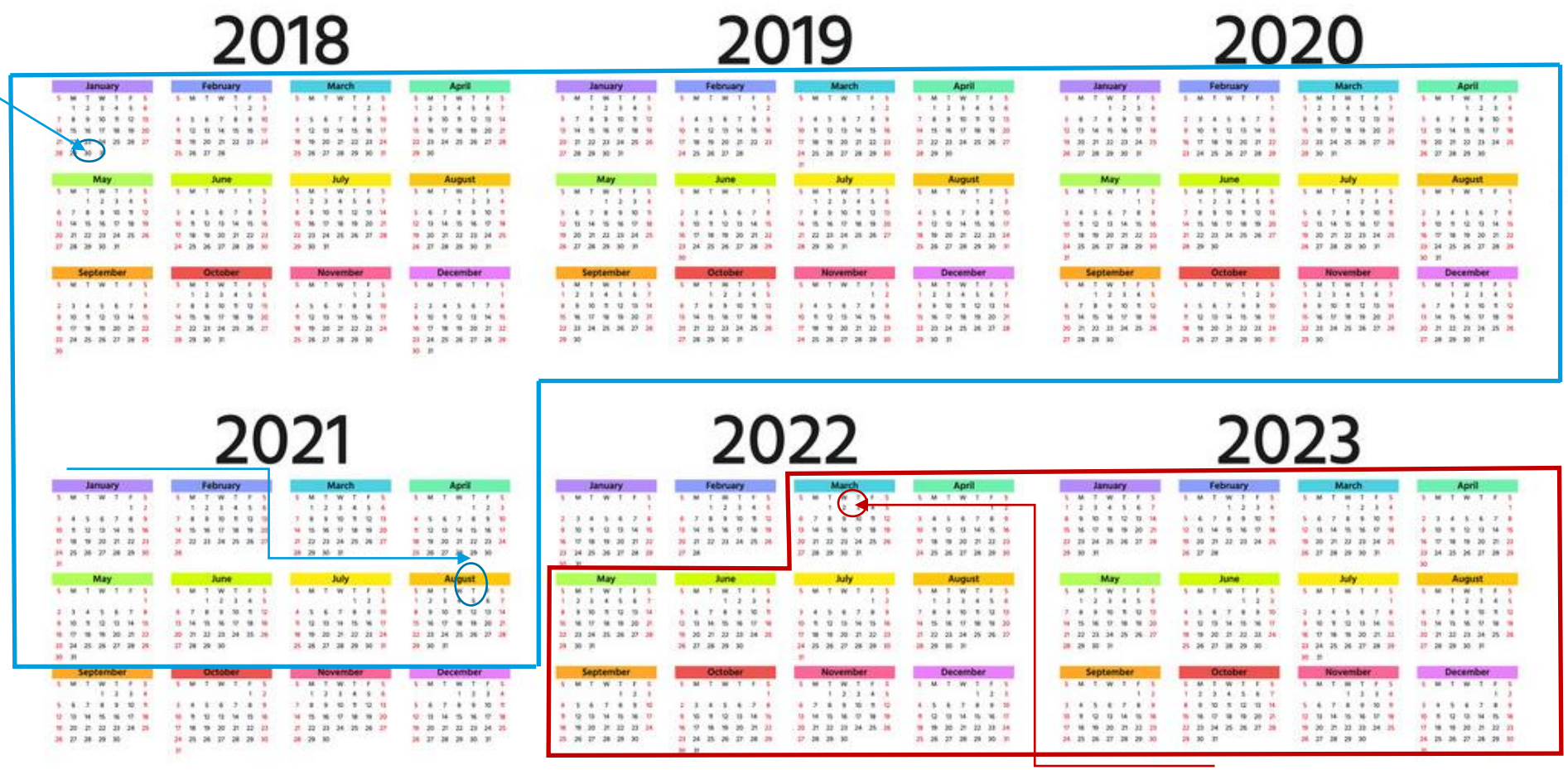




Опыт использования BPaL(M): Клиническое (КИ) и операционное (ОИ) исследования

1й пациент КИ

Завершение КИ



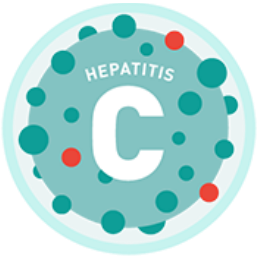
1й пациент ОИ

Клиническое испытание TB-Practecal BPaL/M/C

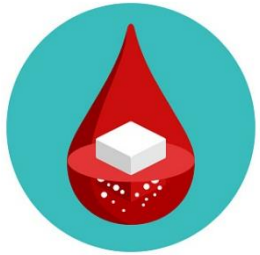
Сопутствующие заболевания

10,6%

1,5%



13,6%



0,0%

HEPATITIS B

Факторы риска

21,2%

18,2%

BMI<18.5

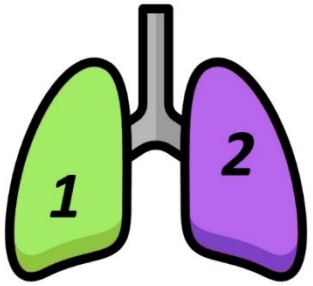
Исход	n	%
Успешное лечение	60	85,7
Исключен из исследования	10	14,3

Характеристика ТБ процесса

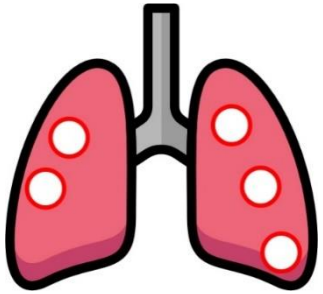
27,3%

62,2%
одностороннее

37,8%
двустороннее

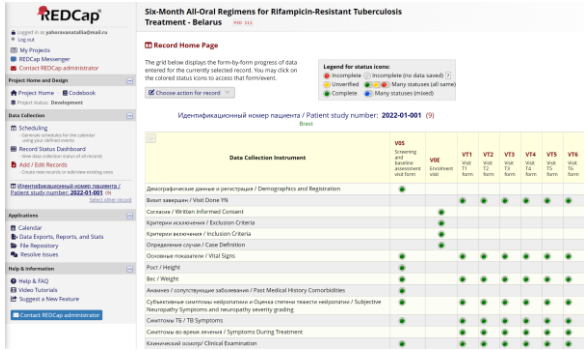


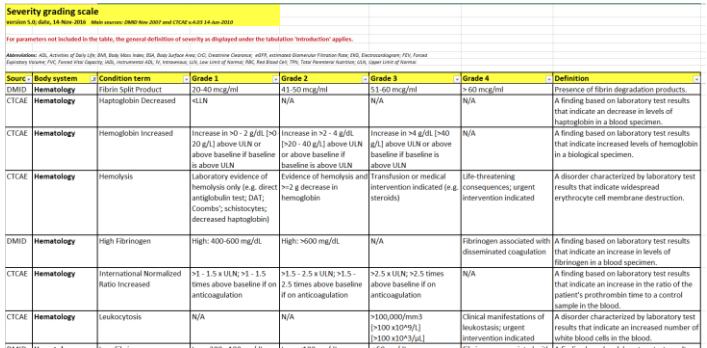
21,2%

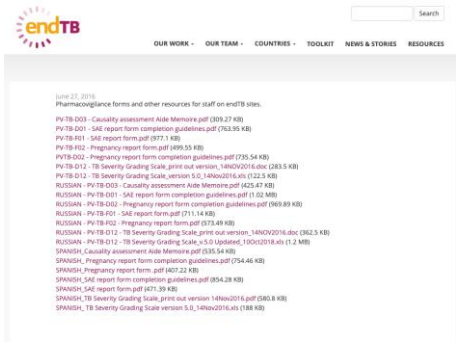


Мониторинг лечения BPaLM

	Исследование/Обследование	Исходная оценка и скрининг	Фаза лечения (Н=Неделя)						Последующее наблюдение (М=Месяц)	
			Н л 4	Н л 8	Н л 12	Н л 16	Н л 20	Н л 24	Мп 6	Мп 12
Клиническая оценка	Письменное информированное согласие	X								
	Анкетные данные, анамнез	X								
	Клинический осмотр[1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Соблюдение лечения		X	X	X	X	X	X		
	Сопутствующая терапия		X	X	X	X	X	X	X	
	Нежелательные явления		X	X	X	X	X	X	X	
Бактериологические исследования	Мазок мокроты	X (2)	X	X	X	X (2)	X	X (2)	X	X
	Посев мокроты	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	mWRDT (GeneXpert)[2]	X								
	Экспресс-тест на устойчивость к FQ [3]	X								
	ТЛЧ (R/FQ +/- Bdq +/- Lzd)[4]	X					(X)	(X)	(X)	(X)
	Количество гемоглобина/тромбоцитов/лейкоцитов	X	X	X	X	X	X	X		
Лабораторные исследования	Креатинин сыворотки крови (на момент включения в исследование и при наличии клинических показаний или отклонений на ЭКГ)	X								
	Сывороточный калий (на момент включения в исследование и при наличии клинических показаний или отклонений на ЭКГ)	X								
	Липаза сыворотки крови (по клиническим показаниям)	X								
	Ферменты печени в сыворотке крови	X	X	X	X	X	X	X		
	Тест на беременность (для женщин)[5]	X								
	Анализ на ВИЧ и анализ на гепатит[6]	X								
	Глюкоза в крови /HbA1c[7]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Другие исследования	Рентгенография грудной клетки[8]	X						X		
	ЭКГ[9]	X	X	X	X	X	X	X		
	Скрининг на остроту зрения и обследование с использованием краткого скрининга периферической нейропатии (КСПН) [1]	X	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)		



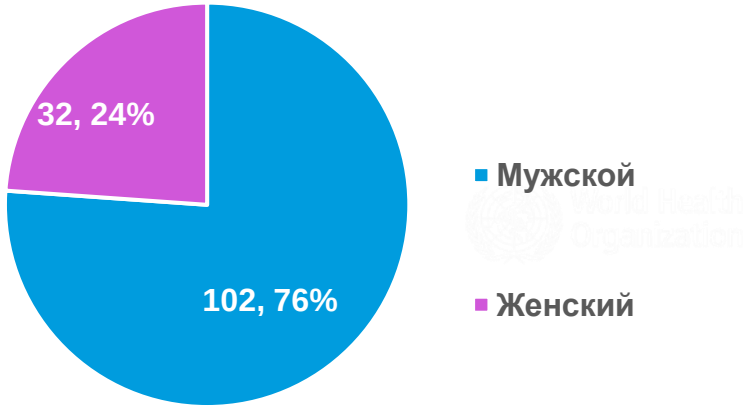


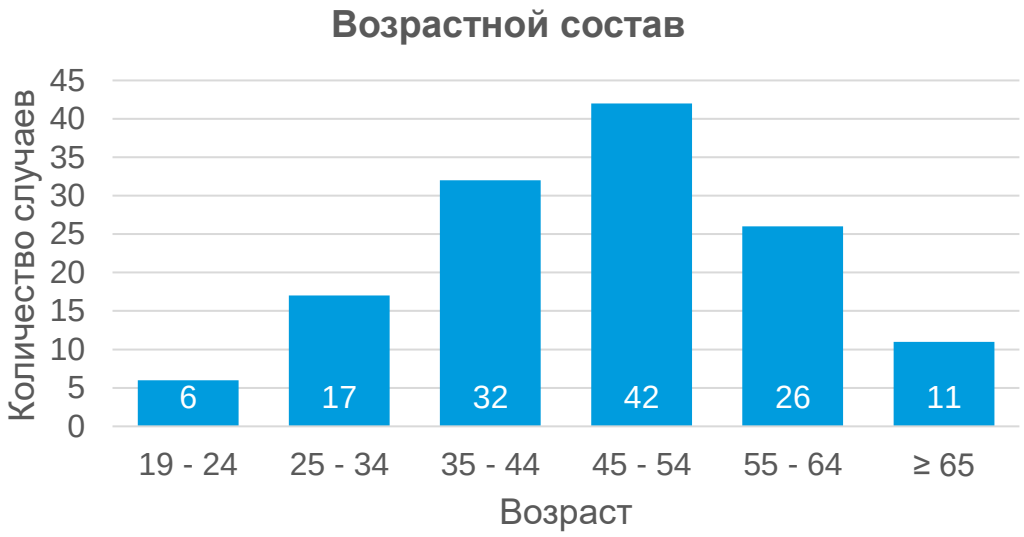


Опыт использования BPaLM

02.03.2022 - включен первый пациент,
всего включено – 197 пациентов,
из них 134 - завершили лечение

Туберкулез в анамнезе - 31 из 134 (23,1%)



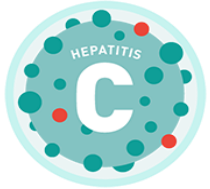


BPaLM, характеристика пациентов, n=134

Сопутствующие заболевания

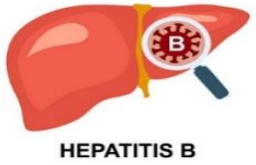
6,7%

10,4%

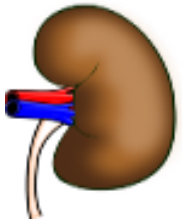


5,2%

3,0%



1,5%



16,4%

2,2%

2,2%

Факторы риска

25,4%

6,0%

1,5%

0,7%

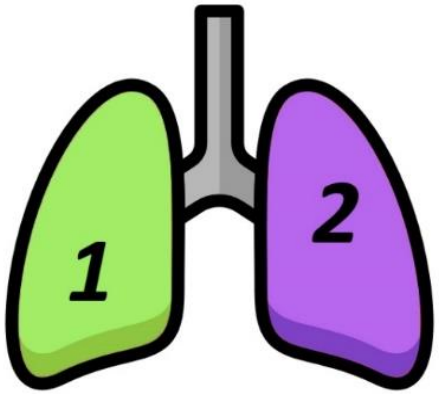
17,2%

BMI<18.5

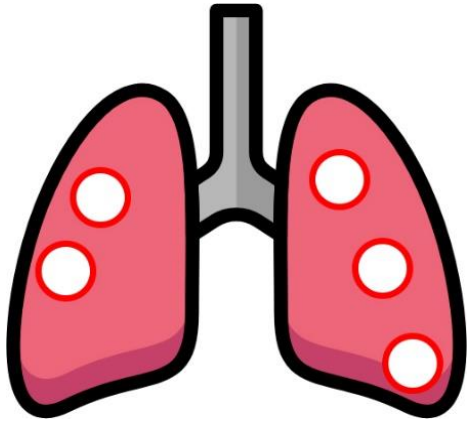
BPaLM, характеристика ТБ процесса, n=134

30,6%

64,9%
одностороннее
32,8%
двустороннее
2,2%
ВЛТБ

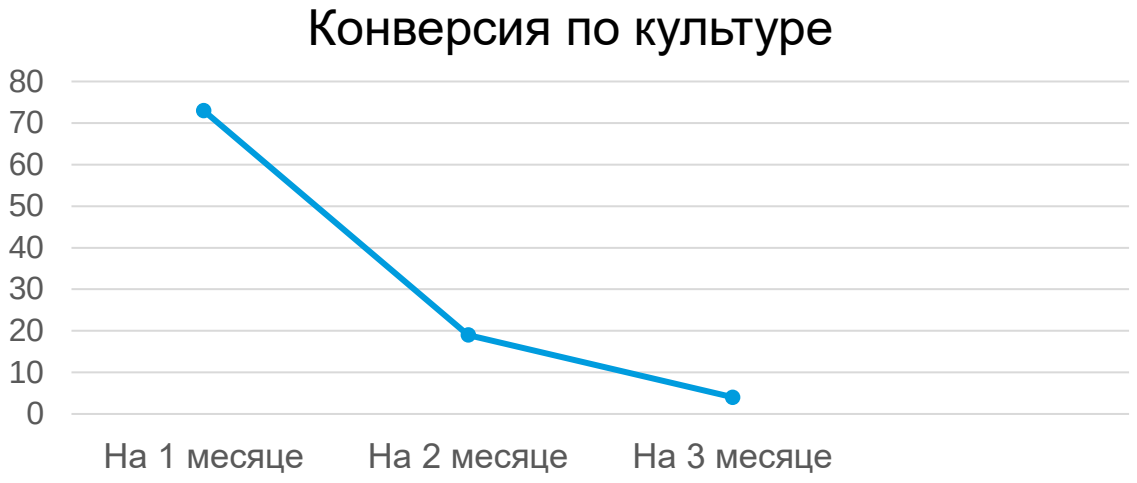


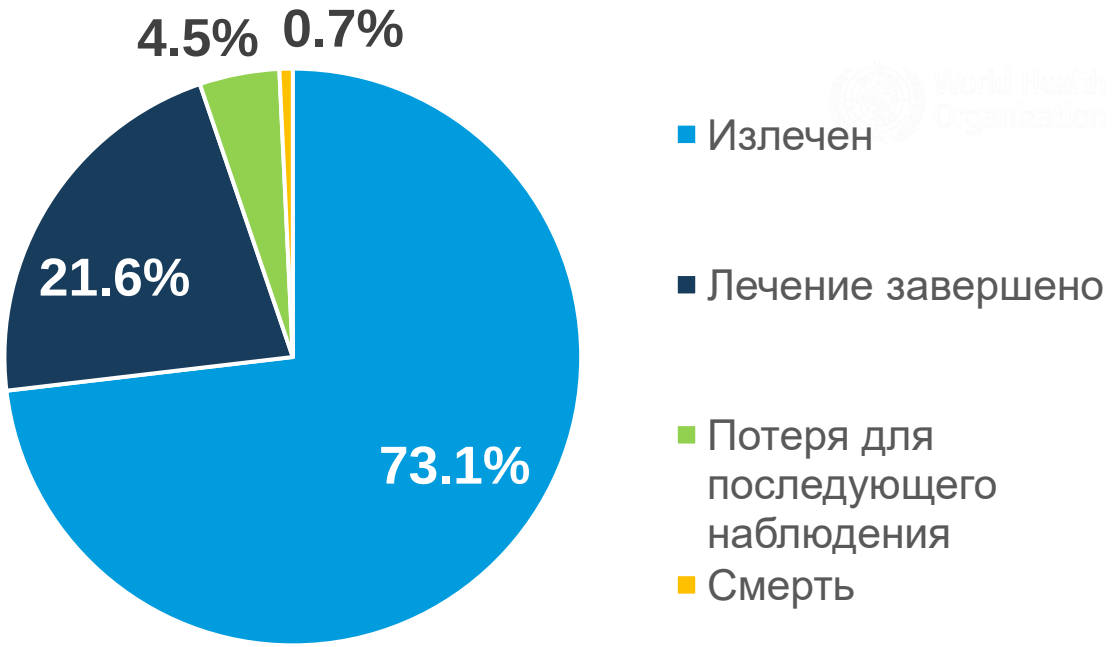
40,3%
с полостями
22,4%
односторонние
17,9%
двусторонние



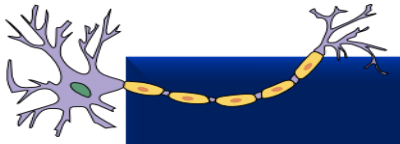
Оценка эффективности лечения BPaLM, n=134

Успех лечения – 94.8%





Активный мониторинг и управление безопасностью лекарств (аМБЛ), BPaLM n=134



Периферическая нейропатия

Миелосупрессия

(анемия, тромбоцитопения, нейтропения)

Пролонгированный интервал QTcF

Нарушение зрительного нерва

Гепатит

K

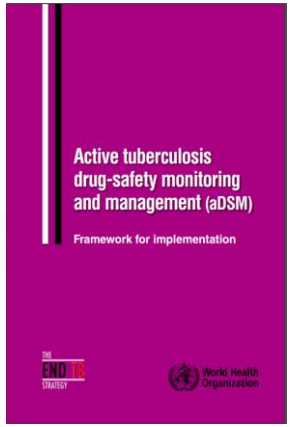
Mg

↓K

↓ Mg

Гипотиреоз

Панкреатит

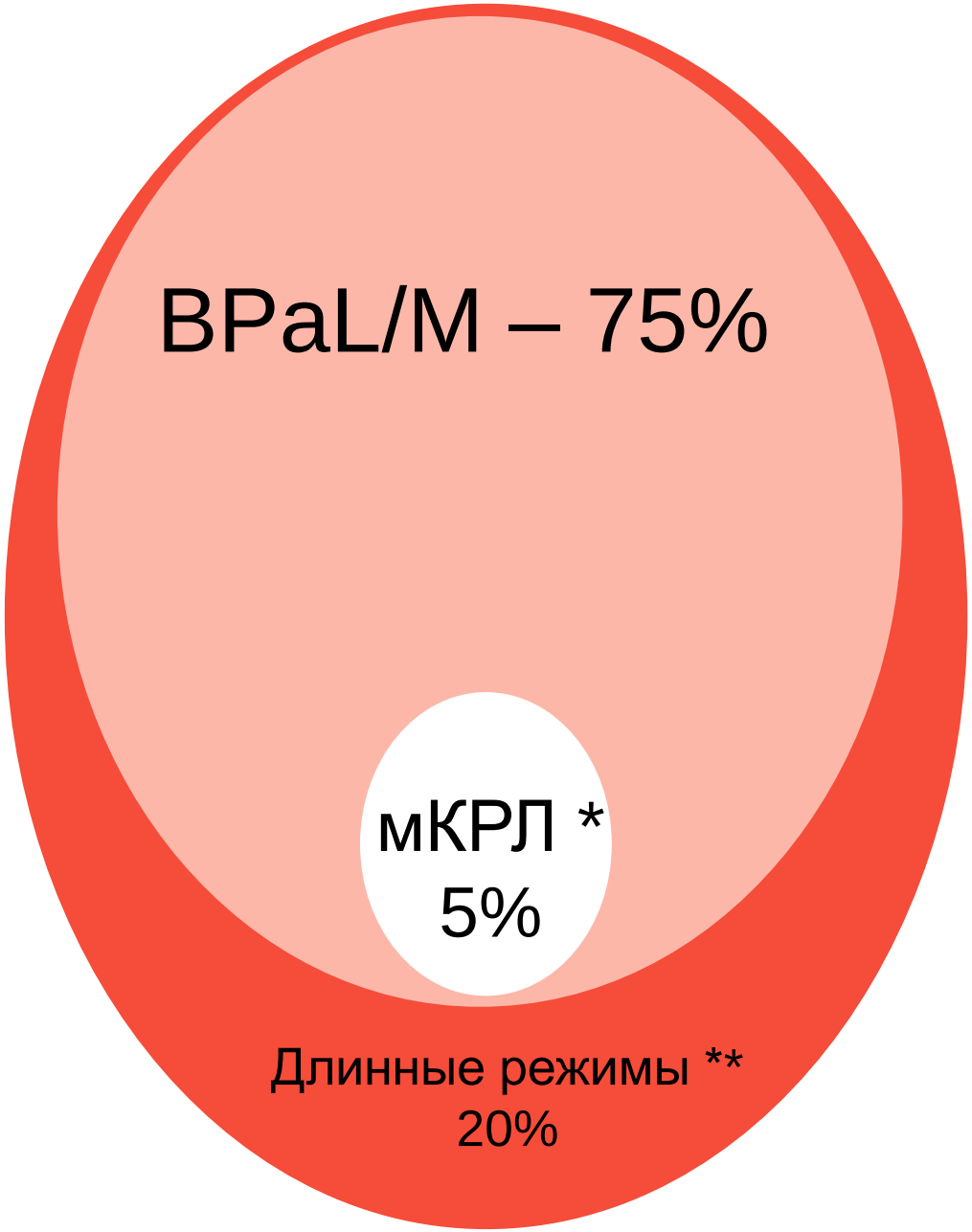


«Промежуточный пакет»:

Серьезные нежелательные явления - 11 у 9 пациентов

Нежелательные явления, представляющие особый интерес - 0

Внедрение BPaL/M в Беларуси - 2023



* мКРЛ – 5%: дети < 14 лет, беременные, кормящие

** Длинные режимы – 20%:

- тяжелый ВЛТБ (ЦНС, милиарный, костно-суставной)
- резистентность к Bdq, Lzd, Pa, Lfx, Cfz, Dlm
- неудача в лечении из-за отсутствии конверсии, клинического ответа, дополнительной резистентности
- потеря для наблюдения
- непереносимость лекарств BPaL или мКРЛ
- состояния, требующие индивидуального подхода