



ВЕДЕННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА КО-ІНФЕКЦІЮ (ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ/СНІД)

(методичний посібник для лікарів)

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА
ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ

ВЕДЕННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ
ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА КО-ІНФЕКЦІЮ
(ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ/СНІД)

(методичний посібник для лікарів)

ПОДЯКА

Глобальне бюро охорони здоров'я, Управління охорони здоров'я, інфекційних захворювань та харчування (HIDN), Агентство США з міжнародного розвитку підтримали створення цього методичного посібника шляхом фінансування проекту «Challenge TB» на умовах Договору No. AID-OAA-A-14-00029. Посібник розроблено завдяки підтримці американського народу, наданій Агентством США з міжнародного розвитку (USAID). Зміст посібника є відповідальністю авторів та проекту «Challenge TB» та необов'язково відображає погляди USAID чи уряду Сполучених Штатів Америки.

Заклад-розробник:

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Укладачі:

Фещенко Юрій Іванович – директор НІФП НАМН України, академік НАМН України, д-р мед. наук, професор, (044) 275 04 02;

Черенько Світлана Олександрівна – завідувач відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМН України, д-р мед. наук, професор;

Литвиненко Наталія Анатоліївна – ст. наук. співроб. відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМН України, канд. мед. наук, (044) 275 41 33;

Процик Любомир Миронович – ст. наук. співроб. відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМН України, канд. мед. наук, (044) 275 42 00;

Погребна Марина Віталіївна – ст. наук. співроб. відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМН України, канд. мед. наук, (044) 275 41 33;

Сенько Юлія Олександрівна – ст. наук. співроб. відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМН України, канд. мед. наук, (044) 275 41 33;

Чоботар Оксана Петрівна – лікар відділення мультирезистентного туберкульозу НІФП НАМН України, канд. мед. наук, (044) 275 41 33;

Варицька Ганна Олександрівна – лікар відділення мультирезистентного туберкульозу НІФП НАМН України, канд. мед. наук, (044) 275 41 33;

Матвєєва Олена Валеріївна – директор Департаменту післяреєстраційного нагляду Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», канд. мед. наук (044) 498 43 58;

Ліццішина Олена Михайлівна – директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», канд. мед. наук (заступник голови з методологічного супроводу), (044) 536 13 40;

Терлеєва Яна Сергіївна – заступник директора з питань організації протитуберкульозних заходів ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України», (044) 281 23 57;

Павлюк Людмила Володимирівна – провізор ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України», (044) 281 23 57;

Ідрісова Марія – старший регіональний радник з туберкульозу, Представництво KNCV в Центральній Азії;

Гамазіна Катерина Олегівна – голова представництва PATH в Україні, директор проекту Challenge TB, (044) 496 26 28;

Павлова Ольга Вікторівна – координатор проекту Challenge TB, PATH, (044) 496 26 28;

Іваненко Тамара Володимирівна – координатор проекту Challenge TB, PATH, (044) 496 26 28;

Жеребко Ніна Миколаївна – координатор проекту Challenge TB, PATH, (044) 496 26 28;

Печериця Володимир Георгійович – головний позаштатний фтизіатр Полтавської області, головний лікар Полтавського обласного протитуберкульозного диспансеру;

Баненкова Євгенія Олександрівна – головний позаштатний фтизіатр Миколаївської області.

Рецензенти:

Ніколаєва О. Д. – доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, канд. мед. наук;

Калабуха І. А. – зав. відділення торакальної хірургії НІФП НАМН України, д-р. мед. наук, професор.

Голова профільної проблемної комісії МОЗ та НАМН України – академік НАМН України, д-р. мед. наук, професор Ю.І. Фещенко.

Голова експертної комісії – д-р. мед. наук, професор В.М. Мельник.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЗПСМ	Амбулаторія загальної практики-сімейної медицини
АД	Антидепресант
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АМБТ	Антимікобактеріальна терапія
АСТ	Аспартатамінотрансфераза
АРТ	Антиретровірусна терапія
ВААРТ	Високоактивна антиретровірусна терапія
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ГЕРХ	Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ГКС	Глюкокортикостероїди
ДЕЦ	Державний експертний центр МОЗ України
ДОТ	Безпосередній нагляд за прийомом протитуберкульозних препаратів
ЕГДС	Езофагогастродуоденоскопія
ПМСД	Первинна медико-санітарна допомога
ЗОЗ	Заклад охорони здоров'я
ЗЗТБ	Залишкові зміни після вилікування туберкульозу
ЗП-СМ	Загальна практика-сімейна медицина
ЗП-СЛ	Лікар загальної практики – сімейний лікар
ІП	Інгібітори протеази
ІПСШ	Інфекції, що передаються статевим шляхом
ІПП	Інгібітори протонної помпи
ІФХТ	Інтенсивна фаза хіміотерапії

КН	Клінічна настанова
КСБ	Кислотостійка бактерія
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛЖВ	Люди, які живуть з ВІЛ
ЛПМД	Лікувальний первинний медичний документ
МБТ	Мікобактерія туберкульозу
МГ	Молекулярно-генетичний метод дослідження
МРТБ	Мультирезистентний туберкульоз
НІЗТ	Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ННІЗТ	Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ОКХТ	Основний курс хіміотерапії
ПМД	Первинна медична допомога
ПР	Побічні реакції
ПТІ	Профілактика туберкульозу ізоніазидом
ПТП	Протитуберкульозні препарати
ПТХТ	Протитуберкульозна хіміотерапія
ПФХТ	Підтримуюча фаза хіміотерапії
РРТБ	Туберкульоз із розширеною резистентністю
СВІС	Синдром відновлення функції імунної системи
СІН	Споживачі ін'єкційних наркотиків
СНІД	Синдром набутого імунодефіциту людини
ТБ	Туберкульоз
ТБ/ВІЛ	Ко-інфекція (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)
ТБ 01	Медична картка лікування хворого на туберкульоз ТБ 01 (ф № 081 - 1/о)
ТБ 09	Виписка із історії хвороби стаціонарного хворого

ТМЧ	Тест медикаментозної чутливості
ТО	Туберкулінова одиниця
ФАП	Фельдшерсько-акушерський пункт
ФН	Фармаконагляд
ХРТБ	Хіміорезистентний туберкульоз
ХТ	Хіміотерапія
ЦЛКК	Центральна лікарська консультативна комісія
ЦНС	Центральна нервова система
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт
Сm	Капреоміцин
Е	Етамбутол
EFV	Ефавіренз
FTC	Ембрицитабін
Н	Ізоніазид
Km	Канаміцин
Lfx	Левофлоксацин
R	Рифампіцин
Rfb	Рифабутин
S	Стрептоміцин
TDF	Тенофовір
Z	Піразинамід
ЗТС	Ламівудин

ЗМІСТ

Вступ	11
1. Система фармаконагляду.....	13
2. Характеристика побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів	17
2.1 Класифікація побічних реакцій	17
2.2 Загальні принципи управління побічними реакціями.....	21
3 Етапи діагностики і лікування побічних реакцій	28
4 Алгоритми лікування побічних реакцій	33
4.1 Тактика надання невідкладної допомоги та подальше лікування пацієнта в разі виникнення анафілаксії.....	33
4.2. Тактика надання невідкладної допомоги та подальше лікування пацієнта в разі виникнення гострої токсико-алергічної реакції.....	34
4.3 Тактика обстеження пацієнта для скринінгу втрати слуху та лікування пацієнта в разі виникнення ототоксичних побічних реакцій	35
4.4 Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення ПР з боку шлунково-кишкової системи – нудоти, блювоти (підозра на гепатит).....	36
4.5 Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення ПР з боку шлунково-кишкового тракту – болю в животі.....	40
4.6 Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту – діареї	43
4.7 Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення ПР з боку нирок, що супроводжуються порушенням електролітного балансу.....	44
4.8 Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення побічних реакцій з боку нирок – нефропатія, гостра ниркова недостатність	46
4.9 Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі	

виникнення неврологічних ПР – периферична полінейропатія.....	48
4.10 Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення ПР з боку центральної нервової системи – депресія	49
4.11 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення ПР з боку центральної нервової системи – головний біль.....	51
4.12 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення ПР з боку центральної нервової системи – психоз.....	52
4.13 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення ПР з боку центральної нервової системи – неврит зорового нерва.....	53
4.14 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення ПР з боку центральної нервової системи – судоми.....	54
4.15 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення ендокринологічних порушень – гіпотиреозу	56
4.16 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення ПР з боку опорно-рухової системи – артралгія.....	57
4.17 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення ПР з боку шкіри – макуло-папульозна висипка на шкірі, кропив'янка, свербіж шкіри.....	58
4.18 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення ПР з боку серцево-судинної системи – подовження інтервалу QT	59
4.19 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення метаболічних порушень – лактоацидоз.....	61
4.20 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення ПР з боку крові – анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія.....	63
4.21 Рідкісні, поодинокі, нечасті ПР	65
Резюме	68
Рекомендована література	69

Додаток 1. Ступені вираженості різних видів побічних реакцій (за різними органами та системами)	72
Додаток 2. Анкета-опитувальник пацієнта, хворого на туберкульоз, для виявлення скарг, пов'язаних із прийомом протитуберкульозних препаратів	78
Додаток 3. Дози протитуберкульозних препаратів у хворих з нирковою недостатністю.....	80
Додаток 4. Опис протитуберкульозних препаратів, їх побічні ефекти і вимоги моніторингу.....	81
Додаток 5. Допоміжні препарати для лікування побічних реакцій	89

ВСТУП

Основною метою тисячоліття щодо протидії туберкульозу (ТБ) у всьому світі, включаючи Україну, є надання тенденції поширення ТБ зворотного руху.

За підсумками 2015 року відмічається стабілізація та зменшення рівня захворюваності на ТБ майже в усіх регіонах України. Показник захворюваності зменшився на 0,8 у порівнянні з 2014 роком та складає 70,5 на 100 тис. населення.

Проте, зміна епідеміологічного профілю захворюваності на ТБ у бік збільшення кількості хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) призвела до зростання кількості інфекційно небезпечних та невиліковних випадків захворювання. Останнє може перешкодити досягненню цілей тисячоліття через імовірне поширення та збільшення смертності від ТБ у найближчому майбутньому. Кількість випадків МРТБ в Україні зросла з 3329 у 2009 році до 8024 у 2015 році. Поширення МРТБ призводить до втрати працездатності, послаблення здоров'я населення України, підвищення рівня інвалідності і смертності, що становить загрозу національній безпеці країни та потребує постійного збільшення видатків з державного бюджету.

За даними ВООЗ, ускладнення (або побічні реакції (ПР) фармакотерапії знаходяться на п'ятому місці серед причин смертності у світі (після серцево-судинних, онкологічних захворювань, травм і хвороб легенів).

Частота розвитку ПР, обумовлених дією лікарського засобу (ЛЗ), коливається в досить широких межах. За даними ВООЗ, ПР виникають у 0,4-20% госпіталізованих хворих та у 2,5-28% амбулаторних хворих. ПР на протитуберкульозні препарати (ПТП) першого ряду виникають відносно рідко. При лікуванні хіміорезистентного ТБ при одночасному прийомі п'яти і більше ПТП частота ПР коливається в межах від 44% до 60% випадків. За даними проведених досліджень у 1768 хворих з лікарсько-стійким ТБ клінічними проявами ПР були: нудота (65,6%), діарея (30,3%), ототоксичність (15,8%), гіпокаліємія (14,9%), головний біль (11,5%), периферична невропатія (9,2%), гіпотиреоз (4,9%), судоми (4,7%), психози (4,3%), гепатит (2,3%) і ниркова недостатність (1,8%).

Побічні реакції ЛЗ є джерелом невирішених проблем системи охорони здоров'я загалом і лікування ТБ, зокрема. Погіршення якості життя пацієнтів в результаті виникнення ПР ПТП, є однією з основних причин слабкої прихильності до лікування та відмови від застосування ПТП. У свою чергу, це призводить до перерв у лікуванні, до появи додаткової хіміорезистентності, а також до зростання поширеності лікарсько-стійкого ТБ. Така ситуація негативно впливає на захворюваність і смертність від ТБ, що потребує значного збільшення витрат на охорону здоров'я.

У зв'язку з цим ВООЗ рекомендувала всім країнам з високим тягарем хіміорезистентного ТБ приділити особливу увагу питанню ефективного менеджменту ПР і визначити його як пріоритетний компонент в умовах організації протитуберкульозної допомоги на всіх рівнях системи охорони здоров'я, включаючи амбулаторний етап лікування.

У методичному посібнику вперше наведені етапи надання медичної допомоги пацієнтам, хворим на ТБ та ко-інфекцію у яких виникають ПР під час лікування, розроблені алгоритми своєчасного та повноцінного лікування більшості відомих ПР, що дозволить зменшити їх кількість та буде сприяти підвищенню ефективності лікування даної категорії хворих.

Глобальне бюро охорони здоров'я, Управління охорони здоров'я, інфекційних захворювань та харчування (HIDN), Агентство США з міжнародного розвитку підтримали створення цього методичного посібника шляхом фінансування проекту «Challenge TB» на умовах Договору No. AID-OAA-A-14-00029. Посібник розроблено завдяки підтримці американського народу, наданій Агентством США з міжнародного розвитку (USAID). Зміст є відповідальністю авторів та проекту «Challenge TB» та необов'язково відображає погляди USAID чи уряду Сполучених Штатів Америки.

1. СИСТЕМА ФАРМАКОНАГЛЯДУ

ВООЗ визначає фармаконагляд як наукову галузь та практичну діяльність, що пов'язана з виявленням, оцінкою, розумінням та профілактикою несприятливих негативних наслідків або будь-яких інших проблем, пов'язаних з ЛЗ (ВООЗ, 2004). Здійснення нагляду за безпекою ЛЗ під час їх медичного застосування є одним з основних напрямків у реалізації національної політики щодо ліків в усіх країнах світу. Міжнародний і національний регуляторний механізм нагляду за безпекою ЛЗ отримав назву – фармаконагляд (ФН).

Основними об'єктами спостереження ФН є ПР ЛЗ та відсутність ефективності (ВЕ) ліків при їх медичному застосуванні.

ПР (за визначенням ВООЗ) – будь-яка небажана негативна реакція, що виникає при застосуванні лікарських засобів.

За умови, коли не може бути виключений причинно-наслідковий зв'язок між ПР та застосуванням ЛЗ, успішний менеджмент ПР передбачає або профілактичні заходи, або специфічне лікування, або зміни режиму дозування, або відміну препарату, що спричинив виникнення ПР.

Причинно-наслідковий зв'язок дозволяє визначити ступінь причетності ЛЗ до виникнення ПР. Розрізняють такі категорії причинно-наслідкового зв'язку:

- визначений (достовірний);
- ймовірний;
- можливий;
- сумнівний;
- такий, що не підлягає класифікації, тобто зв'язок між ПР та застосуванням підозрюваного ЛЗ – відсутній.

Визначений (Certain) причинно-наслідковий зв'язок між ПР та ЛЗ буде наявний у випадку, якщо клінічні прояви ПР, включаючи зміни лабораторних показників:

- пов'язані у часі з прийомом ЛЗ;
- не можуть бути пояснені супутніми захворюваннями, прийомом інших ЛЗ або впливом хімічних речовин;
- зменшуються або зникають у відповідь на відміну ЛЗ та знову виникають під час повторного застосування ЛЗ.

Ключова ознака цього ступеня причетності ЛЗ до виникнення ПР – реакція повторилася після повторного застосування ЛЗ.

Ймовірний (Probable) причинно-наслідковий зв'язок між ПР та ЛЗ буде мати місце у випадку, коли клінічні прояви ПР, включаючи зміни лабораторних показників:

- пов'язані у часі з прийомом ЛЗ;
- не можуть бути пояснені супутніми захворюваннями, прийомом інших ЛЗ або впливом хімічних речовин;
- зменшуються або зникають у відповідь на відміну ЛЗ, однак ЛЗ повторно не застосовувався.

Ключова ознака цього ступеня причинно-наслідкового зв'язку – прояви ПР зникли або регресують після відміни ЛЗ.

Можливий (Possible) причинно-наслідковий зв'язок між ПР та ЛЗ матиме місце у випадку, коли клінічні прояви ПР, включаючи зміни лабораторних показників:

- пов'язані у часі з прийомом ЛЗ;
- можуть бути пояснені супутніми захворюваннями або прийомом інших ЛЗ чи впливом хімічних речовин;
- інформація про реакцію на відміну ЛЗ недостатня або неясна.

Ключова ознака цього ступеня причинно-наслідкового зв'язку – клінічні прояви ПР можуть бути пояснені не тільки застосуванням підозрюваного ЛЗ, але й іншими причинами. Сумнівний (Unlikely) причинно-наслідковий зв'язок між ПР та ЛЗ встановлюється, коли:

- немає чіткого зв'язку у часі між ПР та прийомом ЛЗ;
- клінічна картина, що виникла, може бути пояснена супутніми захворюваннями, використанням інших ЛЗ або впливом хімічних речовин.

Ключова ознака цього ступеня причинно-наслідкового зв'язку – декілька факторів можуть бути причиною виникнення клінічної ситуації. Відсутність причинного зв'язку (Unrelated) встановлюється, коли:

- клінічні прояви явища, включаючи лабораторні показники, не пов'язані у часі з прийомом ЛЗ;
- є чіткі докази відсутності причинного зв'язку даної небажаної реакції з прийомом препарату.

Ключова ознака: неможливо оцінити ступінь причетності ЛЗ до клінічної картини за наявною інформацією. Відсутність ефективності ЛЗ – відсутність сприятливої лікувальної, профілактичної, діагностичної дії ЛЗ на перебіг і тривалість захворювання чи корекцію фізіологічних функцій організму людини відповідно до показань, зазначених в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Основними напрямками роботи системи фармаконагляду є:

- здійснення збору, аналізу та узагальнення інформації про безпеку, ПР та відсутність ефективності лікарських засобів;
- підготовка пропозицій для МОЗ України про повну або часткову заборону лікарського засобу, внесення доповнень або змін до інструкції для медичного застосування лікарського засобу;
- проведення спеціалізованої експертної оцінки перереєстраційних матеріалів з безпеки лікарських засобів та матеріалів, що подаються на зміни;
- моніторинг функціонування фармаконагляду у системі охорони здоров'я і у заявників/виробників ЛЗ;
- інформаційне та методичне забезпечення системи охорони здоров'я з питань безпеки лікарських засобів, проведення просвітницької роботи.

Основним результатом діяльності системи фармаконагляду є забезпечення застосування ЛЗ шляхом внесення змін та доповнень до інструкцій для медичного застосування ЛЗ з питань безпеки ЛЗ, чи вилучення з фармацевтичного ринку продукції, ризик від застосування якої переважає над користю.

Користь ЛЗ – сукупність ступенів позитивного впливу ЛЗ на зменшення тяжкості перебігу або зниження вираженості симптомів захворювання та інтенсивності позитивної фармакологічної реакції на введення лікарського засобу та її тривалості.

Слід зазначити, що належна якість препаратів не є абсолютною гарантією того, що проведення фармакотерапії не матиме несприятливих наслідків. Застосування якісних лікарських засобів передбачає, що їх терапевтична дія повинна відбутися, але при цьому можуть виникнути ПР. Останні зумовлені фармакологічними властивостями діючої речовини препарату, особливостями відповіді організму на його введення та іншими проблемами, якими займається фармаконагляд.

Сучасні погляди щодо здійснення ФН передбачають, що повинна бути система фармаконагляду у державі, а також у заявників, які представляють ЛЗ на її фармацевтичному ринкові.

Станом на сьогодні в Україні створена та функціонує державна система ФН. Вона має три організаційні рівні:

- локальний, де призначаються, відпускаються та застосовуються ЛЗ (заклади охорони здоров'я, медичні працівники, пацієнти та їх представники);
- регіональний, що представлений регіональними осередками, де працюють співробітники Центру з ФН;

- центральний, що представлений Центром, який підпорядкований МОЗ України.

Усі заявники/виробники ЛЗ мають системи фармаконагляду, а також уповноважених осіб, відповідальних за здійснення ФН в Україні.

При призначенні протитуберкульозної хіміотерапії моніторинг її безпеки та переносимості має таке саме значення, як і безпосередньо моніторинг ефективності лікування. Практичні лікарі повинні проводити постійний нагляд за ПР ПТП, та за його результатами зважувати «користь» та «потенційну шкоду» від хіміотерапії. У разі, якщо «потенційна шкода» переважає «користь» (тобто, коли розвиваються серйозні ПР – ступінь вираженості 3-5), потрібно негайно ставити питання, наскільки даний режим хіміотерапії безпечний для пацієнта, та визначатись із симптоматичною та дезінтоксикаційною терапією а також із тактикою щодо протитуберкульозної терапії.

2 ХАРАКТЕРИСТИКА ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

2.1 Класифікація побічних реакцій

Є кілька класифікацій, що використовуються при управлінні ПР. З огляду на клінічну значущість ПР та подальші регуляторні дії, найбільш важливими є класифікації, що дозволяють визначити передбаченість ПР, їх серйозність та ступінь тяжкості. За передбаченістю, ПР поділяються на передбачені та непередбачені.

Передбаченою вважається ПР, характер або тяжкість якої узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб, що міститься в інструкції для медичного застосування або у листку-вкладіші ЛЗ.

Слід зазначити, що в інструкції не завжди можуть бути наведені симптоми тієї чи іншої ПР, інколи вони узагальнені і представлені у вигляді синдромів. Наприклад, розлади з боку шлунково-кишкового тракту можуть бути прописані в інструкції у такий спосіб: біль у животі, нудота, блювання, пронос. Однак, якщо в інструкції зазначено, що ЛЗ може спричинити диспепсичні розлади, то симптоми таких розладів слід оцінювати, як передбачені ПР.

Непередбачена – це ПР, характер або тяжкість якої не узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб з інструкцією для медичного застосування або з листком-вкладішем. Щодо серйозності, по ПР можуть бути серйозними та несерйозними. Серйозною ПР вважається та, що, незалежно від дозування, способу введення ЛЗ та впливу факторів ризику, стала причиною:

- смерті;
- загрози життю;
- госпіталізації або збільшення терміну госпіталізації;
- довготривалої або значної непрацездатності чи інвалідності пацієнта;
- розвитку новоутворень;
- вродженої аномалії чи вади розвитку плода.

У разі, якщо ПР не стала причиною зазначених вище ситуацій, її слід розцінювати як несерйозну.

Слід розрізняти поняття серйозність та тяжкість/вираженість ПР. Серйозність визначає ступінь значущості шкоди та збитків для здоров'я та життя пацієнта ПР. Тяжкість визначає ступінь клінічної вираженості ПР ЛЗ та її наслідків для здоров'я та життя пацієнта. Існує декілька класифікацій, що дозволяють визначити ступінь тяжкості/

вираженості перебігу ПР. Одна з класифікацій дозволяє при виникненні реакцій гіперчутливості виділити легкий, середній та тяжкий ступінь їх тяжкості/вираженості. Легким є ступінь тяжкості ПР, що клінічно проявляється відчуттям свербіжжю, висипаннями. Зазвичай, ці симптоми зникають самі по собі або після призначення антигістамінних ЛЗ через 3 дні.

Середній ступінь тяжкості ПР може проявитися кропив'янкою, набряком Квінке, екзематозним дерматитом, поліморфною еритемою, лихоманкою до 39°C, полі- або моноартритом, токсико-алергічним міокардитом. Зазначені симптоми зникають через 4-5 днів, але вимагають призначення протигістамінних ЛЗ, глюкокортикоїдів у середньотерапевтичних дозах.

Важкий ступінь тяжкості ПР характеризується виникненням анафілактичного шоку, ексфолиативного дерматиту, синдрому Лайєлла, при цьому приєднуються ураження внутрішніх органів, наприклад, міокардит з розладами ритму, нефротичний синдром. Такі ПР важко піддаються лікуванню, симптоми можуть зникнути через 7-10 днів після призначення антигістамінних ЛЗ, глюкокортикоїдних, адреноміметичних та інших ЛЗ, а також інших реанімаційних заходів.

Встановлення ступеня тяжкості/вираженості ПР має суттєве клінічне значення у процесі управління ПР. Завдяки лабораторним і інструментальним результатам досліджень та проявам ПР існує змога встановити ступінь вираженості ПР, що, у свою чергу, впливає на тактику ведення пацієнта стосовно призначення симптоматичної терапії, необхідності корекції протитуберкульозної хіміотерапії тощо. Інша класифікація передбачає розподіл ПР за ступенями вираженості в залежності від обмежень у соціальній та функціональній активності.

Ступінь вираженості	Дефініції	Активність	Лікування ПР	Протитуберкульозна хіміотерапія
Слабкий (ступінь 1)	безсимптомний перебіг або слабкі симптоми; транзиторний або незначний дискомфорт (< 48 годин);	немає обмеження активності; не потребує сторонньої допомоги	тільки клінічне або діагностичне спостереження; без медичних втручань/лікування ПР	продовжується у повному обсязі без змін

Середній (ступінь 2)	симптоми наявні	слабке або середнє обмеження активності; може потребувати деякої сторонньої допомоги	потребує локальних, мінімальних та неінвазивних втручань	продовжується у повному обсязі, допускається прийом ПТП 4-ї групи 2-3 рази на день; у виключних випадках – інтермітуючий прийом ПТП
Важкий (ступінь 3)	симптоми виражені та клінічно значимі, але не гострі та не становлять загрозу життю	виражене обмеження активності; обмеження самообслуговування; може потребувати деякої сторонньої допомоги; може бути встановлена інвалідація	медичне втручання/лікування необхідне; потребує планової госпіталізації або продовження госпіталізації	ставиться питання (залежно від клінічної ситуації та відповіді на симптоматичне лікування) щодо тимчасової відміни ПТП, що викликав ПР. У разі поновлення ПР та або неможливості корекції ПР протягом 21 дня – ставиться питання про повну відміну ПТП та корекцію схеми хіміотерапії
Потенційно загрозливий життю (ступінь 4)	загрозливий життю стан	критичне обмеження активності; стороння допомога необхідна	потребує невідкладної допомоги та госпіталізації (продовження госпіталізації) або інтенсивної терапії	залежно від клінічної ситуації: відміна ПТП, що викликав ПР або відміна усіх ПТП (спочатку тимчасова, із поступовим поновленням прийому ПТП)
Смерть (ступінь 5)				

За швидкістю виникнення ПР можна поділити на ті, що виникають:

- миттєво,
- через певний проміжок часу значно віддтерміновані у часі від моменту застосування ЛЗ.

За тривалістю проявів ПР можуть бути короткочасними, середньої тривалості та тривалими. ПР ЛЗ можуть бути первинними та вторинними.

Первинні ПР є результатом безпосереднього впливу ЛЗ на певну систему чи орган (наприклад, анемія як результат мієлосупресії під впливом ЛЗ).

Вторинні ПР ЛЗ виникають за включення опосередкованих механізмів (наприклад, гіповітаміноз при пригніченні кишкової мікрофлори антибіотиками, генералізація інфекційного процесу – як результат переважання катаболічних процесів при застосуванні глюкокортикостероїдів та їх негативного впливу на лімфоїдну тканину).

ПР можуть бути органо- чи системоспецифічні, що залежить від фармакокінетики ЛЗ та його тропності до різних тканин, органів та систем. Тому, медичному застосуванні ЛЗ можуть виникати зміни з боку тих чи інших органів та/чи систем.

В залежності від того, як оцінена ПР, згідно зазначених вище класифікацій, залежатиме їх менеджмент, а також – подальше лікування ПТП.

Наприклад, несерйозні ПР виникають досить часто при застосуванні ПТП. Їх лікування, зазвичай, здійснюється ЛЗ з метою усунення проявів ПР. При цьому ПТП не відмінюються і лікування продовжується за попередньо призначеною схемою без перерви.

У разі виникнення серйозних ПР з тяжким перебігом, що можуть виявитися небезпечними для життя пацієнтів, їх менеджмент, а також підходи до лікування ТБ чи МРТБ будуть іншими. Так, анафілаксія або синдром Стівенса-Джонсона потребують вжиття негайних дій з метою їх купірування, а також – припинення лікування ПТП.

ПР, зазвичай, розвиваються протягом перших 2-3 тижнів застосування ПТП, однак можуть з'явитися і на більш пізніх строках лікування ТБ. Зважаючи на те, що лікування ТБ, тим більш МРТБ, здійснюється не менш, ніж двома ЛЗ, виникає низка труднощів у виявленні ПР ПТП.

Досить складно буває визначити, який з препаратів виявився причиною виникнення ПР. Вони можуть бути зумовлені безпосередньо ЛЗ, його метаболітами, а також бути наслідком взаємодії препаратів між собою, результатом впливу одного ЛЗ на метаболізм і вивільнення другого або супутніх хвороб на перебіг основного захворювання.

Крім цього існують особливості ПР ПТП першого та другого ряду. У порівнянні з препаратами першого ряду, ПТП другого ряду властива

більша кількість ПР, вони є дозозалежними. Так, наприклад, під час лікування циклосерином і етіонамідом хворий може не переносити одне дозування і при цьому повністю переносити дещо зменшену дозу.

У будь-якому разі, успішний менеджмент ПР передбачає необхідність швидкого усунення ПР з метою надання можливості хворому продовжити повноцінну ПТХТ, зберегти прихильність до лікування і досягти його позитивного результату.

2.2. Загальні принципи управління побічними реакціями.

Менеджмент ПР складається із багатьох компонентів/напрямоків (профілактика, реєстрація, рапортування, проведення аналізу щодо управління ПР, лікування, прийняття управлінських рішень відповідно до отриманих результатів). Усі компоненти є важливими, взаємопов'язаними та не передбачають виключення одного за рахунок другого. За таких умов процес менеджменту набуває цілісності та системності.

2.2.1. Попередження (профілактика) ПР є пріоритетним напрямком менеджменту ПР при лікуванні ТБ.

Профілактика ПР повинна починатися вже перед призначенням терапії та продовжуватись протягом усього періоду лікування хворого.

Профілактика ПР передбачає вжиття заходів, спрямованих на попередження виникнення ПР чи перешкодження погіршенню стану здоров'я пацієнтів у зв'язку із розвитком ПР (наприклад, переходу 1-2 ступеню тяжкості ПР на 3-4, чи несерйозної ПР у серйозну) з метою уникнення вимушеного призупинення прийому або повної відміни ПТП.

Попередження ПР здійснюють шляхом:

- навчання лікарів-фтизіатрів, лікарів ПМСД видам ПР та принципам їх моніторингу та лікування (курси тематичного удосконалення, семінари, конференції тощо) під контролем обласного координатора з туберкульозу;
- навчання кураторів ДОТ дільничними фтизіатрами можливим ПР, особливо серйозним (тяжким), та необхідним діям у разі їх виникнення, основам надання першої невідкладної допомоги, календарю моніторингу лікування;
- навчання хворих лікарями та кураторами ДОТ (надання інформації при огляді хворого лікарем, під час візитів куратора ДОТ, надання інформаційних буклетів тощо), щодо симптомів що можуть бути викликані призначеними йому препаратами. Обов'язково повинна бути надана інформація хворому щодо дій у разі виникнення ПР (механізм повідомлення куратору ДОТ, лікарю, повідомлення про ка-

лендар та перелік моніторингових обстежень та місця їх проведення протягом КХТ – на будь-якому етапі надання медичної допомоги);

- здійснення повноцінного та своєчасного моніторингу ПР відповідно до УКПМД «Туберкульоз»
- застосування піридоксину протягом КХТ для усіх хворих на ТБ. Всі пацієнти повинні отримувати мінімум 100 мг піридоксину щодня (200 мг на день, якщо хворий приймає циклосерин), що дозволяє попередити розвиток неврологічних порушень;
- компенсації супутніх захворювань.

2.2.2. Реєстрація ПР.

Відповідно до п. 4.1. Розділу 4 «Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування», затвердженого Наказом МОЗ України 27.12.2006 року № 898 (зі змінами), до ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (ДЕЦ) повинна надходити інформація з безпеки та ефективності лікарських засобів від наступних категорій осіб:

- медичних працівників, у тому числі фізичних осіб-підприємців, які здійснюють господарчу діяльність з медичної практики, закладів охорони здоров'я, Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, співробітників із фармаконагляду Центру в регіонах;
- заявників;
- пацієнтів та/або їх представників, організацій, що представляють інтереси пацієнтів.

Лікарі, провізори, фельдшери, акушери, фармацевти, медичні сестри усіх закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності повинні повідомляти про будь-які випадки ПР, ВЕ ЛЗ, вакцин та туберкуліну, а також про несприятливі події після імунізації (НППІ). Зазначені вище репортери, коли їм стало відомо про випадок ПР, повинні заповнювати «Карту-повідомлення про ПР та/або ВЕ ЛЗ, вакцину та туберкулін та/або НППІ» (форма № 137о), затверджену Наказом МОЗ України № 898 від 27.12.2006 року.

Карта-повідомлення може бути надіслана у паперовому та/або електронному вигляді. Повідомлення про ПР ЛЗ слід надсилати у відповідні терміни:

- про несерйозні ПР протягом 15 діб з моменту, коли стався випадок ПР;
- про серйозні ПР, летальні наслідки ПР – протягом 48 годин.

Форма «Карти-повідомлення про побічну реакцію (ПР) та/або відсутність ефективності (ВЕ) лікарського засобу (ЛЗ) при його медичному застосуванні» розміщена на сайті Державного Експертного центру МОЗ України (далі – Центр): http://www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/farmn/kr_l.doc на сторінці «Фармаконагляд», у рубриці «Карта-повідомлення про ПР ЛЗ». Також карту-повідомлення можна знайти на сайті МОЗ України: www.moz.gov.ua на сайті «Державний реєстр лікарських засобів» www.drlz.com.ua, а також у додатку №7 Державного формуляру лікарських засобів. Повідомлення про ПР може бути направлено до Департаменту фармаконагляду Центру будь-яким із зазначених способів:

- листом або телеграмою за адресою: Департамент післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України», вул. Ушинського 40, м. Київ, 03151;
- факсом або телефонограмою за номером: (044) 498 4358;
- електронною поштою: vigilance@dec.gov.ua.
- Онлайн-подача: електронна форма повідомлення знаходиться за посиланням: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shpov?opendocument>.

2.2.3. Лікування ПР.

Швидке і своєчасне лікування ПР (залежно від ступеня вираженості ПР) у разі їх виникнення сприяє правильному виконанню пацієнтом призначеного лікування та досягнення ефективного результату, попереджає перериви у лікуванні та поширення резистентності МБТ.

Загалом управління ПР (тактика щодо хіміотерапії та симптоматичного лікування) передбачає наступну послідовність дій (етапність):

1-й етап (основний):

- провести оцінку ступеня вираженості ПР (див. п. 2.1.3) з метою визначення важких (ступінь 3) та загрозливих життю станів (ступінь 4), котрі потребують термінового призупинення або відміни прийому протитуберкульозних препаратів та інтенсивного симптоматичного лікування (прояви ступенів ПР за різними органами та системами представлено у додатку 1);
- у разі визначення 1-2 ступенів вираженості ПР, призначення своєчасної та повноцінної симптоматичної терапії відповідно до клінічної ситуації (розділ 4), збереження режиму хіміотерапії у повному обсязі на усіх етапах надання медичної допомоги;
- не залежно від ступеня вираженості ПР, призначення залежно від клінічної ситуації своєчасної та повноцінної дезінтоксикаційної те-

рапії, якщо симптоми ПР зростають або виражені (у стаціонарі та амбулаторно у кабінетах інфузійної терапії);

- термінове клініко-лабораторне обстеження пацієнта (у тому числі позапланово) у разі виникнення симптомів ПР, консультації вузькопрофільних спеціалістів (на усіх етапах надання медичної допомоги);

2-й етап:

- госпіталізація до вузькопрофільного стаціонару у разі необхідності (виражені симптоми ПР або такі, що не підлягають лікуванню під наглядом фтизіатра або лікаря ПМСД) – для пацієнтів, у яких отримані негативні результати культурального дослідження мокротиння;

3-й етап:

- зниження дозування ПТП. Потрібно проводити зразу на початку виникнення ПР 2-3 ступеня вираженості або проводити тоді, коли заходи 1-2 етапу неефективні. Доза ПТП повинна бути не менше мінімальної терапевтичної, перерахованої на масу тіла хворого, з метою збереження відповідного рівня препарату в сироватці крові, що не вплине негативно на активність ПТП у схемі ХТ;

4-й етап:

- тимчасове призупинення прийому ПТП (того, що викликав ПР або усього режиму ХТ). Показане у випадках, коли ПР не зменшуються після застосування 1-3 етапів, або коли ПР зразу проявляється 3-4 ступенем вираженості ПР. Будь-яке рішення про тимчасове призупинення використання препарату слід приймати, зважуючи ризик розвинення серйозних ПР і ризик щодо зниження ефективності лікування та/або поширення резистентності МБТ до ПТП. Строк призупинення використання ПТП не повинен перевищувати 20% пропущених доз ПТП та не більше 20 діб безперервного призупинення;

5-й етап:

- повна відміна ПТП, що викликав ПР. Показана у разі виникнення та неможливості зменшення проявів виражених симптомів ПР у разі застосування заходів на попередніх етапах та/або у разі їх поновлення після тимчасового призупинення прийому ПТП. Основна вимога використання цього принципу
- можливість сформувавши схему ХТ не менш ніж із 4-х інших ПТП, що є ефективними. Цього етапу управління ПР ПТП потрібно уникати та застосовувати тільки у разі неефективності попередніх етапів.

Примітки. Виконання 1-5 етапів одночасно можливе, коли у хворого гостро розвинувся 3-4 ступінь вираженості ПР (див. п. 2.1.3). У хворих на РРТБ успішна заміна одного препарату на інший може бути неможливою внаслідок недостатньої кількості ефективних ПТП.

Особи, відповідальні за управління ПР: куратор ДОТ (перелік осіб, які можуть бути куратором ДОТ див. в УКПМД «Туберкульоз»); особа, яка надає соціальний супровід (соціальний працівник тощо), лікар ПМСД, фельдшер ФАП, лікар-фтизіатр (районний або стаціонару, залежно від моделі надання медичної допомоги), спеціалісти вузького профілю.

Особи, відповідальні за контрольоване лікування (куратор ДОТ), повинні знати про найбільш часті ПР, які ПТП їх можуть викликати, та направляти хворих до фтизіатра або лікаря ПМСД. Деякі ПР можуть бути виявлені за скаргами пацієнта (наприклад, головний біль, висип), у той час як інші ПР, швидше за все, будуть виявлені в процесі рутинного моніторингу аналізів пацієнта (наприклад, гепатит, ниркова патологія тощо). Моніторинг ПР на препарати повинен проводитися протягом усього курсу лікування.

Критерії оцінки частоти розвитку ПР лікарського засобу: понад 10% – дуже часті; 1–10% – часті; 0,1–1% – нечасті; 0,01–0,1% – поодинокі; менше 0,01% – рідкісні.

2.2.4. Аналіз отриманої інформації щодо ПР

Проводиться спеціалістами Центру на основі інформації, поданої у «Карті-повідомленні про ПР та/або ВЕ ЛЗ» (форма № 137о). Усі карти-повідомлення потрапляють у – відділ оцінки повідомлень з безпеки, Департаменту фармаконагляду Центру. Даний відділ проводить аналіз інформації про ПР, інші проблеми, пов'язані із застосуванням ЛЗ, отримані з усіх доступних джерел інформації та усіма методами, що використовуються при здійсненні ФН.

У випадку, коли інформація походить з одного або декількох джерел (у тому числі спостережень та досліджень), що свідчить про виявлений новий потенційний зв'язок або новий аспект відомого зв'язку (сприятливий або несприятливий), та така інформація вважається достовірною, формується сигнал.

Відділ оцінки повідомлень з безпеки, з метою з'ясування достовірності отриманих даних чи їх уточнення, може надавати запити щодо отримання копій документів, включаючи первинну облікову медичну документацію, до медичних працівників, закладів охорони здоров'я, заявників, пацієнтів та організацій, що надали таку інформацію.

Карті-повідомлення повинні подаватись своєчасно, відповідно до регламентованих строків їх подання. Це дозволить наблизитись до досягнення ключової мети країн із розвинутою фарміндустрією – забезпечення безпеки ЛЗ. Неефективний облік та менеджмент ПР стає причиною серйозних фінансових втрат для системи охорони здоров'я.

2.2.5. Прийняття управлінських рішень відповідно до отриманих результатів.

Кожен заклад охорони здоров'я також повинен проводити аналіз щодо виявлення та лікування ПР, з метою розуміння стану проблем безпеки ЛЗ та можливості вплинути на них.

2.2.6. Чим фармаконагляд є корисним системі охорони здоров'я

- для підтвердження ефективності ЛЗ;
- для виявлення медичних помилок;
- з метою виявлення сигналів;
- для можливості вчасного регулювання з питань безпеки;
- виявлення нових небезпечних властивостей ЛЗ;
- планування медичного забезпечення;
- виявлення ступеню прихильності медико-технологічним документам МОЗ;
- розробка та впровадження заходів з мінімізації ризиків при застосуванні ЛЗ;
- об'єктивізація оцінки ефективності та безпеки ЛЗ у державних програмах охорони здоров'я.

2.2.7. Перспективи подальшого розвитку.

Метою світової спільноти, яка займається питаннями ФН є створення умов для обміну інформацією між базами даних щодо безпеки ЛЗ по усьому світу, з метою отримання своєчасної, повної, достовірної та якісної інформації щодо виникнення ПР.

З огляду на велику кількість потенційних учасників обміну інформацією про ПР (як на локальному так і міжнародному рівнях), виникла потреба в єдиному електронному форматі таких баз даних (БД), а також самих повідомлень про випадки ПР ЛЗ. Це дало би змогу безпосередньо передавати індивідуальні повідомлення про випадки ПР (ICSR) з однієї бази даних до іншої з метою проведення їх аналізу. Першим кроком в реалізації таких намірів була розробка оптимального формату карти-повідомлення про ПР ЛЗ. Вперше ICSR було розроблено Міжнародною конференцією зі стандартизації технічних вимог щодо реєстрації лікарських засобів у 1997 році. У подальшому відбулося декілька його переглядів, останній – у 2014 році. ICH E2B формат вважається міжнародним стандартом для електронного документообігу при надання

інформації про ПР ЛЗ. Планується, що база даних ЄС буде повністю приведена до формату E2B(R3) до листопада 2017 року. Приведена до формату E2B БД гарантує успішний електронний обмін ICSR завдяки єдиній структурі та стандартизованим елементам даних (полів бази), стандартизований процедурі передачі даних. Дані з однієї бази до іншої передаються безпосередньо через шлюз або електронною поштою. Станом на сьогодні в Україні розроблена та знаходиться на етапі пілотування автоматизована інформаційна система фармаконагляду (АІСФ), яка передбачає надання інформації про ПР та/або ВЕ ЛЗ в інтерактивному вигляді та у E2B форматі. Її промислова експлуатація у системі охорони здоров'я України повинна розпочатися у 2017 році.

3. ЕТАПИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Розвиток побічних реакцій при лікуванні туберкульозу є важливим ризиком, що створює загрозу для проведення повноцінного курсу хіміотерапії. Для вирішення даної проблеми необхідна єдина стратегія ведення випадків туберкульозу легень та ко-інфекції (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД) з ускладненнями, викликаними хіміотерапією, яка дозволить зменшити кількість побічних реакцій, надати своєчасну та повноцінну допомогу при їх виникненні, що призведе до зменшення тривалості переривів хіміотерапії і буде сприяти підвищенню ефективності лікування даної категорії хворих. Ведення побічних реакцій при лікуванні туберкульозу і ко-інфекції необхідно проводити дотримуючись наступних етапів діагностики та лікування:

1) Первинна оцінка стану хворого щодо визначення чинників ризику виникнення ПР ПТП.

Метою оцінки стану хворого до початку лікування є виявлення хворих, схильних до вищого ризику виникнення ПР, віднесення таких пацієнтів до відповідних груп ризику та подальшого їх моніторингу під час лікування ПТП. До уваги слід брати всю важливу інформацію, що може вплинути на співвідношення користь/ризик ПТП особливо наявність таких супутніх захворювань/станів, що можуть вплинути на схему лікування або прийняття інших важливих рішень щодо ведення хворого.

Оцінка стану хворого до початку лікування повинна включати ретельний збір даних з історії хвороби, медичний огляд пацієнта і проведення лабораторних досліджень.

Нижченаведені супутні захворювання/стани можуть вплинути на схему лікування або прийняття інших важливих рішень щодо ведення хворого:

- ВІЛ-інфекція;
- цукровий діабет;
- гіпертонія;
- гостра та хронічна ниркова недостатність;
- гостре або хронічне захворювання печінки;
- захворювання щитовидної залози;
- психічне захворювання;
- наркотична та алкогольна залежність;
- вагітність;
- епілепсія або судомні розлади.

Усім хворим перед початком лікування МРТБ необхідно провести такі дослідження:

- вихідний рівень калію, креатиніну та функціональні тести печінки;
- вихідну аудіометрію;
- тестування на ВІЛ;
- тест на вагітність у жінок дітородного віку;
- тиреотропний гормон (ТТГ) за наявності симптомів гіпотиреозу або зобу.

Хворим з поєднаною ВІЛ-інфекцією необхідно провести додаткові тести:

- загальний (розгорнутий) аналіз крові;
- визначення числа клітин CD4 (у дітей – відсоток CD4) та вірусного навантаження.

На підставі історії хвороби, фізикального огляду та результатів вихідних скринінгових тестів можуть бути проведені додаткові лабораторні дослідження.

2) Моніторинг ПР.

Ретельний моніторинг лікування хворих необхідний для гарантії швидкого виявлення небажаного впливу препаратів другого ряду. У порівнянні з самостійним прийомом ліків хворим для лікування ТБ одним з головних переваг терапії під безпосереднім наглядом є можливість відстежувати ПР ХТ. Лабораторний скринінг важливий для виявлення прихованих ПР, які ще не проявляються клінічно.

3) Моніторинг функції нирок.

Нефротоксичність – це відоме ускладнення ін'єкційних препаратів, як аміноглікозидів (канаміцину і амікацину), так і капреоміцину. Ці ПР спочатку перебігають безсимптомно, але при їх розвитку можуть призвести до смертельного результату.

Сироватковий креатинін слід перевіряти щомісяця під час лікування хворого ін'єкційним препаратом.

Пацієнти із захворюванням нирок в анамнезі (у тому числі з супутніми захворюваннями, такими як діабет і ВІЛ) у похилому віці або ті, що перебувають на лікуванні якими-небудь іншими препаратами, котрі мають потенційну нефротоксичність, повинні проходити більш ретельний моніторинг на початку терапії (щотижня протягом першого місяця).

4) Моніторинг електролітів сироватки крові.

Втрата електролітів – це відоме ускладнення лікування ін'єкційними препаратами, особливо капреоміцином. Цей процес, як правило,

зворотний при своєчасній тимчасовій призупинці прийому ін'єкційного препарату.

Дуже низький рівень калію або інших електролітів у сироватці може призвести до смертельного результату.

Оскільки на ранніх стадіях виснаження електролітів часто відбувається безсимптомно і може бути легко усунутим заміщенням електролітів, це потребує щомісячної перевірки рівня калію в крові під час лікування хворого ін'єкційним препаратом.

Рівень магнію в сироватці крові слід перевіряти регулярно або при дуже низьких показниках калію в сироватці, оскільки гіпомагніємія часто асоціюється з гіпокаліємією.

Моніторинг електролітів у сироватці особливо важливий у хворих, які мають захворювання нирок (цукровий діабет, ВІЛ-інфекцію), та у всіх хворих, які отримують капреоміцин.

Позапланове визначення рівня калію, магнію, кальцію необхідне у хворих з блювотою/діареєю.

- Гіпокаліємія визначається як рівень сироваткового калію < 3,5 ммоль/л.
- Тяжка гіпокаліємія – при < 2,0 ммоль/л.
- Гіпомагніємія визначається як рівень сироваткового магнію < 1,5 ммоль/л.

5) Скринінг на гіпотиреоз.

Гіпотиреоз як ПР виникає під час лікування із застосуванням ПАСК та/або етіонаміду/протіонаміду; вона відносно часто розвивається під час застосування обох препаратів.

Гіпотиреоз може бути діагностований у хворих на МРТБ шляхом визначення рівня ТТГ у сироватці крові. Підвищений рівень ТТГ вказує на гіпотиреоз, викликаний пригніченням функції щитовидної залози.

Для моніторингу гіпотиреозу, викликаного ПТП, ніякі інші дослідження функції щитовидної залози (вільні тироксини Т4, Т3) не потрібні.

Рівень ТТГ слід перевіряти як мінімум кожні шість місяців після початку лікування хворим на МРТБ з використанням ПАСК та/або етіонаміду/протіонаміду. Проте симптоми у хворих можуть розвинутиися вже через кілька тижнів після початку лікування.

Гіпотиреоз зворотний після припинення застосування препаратів, що сприяють його виникненню.

6) Моніторинг функції печінки.

Гепатотоксичність може спостерігатися під час лікування піразинамідом і протіонамідом (етіонамідом), рідше – у результаті прийому інших препаратів другого ряду. Ферменти печінки необхідно перевіряти в усіх хворих із симптомами та ознаками гепатиту, такими як нудота, блювання або жовтяниця. Ферменти печінки у ВІЛ-позитивних хворих, які приймають піразинамід, слід перевіряти щомісяця. Особливу увагу слід приділяти хворим із гепатитами В і С.

7) Скринінг втрати слуху.

Прояви ототоксичності часто спостерігаються у хворих, які отримують ін'єкційні препарати тривалий час. Одночасне застосування фуросеміду, особливо в разі ниркової недостатності, може посилити ототоксичні ефекти ін'єкційних препаратів.

Там, де є можливість проводити аудіометрію, вона є кращим методом раннього виявлення втрати слуху. Аудіометрія може виявляти клінічно приховану втрату слуху (наприклад, втрата високих частот).

У разі втрати слуху у високочастотному діапазоні ПТХТ зазвичай продовжується з коригуванням прийому ін'єкційних препаратів та лікуванням ототоксичності.

8) Скринінг психозів і депресії.

Депресія може призвести до думок про суїцид або до спроб самогубства. Лікар-клініцист повинен оцінити психічний стан хворого, регулярно розмовляти з хворим. Скринінг проявів деяких типів нейротоксичної дії циклосерину, таких як психози, стан тривоги або судоми, можуть вимагати проведення бесід із членами родини хворого, оскільки хворий може не усвідомлювати подібних ПР.

9) Скринінг мієлосупресії

Усім хворим, які розпочинають прийом зидовудину (AZT), необхідно проводити клінічний аналіз крові до початку лікування AZT, далі – через місяць, а потім – кожні три місяці. Клінічний аналіз крові також потрібно робити у разі появи чи за наявності симптомів анемії.

Усім хворим, які почали приймати лінезолід, необхідно проводити клінічний аналіз крові до початку лікування лінезолідом, перший місяць лікування – щотижня і далі – щомісяця. Клінічний аналіз крові також потрібно робити за наявності симптомів мієлосупресії.

10) Тест на вагітність

Усім жінкам дітородного віку необхідно проводити тест на вагітність на початку лікування та у випадку затримки менструацій. Під час кожного огляду всім жінкам дітородного віку необхідно ставити питання про дату останньої менструації.

Усім хворим, які отримують лікування з приводу МРТБ або АРТ із використанням ефаверенцу, необхідно рекомендувати надійний метод контрацепції. Консультування слід проводити і серед чоловіків-партнерів.

Перелік первинного обстеження і графік клінічного та лабораторного контрольованого спостереження представлений у УКПМД «Туберкульоз».

4. АЛГОРИТМИ ЛІКУВАННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ

4.1 Тактика надання невідкладної допомоги та подальше лікування пацієнта в разі виникнення анафілаксії¹



Рис. 4.1 – Алгоритм надання невідкладної допомоги та подальше лікування пацієнта в разі виникнення анафілаксії.

Примітки:

- ¹ – Анафілаксія може виникати на будь-який лікарський засіб. Після введення або прийому речовини, частіше після лікарського засобу, через кілька хвилин (при введенні це до 1–3 хвилин, а після прийому всередину – 10–20 хвилин), розвивається слабкість, запаморочення. Потім, якщо хворому не буде надана допомога, відбувається втрата свідомості. Як правило, це настає в межах 1 хвилини після надходження (або всмоктування) речовини в кров.
- ² – Систолічний АТ менше 90 мм. рт. ст. або зниження більше ніж 30 % у порівнянні з базовим тиском людини.
- ³ – Пацієнтів з анафілаксією слід покласти на спину з піднятими нижніми кінцівками, якщо вони виявляють нестабільність кровообігу, перевести у позицію «сидячи» пацієнтів, якщо вони виявляють дихальну недостатність, або у рятівне положення на боці, якщо пацієнт утратив свідомість.
- ⁴ – Принципи обстеження та лікування доповнені з УКПМД «Медикаментозна алергія».

4.2. Тактика надання невідкладної допомоги та подальше лікування пацієнта в разі виникнення гострої токсико-алергічної реакції

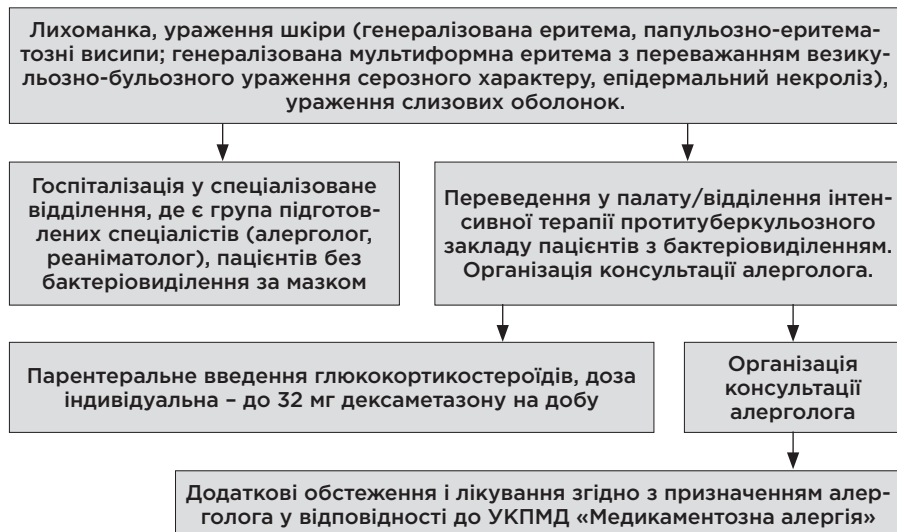


Рис. 4.2 – Алгоритм надання невідкладної допомоги та подальше лікування пацієнта в разі виникнення гострої токсико-алергічної реакції.

4.3 Тактика обстеження пацієнта для скринінгу втрати слуху та лікування пацієнта в разі виникнення ототоксичних побічних реакцій.



Рис. 4.3 – Алгоритм обстеження пацієнта для скринінгу втрати слуху та лікування пацієнта в разі виникнення ототоксичних побічних реакцій

Примітки:

- ¹ – Позапланову аудіометрію проводять у разі виникнення скарг на шум у вухах та зниження слуху. Аудіограма в разі виникнення скарг може бути без відхилень від норми, а скарги обумовлені впливом ПТП (ізоніазид, фторхінолони, протіонамід, циклосерин та їх поєднання) на ЦНС.
- ² – Ризик від прийому препарату перевищує користь від лікування при нетяжких формах ТБ, що не супроводжуються ризиком невдалого лікування – обмежений процес, припинилось або немасивне бактеріовиділення.
- ³ – Заміну необов'язково проводити, якщо ПР виникла наприкінці інтенсивної фази в пацієнта з ефективним лікуванням, у якого припинилось бактеріовиділення в перші 1–2 місяці.

4.4 Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення ПР з боку шлунково-кишкової системи¹ – нудоти, блювоти² (підозра на гепатит)⁷

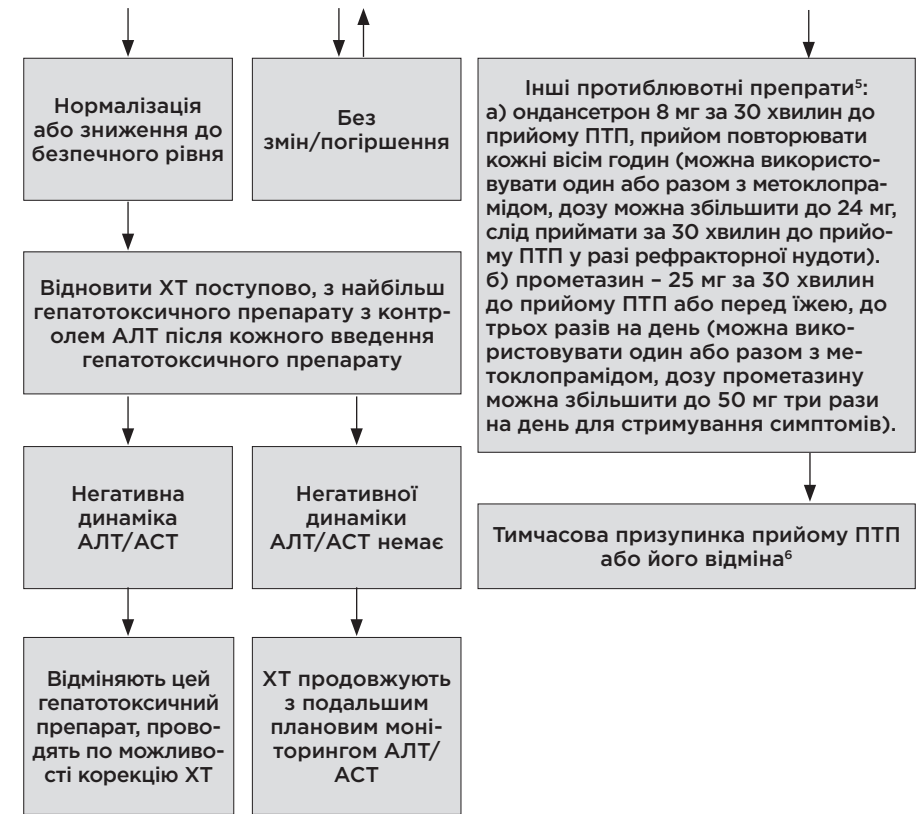
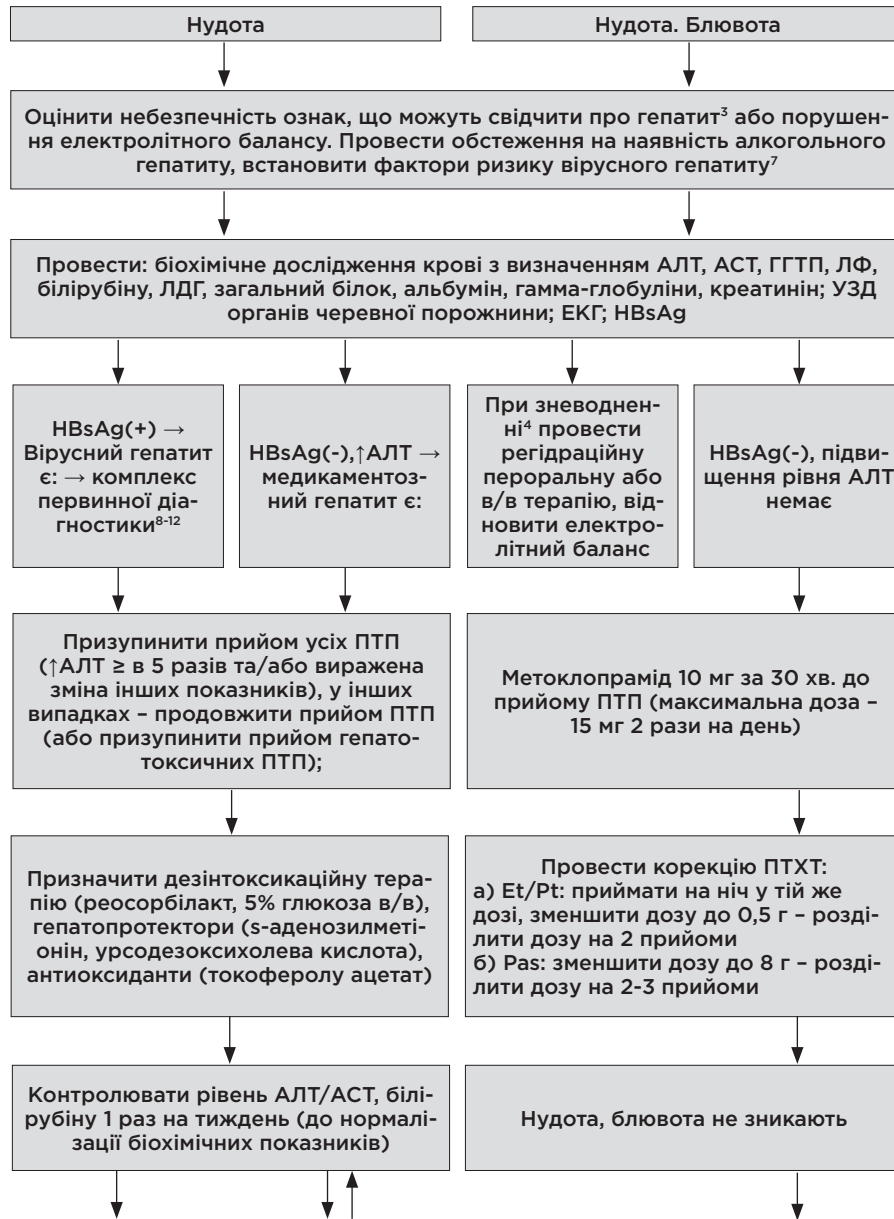


Рис. 4.4 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення ПР з боку шлунково-кишкової системи – нудоти, блювоти (підозри на гепатит)

Примітки:

¹ – Виникають від Pt/Et, Pas, H, Z, Amx/Cl.

² – ПР, що виникає в перші тижні лікування і згодом зникає. У легких проявах нудоти симптом слід терпіти. Нудота і блювання – це поширені ПР, що проявляються протягом перших тижнів терапії, але з часом і під час підтримуючого лікування ситуація нормалізується. На початковому етапі лікування хворим до деякої міри доводиться терпіти симптоми. Зазвичай симптоми оборотні після призупинення прийому препарату. Нудота і блювота може бути симптомом лактоацидозу у ВІЛ-інфікованих, які приймають НІЗТ, у хворих на ТБ, які приймають Lzd, ознаками вагітності або гепатотоксичної реакції чи панкреатиту.

- ³ – Хворим, які особливо стурбовані нудотою або перебувають у трижовкому стані очікування початку нудоти/блювоти, може допомогти невелика доза заспокійливого засобу (5 мг діазепаму або 0,5 мг лоразепаму), котрі слід прийняти за 30 хвилин до прийому ПТП. (Застереження: до бензодіазепінів потенційно може розвинути залежність, тому рекомендується не використовувати постійні добові дози бензодіазепінів для лікування нудоти).
- ⁴ – Гепатит діагностують у разі наявності клінічних симптомів (нудота, блювота, втрата апетиту, слабкість, жовтяниця), підвищенням рівня АЛТ понад 5 разів від норми, підвищенням рівня прямого і загального білірубіну.
- ⁵ – Зневоднення проявляється сухістю шкіри і язика, втратою тургору шкіри, слабкістю.
- ⁶ – Хворі можуть реагувати на один протиблювотний засіб і не реагувати на інший, навіть якщо це лікарські засоби одного класу. У хворих без належної реакції на один лікарський засіб слід спробувати застосування іншого. Часто необхідний прийом постійної добової дози (зазвичай за 30 хвилин до прийому ПТП).
- ⁷ – У подальшому симптоми можна купіювати призупиненням прийому препарату, що їх викликає, строком на кілька днів (від двох до чотирьох), а потім повторно ввести його, поступово збільшуючи дозу. Призупинивши використання препарату, необхідно повідомити хворого, що це лише тимчасове призупинення, після якого слідує його поступове введення в схему лікування. Часто це призводить до кращої переносимості. Відміна препарату необхідна рідко, проте можлива у крайніх випадках, коли всі інші засоби виявляються безуспішними.
- ⁸ – Групи ризику вірусних гепатитів:
 - реципієнти крові/тканин;
 - пацієнти на гемодіалізі;
 - медичні працівники, діяльність яких передбачає проведення процедур, що становлять ризик інфікування (хірурги, травматологи, акушер-гінекологи, лаборанти, маніпуляційні медсестри та ін.), а також працівники служб надзвичайних ситуацій в разі поранення гострими інструментами або попадання на слизові оболонки крові, що інфікована ВГВ;
 - пацієнти з підвищеним рівнем активності АЛТ нез'ясованої етіології;
 - особи, які споживали/споживають ін'єкційні наркотики;
 - особи, які є ВІЛ-позитивними;
 - особи, які перебували в закладах позбавлення волі впродовж останніх 6 міс;

- особи, які отримали медичну чи стоматологічну допомогу в країнах, де ВГВ є поширеним, а інфекційний контроль є низьким;
- особи, у яких є татування або пірсинг;
- особи, які мали статевого партнера/побутові контакти з особою, яка інфікована ВГВ;
- чоловіки, які мають сексуальні стосунки з чоловіками;
- працівники комерційного сексу;
- транссексуали.

Ці пацієнти інформуються лікарем про їхню належність до групи високого ризику інфікування НВВ. Їм має бути запропоноване проведення відповідного обстеження і, при необхідності, щеплення.

4.5 Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення ПР з боку шлунково-кишкового тракту – болю в животі.

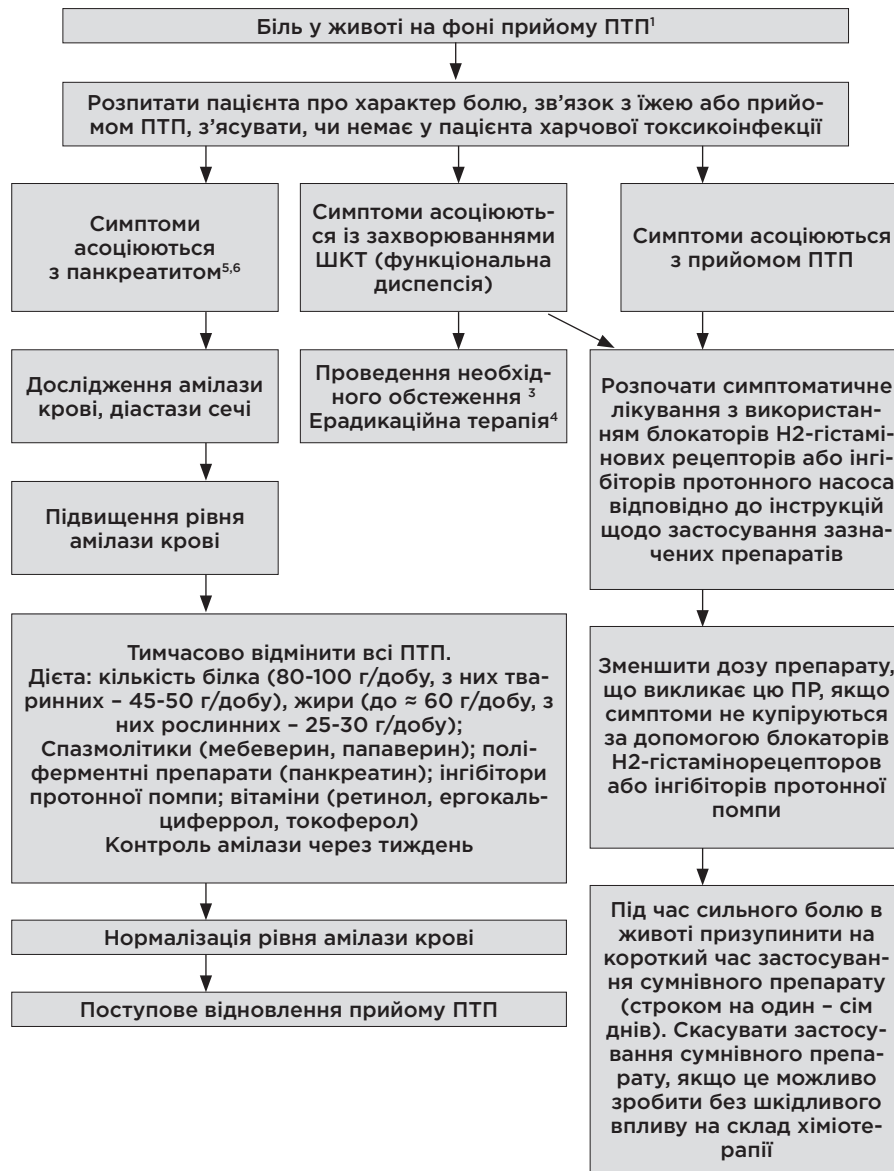


Рис. 4.5 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення ПР з боку шлунково-кишкового тракту – болю в животі.

Примітки:

¹ – Можливі ПТПП, що викликають цю ПР: PAS, Pt/Et, Cfz, фторхінолони, Н, Е, Z. Можливі АРВ препарати, що викликають ПР: прийом більшості АРВ препаратів асоційований із болем у животі. Найбільш поширеною причиною болю в животі під час лікування хворих на МРТБ є виникнення гастриту, особливо у хворих, які проходили численні курси лікування в минулому. Біль у животі може також бути асоційований із такими тяжкими ПР, як панкреатит, лактоацидоз і гепатит. Під час використання клофазиміну можуть бути тяжкі розлади шлунку і гострий живіт. У разі їх виникнення використання клофазиміну слід призупинити.

² – У разі підозри на захворювання ШКТ оцінюють особливості збору анамнезу та симптомів:

- оцінити типові симптоми функціональної диспепсії (Римські критерії III): неприємне постпрандіальне переповнення; швидке перенасичення; епігастральний біль; епігастральна печія (одна або декілька скарг, якщо вони «активні» протягом останніх 3-х місяців перебігу захворювання щонайменше 6 місяців);
- оцінити наявність обтяжуючих факторів або симптомів «червоних прапорців», до яких належать дисфагія, блювання з домішками крові, мелена, лихоманка, немотивоване схуднення, анемія, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, що ставить під сумнів діагноз функціональної диспепсії і вказує на наявність диспептичного синдрому як прояву органічної патології шлунку (виразки, раку шлунку, гастриту тощо);
- оцінити симптоми та фактори ризику інших проявів органічної патології стравоходу (гастроезофагеальної рефлюксної хвороби – ГЕРХ) та шлунку (виразки, раку шлунку, гастриту тощо), диспепсії, індукованої прийомом медикаментів, інших функціональних захворювань ШКТ (аерофагія, функціональне блювання тощо): печія та відрижка кислим (реургітація). Пацієнти, у яких симптоми з'являються з частотою 2 рази на тиждень протягом 4-8 тижнів та більше, повинні розглядатись як ті, які мають ГЕРХ. Для підтвердження діагнозу застосовують тест з інгібітором протонної помпи (ІПП), езофагогастроуденоскопію (ЕГДС) та результати 24-годинного стравохідного рН-моніторингу.

³ – Обстеження включає: ЗАК, аналіз калу на приховану кров (у разі підозри на шлунково-кишкову кровотечу), скринінговий метод діагностики інфекції *H.pylori*, ЕГДС обов'язкове для чоловіків старше 35 років, жінок старше 45 років та/або за наявності у пацієнта тривожних симптомів («червоних прапорців»). У пацієнтів молодого віку з коротким анамнезом без тривожних симптомів проведення ЕГДС не обов'язкове.

- 4 – Біль у верхній частині живота може носити оперізуючий характер, блювота (не приносить полегшення), здуття живота, нудота, відсутність апетиту. Локалізується у верхній частині живота частіше в середині та/або в лівому підребер'ї, іноді в правому підребер'ї. Біль посилюється через 15–25 хвилин після прийому їжі, особливо жирної, гострої, прийому алкоголю. Біль віддає у поперек, або тільки в ліву половину, або в обидві половини попереку. Біль зменшується під час прикладання холоду на ліве підребер'я або під час голодування.
- 5 – Принципи обстеження та лікування доповнені з УКПМД первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит».
- 6 – Принципи обстеження та лікування доповнені з УКПМД первинної допомоги «Диспепсія».
- 7 – Принципи обстеження та лікування доповнені з УКПМД первинної, вторинної (спеціалізованої) допомоги «Пептична виразка шлунка та 12-палої кишки у дорослих».

4.6. Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту – діареї¹

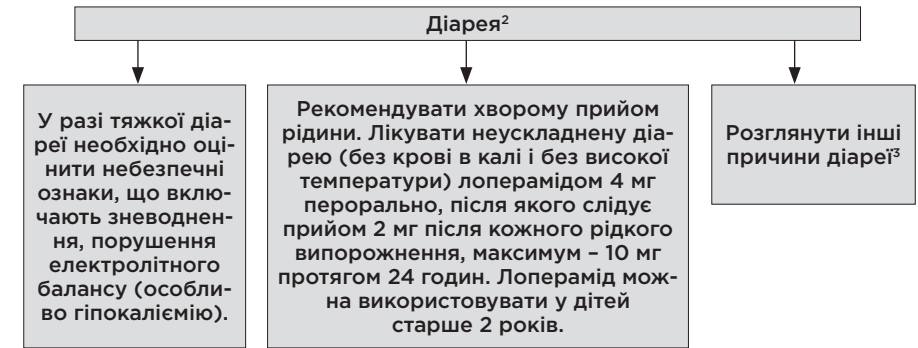


Рис. 4.6 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту – діареї.

Примітки:

- ¹ – Можливі ПТП, що викликають цю ПР: PAS, Pt/Et, фторхінолони, АТХ/МПК. Можливі АРВ препарати, що викликають цю ПР: усі інгібітори протеази, диданозин. Рідке випорожнення часто трапляється на початковій фазі лікування ТБ. У цей період хворому, можливо, буде потрібно перетерпіти легкі симптоми.
- ² – Підвищена температура або кров у випорожненні вказують на те, що діарея може бути вторинною по відношенню до стану, що не є ПР ПТП.
- ³ – Інфекція *Clostridium difficile* може розвинутися на тлі прийому антибіотиків широкого спектра, таких як фторхінолони. Інфекція може ускладнюватися небезпечним для життя колітом. Підвищена температура, геморагічний пронос, сильний біль у животі і підвищений рівень лейкоцитів є ознаками можливого псевдомембранозного коліту. Причиною діареї можуть бути інші ендемічні бактеріальні та паразитарні інфекції, що передаються через воду. Непереносимість лактози спостерігається часто, особливо у хворих, які в лікарняних умовах вживають нові продукти харчування, що не входять до їх звичайного раціону.

4.7 Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення ПР з боку нирок, що супроводжуються порушенням електролітного балансу¹

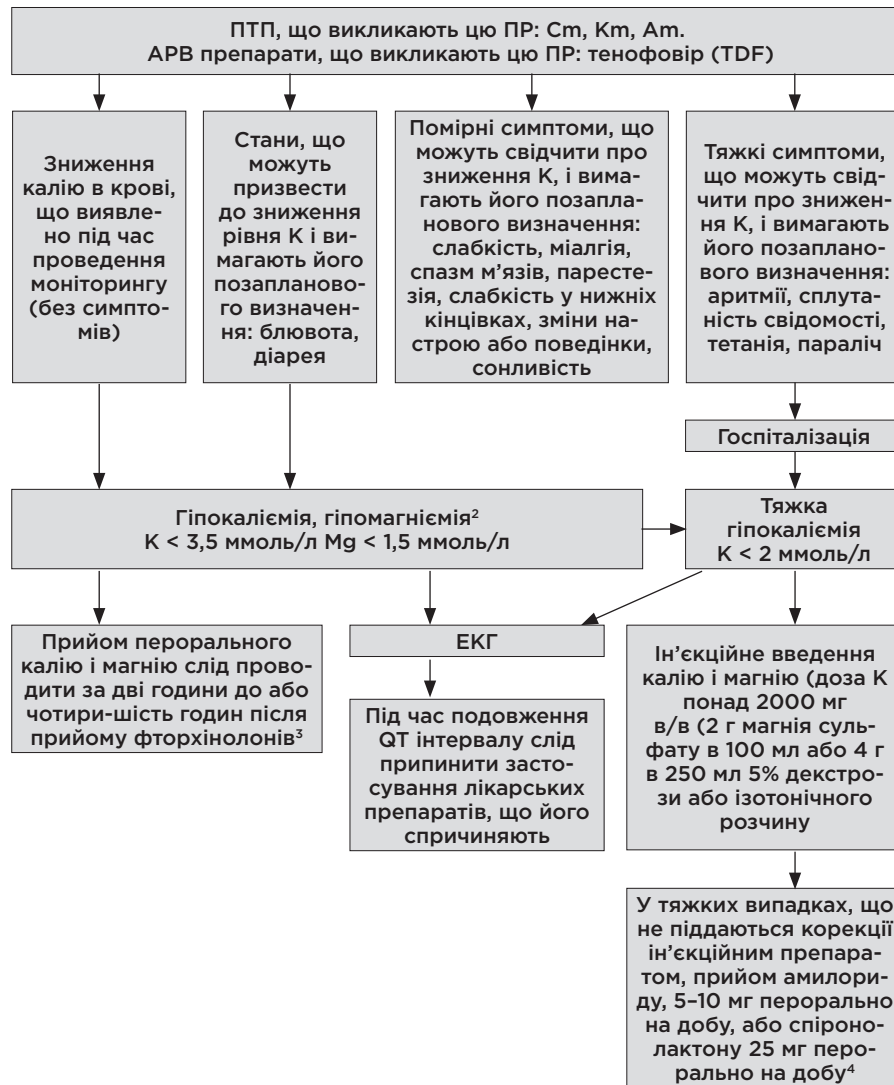


Рис. 4.7 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення ПР з боку нирок, що супроводжуються порушенням електролітного балансу

Примітки:

¹ – Виникають як ренальна тубулярна токсичність на фоні прийому ін'єкційних препаратів (імовірно частіше спостерігається під час застосування капреоміцину, ніж аміноглікозидів). Ін'єкційні препарати можуть викликати синдром виснаження електролітів, у тому числі калію, магнію, кальцію. Хворим слід рекомендувати включення до харчового раціону продуктів, що є хорошими додатковими джерелами калію для організму: банани, апельсини, томати, грейпфрутовий сік. Для ВІЛ-інфікованих грейпфрутовий сік протипоказано через несумісність із препаратами АРВ.

Симптоми гіпокаліємії:

- ураження скелетної мускулатури (м'язова слабкість, стомлюваність, млявий параліч);
- ураження гладкої мускулатури (зменшення моторики шлунка і тонкого кишечника);
- ураження серцевого м'яза (зниження зубця Т, подовження інтервалу QT, поява вираженого зубця U, розширення комплексу QRS і розвиток атріовентрикулярної блокади);
- ураження периферичних нервів (парестезії і ригідність кінцівок);
- ураження нирок з розвитком поліурії, ніктурії (внаслідок порушення концентраційної здатності нирок) та первинної полідипсії.

Симптоми гіпомангіємії:

- нудота, блювота, летаргія, слабкість, тетанія (позитивні симптоми Труссо або Хвостека, спонтанний карпопедальний спазм), тремор і м'язові фасцикуляції. Неврологічні ознаки, особливо тетанія, корелюють з гіпокаліємією. Тяжка гіпомангіємія може викликати генералізовані тоніко-клонічні судоми.

² – Гіпокаліємія може не піддаватися лікуванню, якщо супутня гіпомангіємія не корегується. У разі відсутньої можливості перевірити рівень сироваткового магнію слід проводити емпіричну замісну терапію у всіх випадках гіпокаліємії з використанням глюконату калію 1000 мг два рази на день.

³ – Пероральний калій може викликати нудоту і блювоту. Пероральний магній може бути причиною діареї.

⁴ – Порушення електролітного балансу виявляються зворотними після припинення застосування ін'єкційних препаратів. Навіть після припинення застосування ін'єкційного препарату для зникнення синдрому можуть знадобитися тижні або місяці, тому електролітну замісну терапію слід продовжувати протягом декількох місяців після завершення ін'єкційної фази лікування МР ТБ.

4.8. Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення побічних реакцій з боку нирок – нефропатія, гостра ниркова недостатність¹

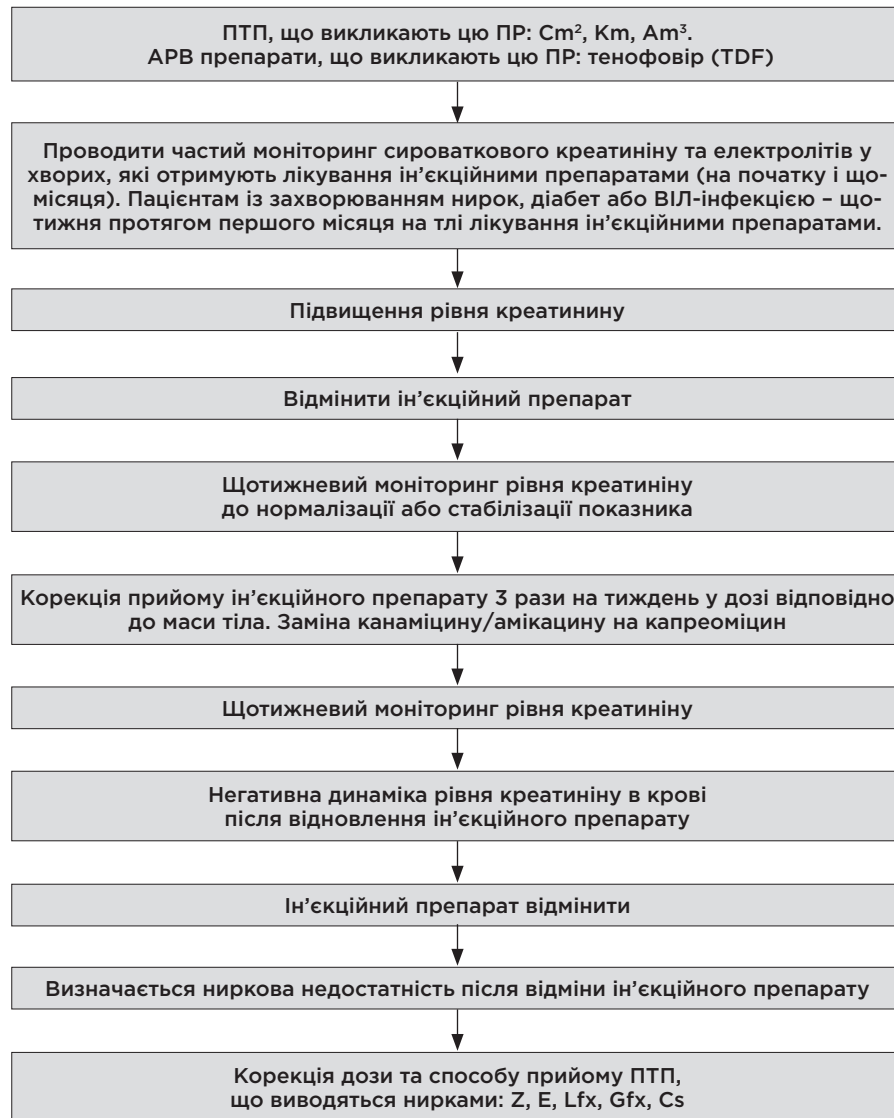


Рис. 4.8 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення побічних реакцій з боку нирок – нефропатія, гостра ниркова недостатність

Примітки:

- ¹ – Нефротоксичність на тлі лікування ін'єкційними препаратами на ранніх стадіях часто проходить безсимптомно і діагностувати її можна тільки під час проведення регулярного лабораторного моніторингу (аналіз сечі – протеїнурія, циліндурія, мікрогематурія; біохімічне дослідження крові – підвищення рівня креатиніну, сечовини). Строкальна стадія може проявлятися як олігурія/анурія або як симптоми об'ємного перевантаження, у тому числі периферичний набряк та задишка. Зміни психічного стану внаслідок уремії або порушення електролітного балансу – це пізні симптоми.
- ² – Капреоміцин може бути менш нефротоксичним, ніж аміноглікозиди.
- ³ – Поєднання аміноглікозидів із тенофовіром надає сумарний ефект виникнення ниркової недостатності. Терапія TDF в поєднанні із аміноглікозидами потребує ретельного нагляду за показниками креатиніну і показників сечі.

Для корегування дози ПТП у випадку ниркової недостатності необхідно розрахувати кліренс креатиніну (швидкість клубочкової фільтрації). Формула розрахунку кліренсу креатиніну:

$$\text{Кліренс креатиніну} = \frac{(140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла}}{\text{С кр.} \times 0,81}$$

(для жінок коефіцієнт – 0,85)

140 – коефіцієнт

С кр. – креатинін крові ммоль/л

Норма для чоловіків: 95–145 мл/хв.

4.9. Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення неврологічних побічних реакцій – периферична полінейропатія¹

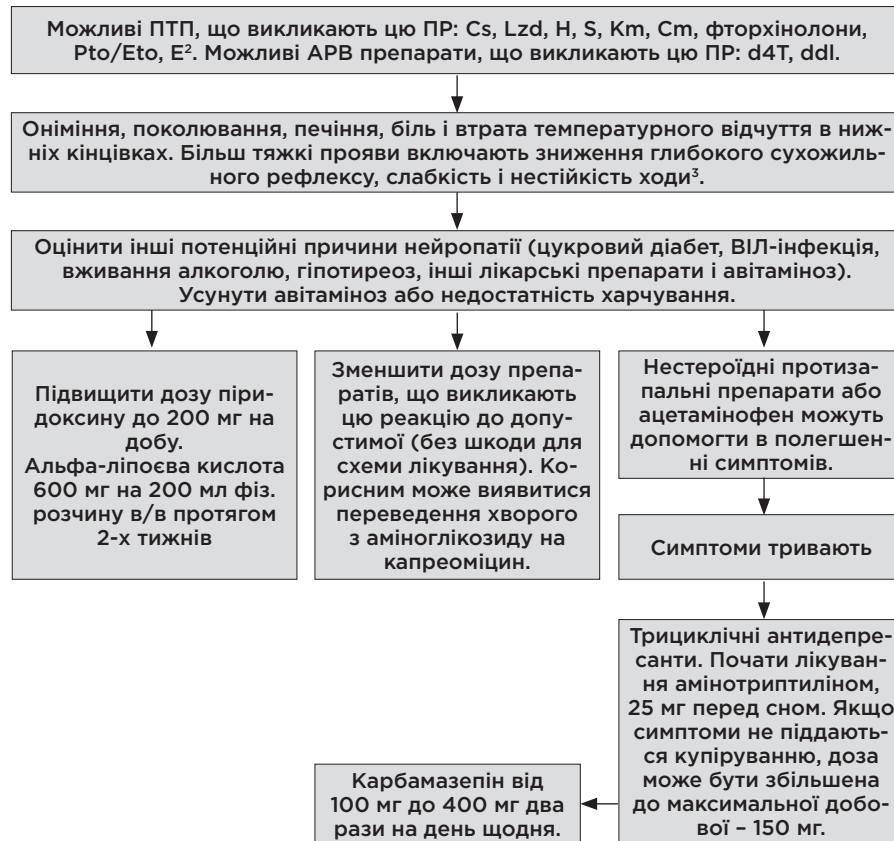


Рис. 4.9 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення неврологічних побічних реакцій – периферична полінейропатія

Примітки:

- ¹ – Периферична нейропатія, що спричиняється токсичною дією лікарських препаратів на нерви периферичної системи, є поширеною ПР під час лікування хворих на МРТБ. Хворі, які приймають ізоніазид, циклосерин або лінезолід, повинні профілактично отримувати піридоксин.
- ² – Нейропатія може бути незворотною, але після призупинення застосування препарату, що викликає нейропатію, хворі, як правило, відчують поліпшення стану. Нейропатія, асоційована з лінезолідом, зазвичай розвивається після тривалого застосування препарату та

часто буває незворотною. З цієї причини у разі розвитку нейропатії застосування цього препарату має бути припинено.

4.10 Тактика обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи – депресія^{1,4}

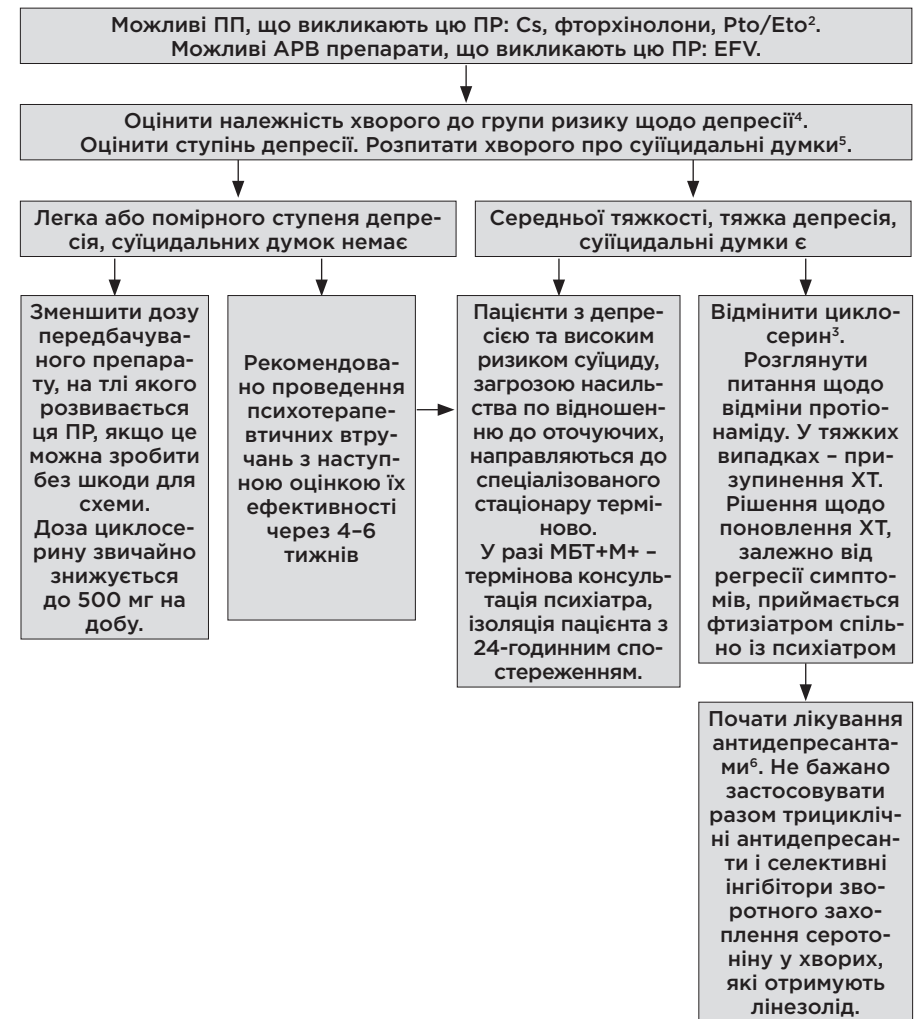


Рис. 4.10 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта в разі виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи – депресія.

Примітки:

- ¹ – Як фактори, що сприяють розвитку депресії, не слід недооцінювати соціально-економічні умови і хронічний перебіг захворювання. Стан депресії може змінюватися протягом терапії і покращуватись у міру успішного лікування захворювання.
- ² – Наявність депресії в анамнезі не є протипоказанням до застосування перерахованих препаратів, але може посилити ймовірність розвитку депресії під час лікування. Якщо на момент початку лікування у хворого відмічається значна депресія, по можливості, треба уникнути застосування лікарської схеми з циклосерином.
- ³ – Спробу відновити циклосерин можна зробити після зменшення симптомів депресії і ліквідації суїцидальних думок у дозі, що не перевищує 0,5 г на добу.
- ⁴ – Депресивні розлади характеризуються одним або повторними депресивними епізодами тривалістю не менше двох тижнів. Критерії, наявність яких дозволяє віднести пацієнта до групи ризику розвитку депресії:
 - наявність психічних та поведінкових розладів в особистому та/або сімейному анамнезі;
 - наявність епізодів депресії у анамнезі;
 - наявність тяжких захворювань із хронічним перебігом;
 - інвалідність;
 - психоемоційне навантаження, втрата близької людини, втрата роботи тощо;
 - соціальна ізоляція та відсутність підтримуючих стосунків у сім'ї.
- ⁵ – Для виявлення депресії у пацієнтів групи ризику у ЗОЗ, що надає первинну медичну допомогу, підходом є використання стандартизованого опитувальника – PHQ-2:
 - Чи часто у Вас був знижений настрій, туга або почуття безнадійності упродовж останнього місяця?
 - Чи часто Ви помічали відсутність інтересу або задоволення від речей, що зазвичай Вас цікавили або приносили Вам задоволення упродовж останнього місяця?

У разі позитивної відповіді хоча б на одне питання – проведення подальшого обстеження та обов'язкове анкетування з використанням опитувальника PHQ-9, що дає можливість верифікації синдромального діагнозу депресії та визначення тяжкості депресії.

4.11 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи – головний біль¹

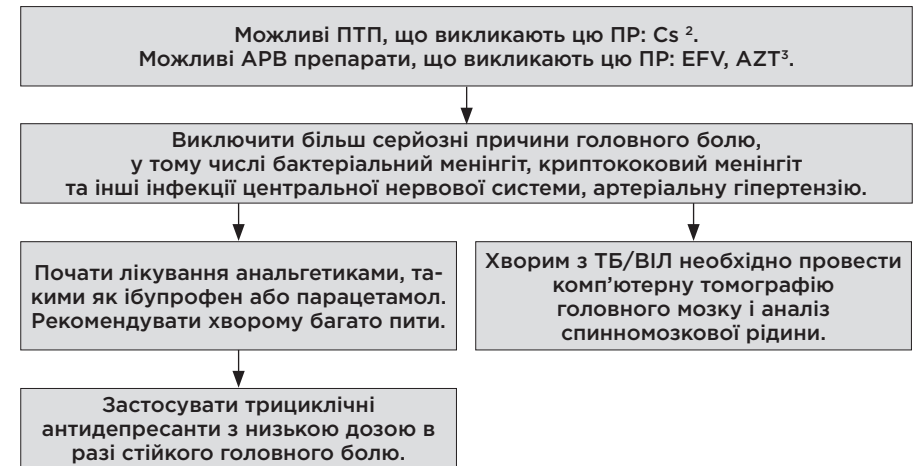


Рис. 4.11 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи – головний біль

Примітки:

- ¹ – Хворі часто відчувають головний біль у вигляді мігрені або кластерного головного болю протягом перших місяців лікування.
- ² – Для мінімізації головного болю на початку терапії слід застосовувати циклосерин у більш низьких дозах – від 250 до 500 мг і з поступовим збільшенням дози за один-два тижні для досягнення цільового рівня. Усі хворі, які приймають циклосерин, повинні отримувати піридоксин (вітамін В6) у дозі 50 мг на кожні 250 мг призначеного циклосерину.
- ³ – Головний біль внаслідок прийому циклосерину, AZT і EFV зазвичай згодом зникає.

4.12 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи – психоз¹

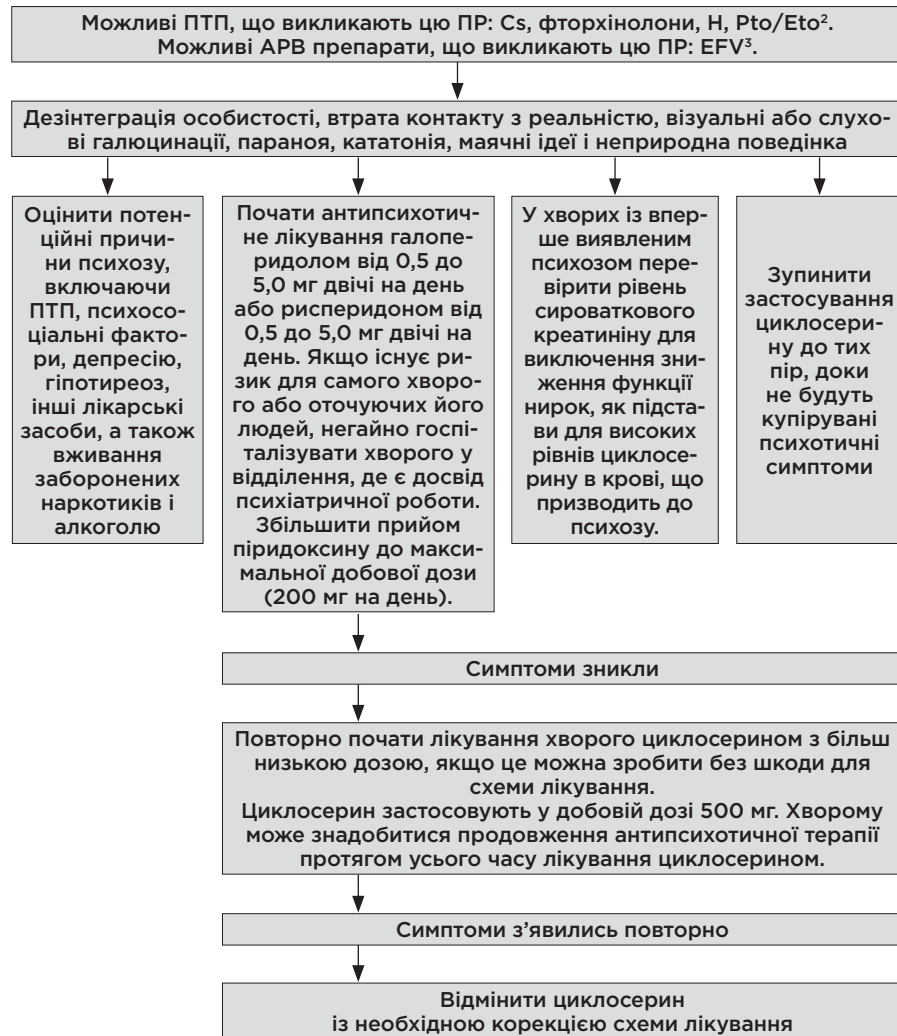


Рис. 4.12 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи – психоз

Примітки:

¹ – Психотичні симптоми зазвичай зворотні після завершення лікування або припинення застосування препарату, що сприяє їхньому розвитку.

² – Психоз особливо часто асоціюється з циклосерином, але інші ПТП також можуть викликати цю ПР. Наявність психічного захворювання в анамнезі не є протипоказанням до застосування циклосерину, але він може підвищити ймовірність виникнення психотичних симптомів.

³ – Деяким хворим може знадобитися продовження антипсихотичного лікування протягом усього курсу лікування з приводу МРТБ. Спроби поступового зменшення дози антипсихотичних засобів повинен вживати психіатр, який має досвід роботи з ПР ПТП другого ряду.

⁴ – EFV має високий показник небажаних ПР з боку ЦНС (запаморочення, знижена концентрація уваги, деперсоналізація, незвичайні сновидіння, безсоння і сплутаність свідомості) в перші два-три тижні застосування, але зазвичай вони зменшуються і зникають самостійно. Одночасне застосування EFV разом з циклосерином є звичайною практикою, якщо здійснюється частий моніторинг токсичного впливу на ЦНС.

4.13 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи – неврит зорового нерва¹

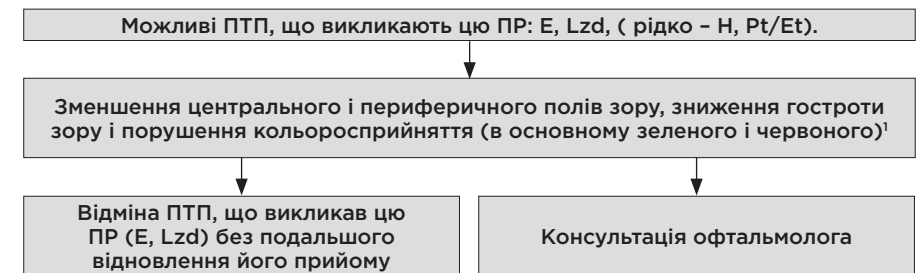


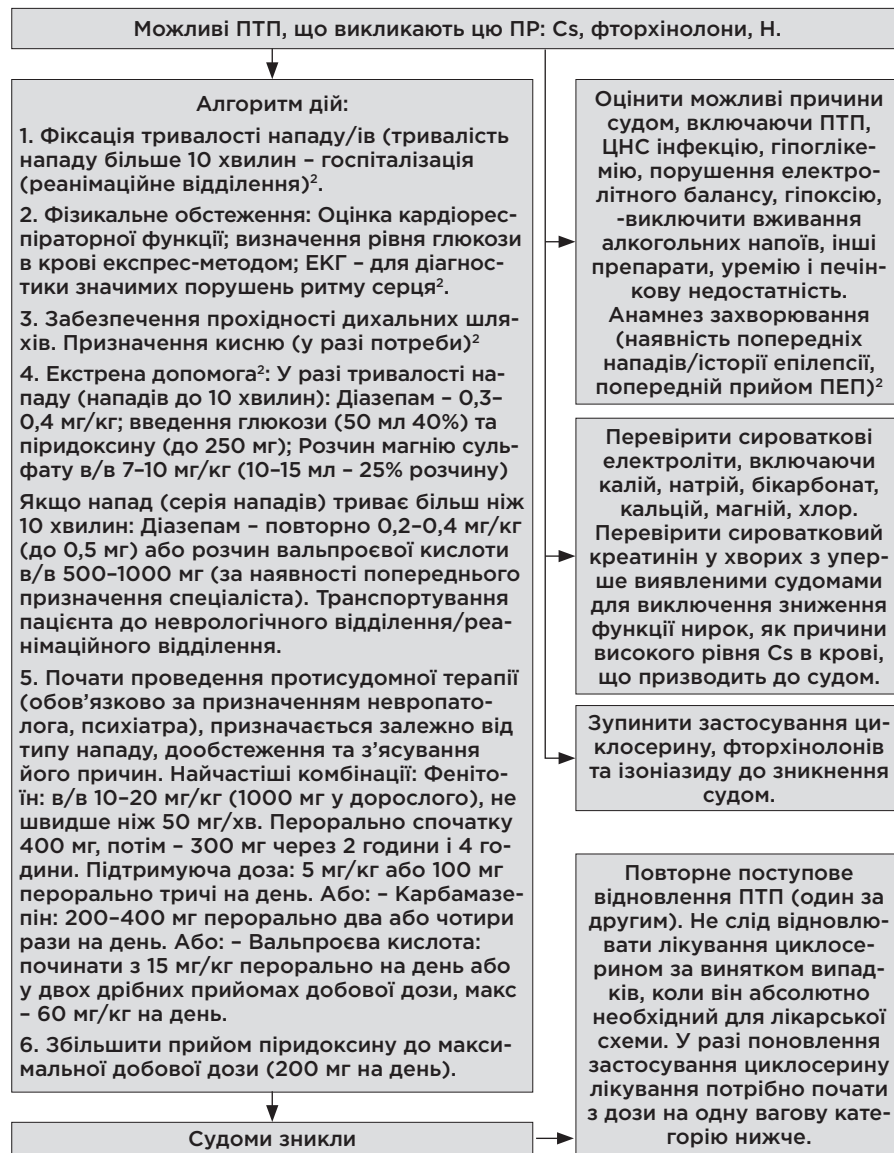
Рис. 4.13 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи – неврит зорового нерва

Примітки:

¹ – Огляд офтальмолога на початку лікування та кожні 3 місяці протягом лікування із застосуванням E і Lzd.

² – Зміни на ранній стадії зворотні, але може статися повна втрата зору, якщо своєчасно не відмінити препарат.

4.14 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи – судоми¹



Примітки:

- ¹ – Судоми – це аномальна, пароксизмальна, електрична активність мозку. Вони можуть проявлятися у вигляді тоніко-клонічних судом, конвульсій або зміненого психічного статусу. Прояви включають стани, що передують епілептичному нападу – втрату свідомості, нетримання сечі і калу, постсудомного стану зі сплутаністю свідомості і сонливістю. Хворі з судомами в анамнезі можуть мати підвищений ризик розвитку судом під час лікування МРТБ. Застосування циклосерину у таких хворих слід по можливості уникати, якщо це не позначається негативно на схемі.
- ² – Принципи обстеження та лікування доповнені з УКПМД первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії в дорослих».

Рис. 4.14 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи – судоми

4.15. Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення ендокринологічних порушень – гіпотиреозу¹

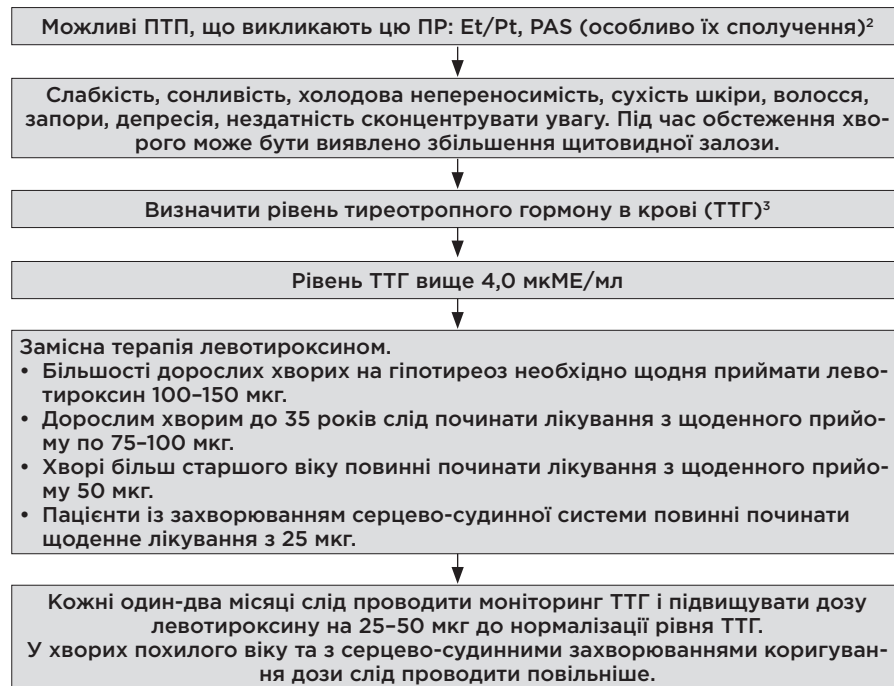


Рис. 4.15 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення ендокринологічних порушень – гіпотиреозу

Примітки:

- ¹ – Гіпотиреоз зворотній після припинення лікування етіонамідом/протіонамідом або ПАСК. Нормалізація функції щитовидної залози може відбуватись через декілька місяців після завершення лікування з приводу МРТБ.
- ² – Етіонамід (або протіонамід) та/або ПАСК мають пряму токсичну дію на щитовидну залозу, що впливає на синтез гормону щитовидної залози. Симптоми можуть розвинути у хворих через кілька тижнів після прийому препаратів, що їх викликають. Рівень ТТГ слід перевіряти кожні шість місяців протягом лікування МРТБ із застосуванням етіонаміду/протіонаміду або ПАСК.
- ³ – Для встановлення діагнозу або моніторингу лікування дослідження інших гормонів щитовидної залози (наприклад, вільний Т4, Т3) не потрібні.

4.16. Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку опорно-рухової системи – артралгія¹

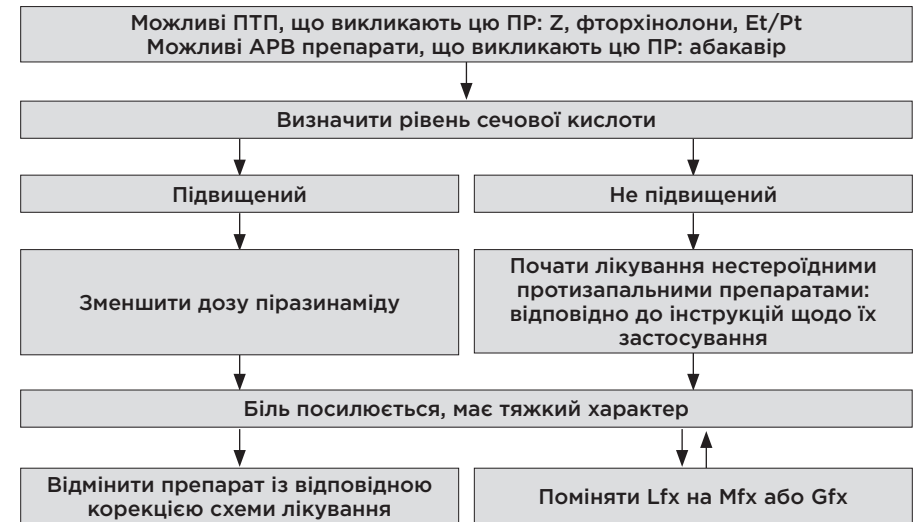


Рис. 4.16 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку опорно-рухової системи – артралгія¹

Примітка:

- ¹ – Артралгія, артрит і міалгія – це симптоми, що проходять. Їх найчастіше спостерігають у перші місяці лікування МРТБ. З часом симптоми зазвичай послаблюються без будь-яких втручань.

4.17 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку шкіри – макуло-папульозна висипка на шкірі, кропив'янка, свербіж шкіри¹

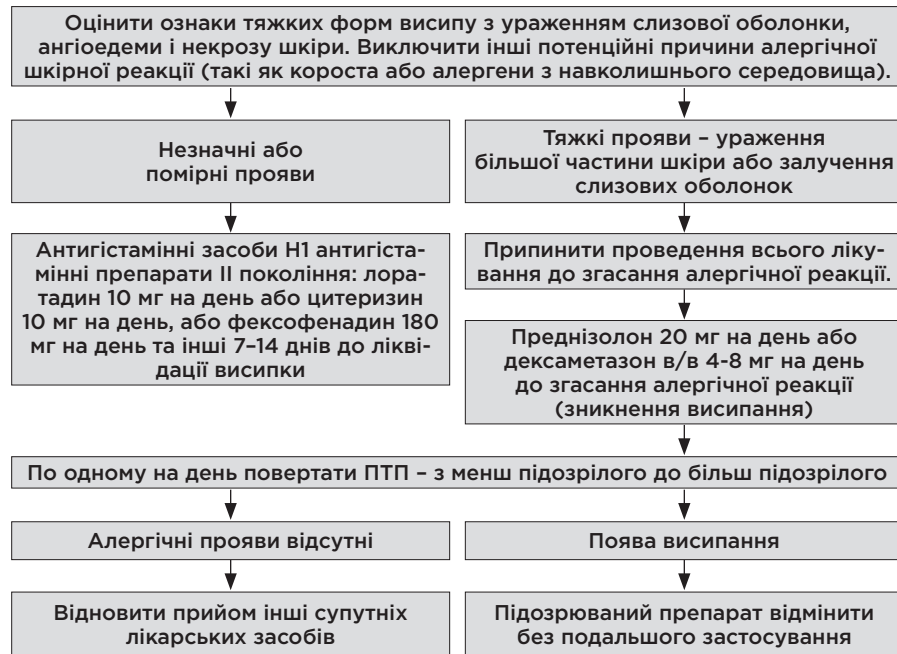


Рис. 4.17 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку шкіри – макуло-папульозна висипка на шкірі, кропив'янка, свербіж шкіри.

Примітка:

¹ – Будь-який протитуберкульозний або інший препарат може викликати алергічні реакції. Необхідно уважно вивчати історію попередніх лікарських алергій. Будь-яка відома медикаментозна алергія повинна бути врахована в карті лікування хворого. Реакції з почервонінням на тлі прийому рифампіцину або піразинаміду зазвичай виявляються помірними і з часом проходять. У цьому випадку можливе застосування антигістамінних препаратів.

4.18 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку серцево-судинної системи – подовження інтервалу QT¹



Рис. 4.18 Алгоритм обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку серцево-судинної системи – подовження інтервалу QT

Примітки:

¹ – Інтервал QT вимірюється з кінця комплексу QRS до початку зубця Т стандартної електрокардіограми. Інтервал QT коригується для частоти серцевих скорочень. Нормальний інтервал QTк зазвичай < 440 мс. Значення QTк вище 440 мс вважається подовженим. Пацієнти з подовженим інтервалом QT схильні до ризику розвитку серцевих аритмій, подібно шлуночкової тахікардії типу «пірует», що можуть загрожувати життю хворого. Пацієнти з інтервалом QT понад 500 мс мають найбільший ризик розвитку цих аритмій. У цей час моніторинг електрокардіограми до початку і під час лікування МРТБ не потрібен, оскільки вважається, що терапевтична користь від фторхінолонів переважає ризику, асоційовані з подовженням інтервалу QT.

² – Mfx викликає найбільше подовження інтервалу QT, у той час як застосування левофлоксацину і офлоксацину має менший ризик подовження інтервалу QT.

³ – Характеристика болю та/або дискомфорту при нападі стенокардії:

- локалізація: за грудинний біль з можливою ірадіацією в нижню щелепу, ліве плече, епігастральну ділянку, спину або верхні кінцівки;
- характер: пекучий, здавлюючий, розпираючий; відчуття стискання, напруження, тяжкості, печії; не залежить від фази дихання та зміни положення тіла. Стенокардію може супроводжувати задишка, а також менш специфічні симптоми такі, як слабкість, нудота, відчуття тривоги, головокружіння. Задишка може бути єдиним симптомом стабільної ІХС, проте у таких випадках необхідна диференційна діагностика з патологією органів дихання;
- тривалість: кілька хвилин (як правило – не більше 10);
- зв'язок з факторами, які викликають дискомфорт або полегшують стан – виникає на фоні фізичного або емоційного стресу, проходить упродовж кількох хвилин після припинення дії провокуючих факторів або прийому нітратів. Посилення симптомів при фізичній активності, після переїдання чи у ранкові години одразу після сну також є класичною ознакою стенокардії;
- поява стенокардії у стані спокою (вночі), з посиленням інтенсивності болю до максимуму тривалістю до 15 хвилин, повільне зменшення больових відчуттів можуть свідчити про те, що причиною захворювання є коронарний вазоспазм;
- біль відповідної локалізації і характеру, який з'являється не під час навантаження, а після його припинення, недостатня ефективність нітратів часто спостерігаються у пацієнтів з мікрovasкулярною стенокардією.
- у випадку, коли біль виникає у певній ділянці правої або лівої половини грудної клітки, триває декілька годин або навіть днів, рекомендується шукати некардіальні причини захворювання. Як правило, така симптоматика не полегшується після застосування нітрогліцерину (за виключенням випадків езофагального спазму) і може провокуватися пальпацією відповідних ділянок грудної клітини.

⁴ – Принципи обстеження та лікування доповнені з УКПМД первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця».

4.19 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення метаболічних порушень – лактоацидоз¹

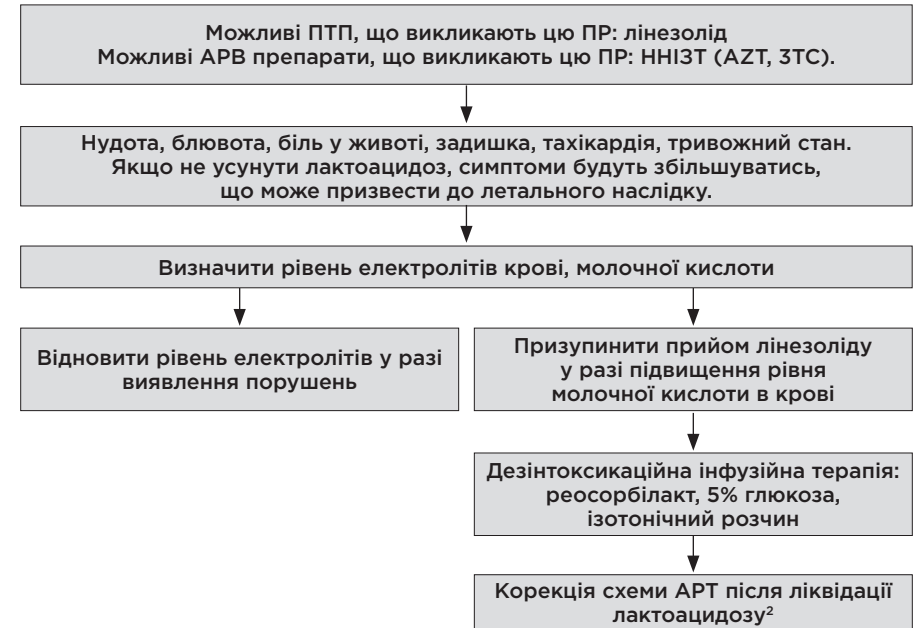


Рис. 4.19 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення метаболічних порушень – лактоацидоз

Примітка:

¹ – Лактоацидоз виникає під час накопичення молочної кислоти в тканинах організму внаслідок мітохондріальної токсичності деяких препаратів (ННІЗТ, лінезоліду). Ці препарати порушують мітохондріальний метаболізм, що призводить до підвищення рівня молочної кислоти.

² – Перші клінічні прояви лактоацидозу при проведенні АРТ можуть бути найрізноманітнішими: у продромальному періоді можуть розвиватися загальна слабкість та втомлюваність, розлади ШКТ (нудота, блювання, діарея, біль в животі, гепатомегалія, втрата апетиту і немотивована втрата ваги), розлади дихання (прискорене дихання, задишка) або неврологічні симптоми (включаючи м'язову слабкість), панкреатит, поліорганні ураження. Під час проведення АРТ проводиться:

- контроль рівня молочної кислоти не рутинно, а при наявності клінічних симптомів;

- контроль рівня ЛДГ, АЛТ, електролітів при наявності симптомів;
- припинення прийому усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів та нормалізації стану хворого. Після повного припинення АРТ симптоми можуть зберігатися тривало (місяці) або посилюватися;
- патогенетична синдромальна терапія (бікарбонат натрію, інфузійна терапія, штучна вентиляція легень при вираженій дихальній недостатності, гемодіаліз);
- тіамін і рибофлавін;
- при поновленні АРТ заміна на інші ННІЗТ: АВС.

4.20 Тактика обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку крові – анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія

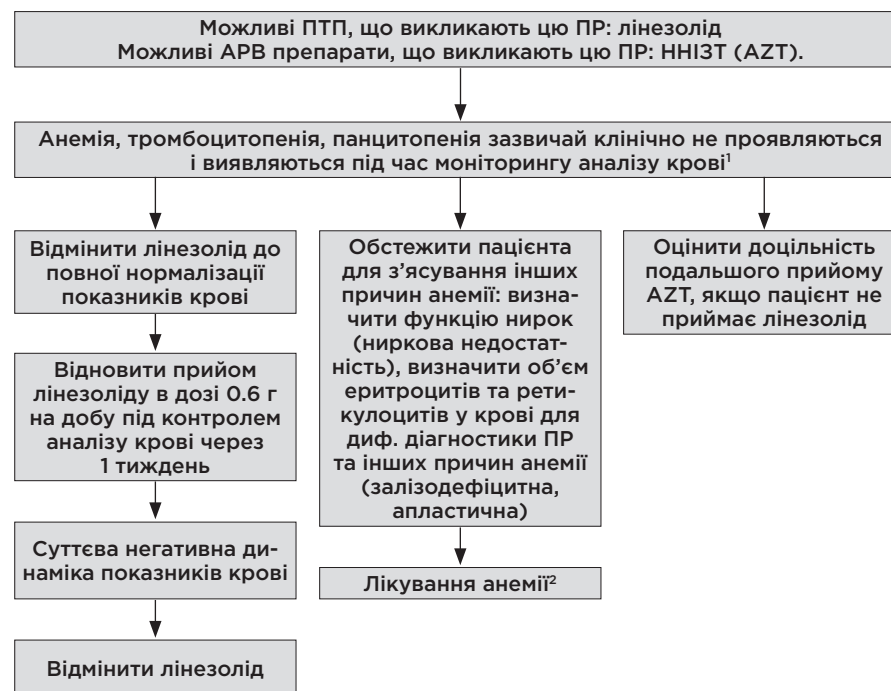


Рис. 4.20 – Алгоритм обстеження та лікування пацієнта у разі виникнення побічних реакцій з боку крові – анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія

Примітки:

¹ – Лабораторна діагностика. Ступінь тяжкості анемії діагностується на підставі зниження концентрації гемоглобіну.

² – Принципи лікування анемії. Підстави для розгляду доцільності внутрішньовенного введення препаратів заліза: задокументована непереносимість пероральних препаратів заліза, недотримання пацієнтом рекомендованого режиму прийому пероральних препаратів заліза, недостатня ефективність (всупереч корекції дозування, строків та частоти прийому) лікування пероральними препаратами; другий, третій триместри вагітності, для усунення загрози декомпенсації/переливання еритроцитів, наприклад у випадку пізньої діагностики та/або при анемії тяжкого ступеня; порушення абсорбції в кишечнику, наприклад внаслідок запаль-

ного процесу в кишечнику; постійна втрата заліза з кров'ю, яка перевищує здатність до абсорбції; клінічна потреба в швидкому відновленні запасів заліза (наприклад оптимізація еритроїдної відповіді, попередження фізіологічної декомпенсації); хронічна хвороба нирок, отримання еритропоетинстимулюючих засобів, планове оперативне втручання.

Після 21-го дня лікування препаратами заліза проводиться оцінка загального аналізу крові: оцінюється приріст рівня гемоглобіну, який в нормі складає +1 г/л/добу лікування. Позитивна реакція на медикаментозне лікування інтерпретується при збільшенні рівня гемоглобіну приблизно на 20 г/л від початку лікування. Якщо реакція на лікування позитивна – лікування продовжується; щомісяця проводиться загальний аналіз крові; лікування триває впродовж 3-х (при тяжкому ступені – 6-ти) місяців після нормалізації гемоглобіну. В тому випадку, коли реакція інтерпретується як недостатньо ефективна, то наполегливо шукають причини недостатньої відповіді на лікування пероральними препаратами заліза; оцінюється ступінь дотримання призначень лікаря пацієнтом (комплаєнс), проводиться діагностичний пошук прихованого джерела кровотечі, оцінюються додаткові ускладнюючі фактори або розглядається варіант невірно виставленого діагнозу. При тяжкому ступені анемії лікування триває впродовж шести місяців. Після того, як закінчився курс лікування залізодефіцитної анемії з метою поповнення депо заліза в організмі препарати заліза призначаються ще впродовж 3-х місяців.

4.21 Рідкісні, поодинокі, нечасті побічні реакції

4.21.1 ПР з боку ендокринної системи – дисглікемія. Гіперглікемія.

Можливі ПТП, що викликають цю ПР: Gfx, Et/Pt. Можливі АРВ препарати, що викликають цю ПР: інгібітори протеази.

Дисглікемія: Гіпоглікемія або гіперглікемія: зупинити лікування Gfx. Замінити його на Mfx

Et/Pt може викликати гіпоглікемію у хворих на цукровий діабет і сприяти поганому регулюванню рівню цукру у крові.

Інгібітори протеази під час тривалого застосування (роками) призводять до розвитку інсулінорезистентності і цукрового діабету.

4.21.2 Кандидоз (шкіри, слизових оболонок, піхви)

Можливі ПТП, що викликають цю ПР: фторхінолони та інші антибіотики (карбопенем, лінезолід).

Виключити інші причини кандидозу – ВІЛ-інфекція.

Флуконазол 200 мг на добу 3 дні.

Для ВІЛ-інфікованих використовують інші схеми лікування.

Таблиця – Лікування орофарингеального кандидозу

Перша лінія лікування				
Препарати	Разова доза	Частота	Шлях введення	Тривалість
Міконазол	Жувальні таблетки	1 раз на добу	Розсмоктувати	7 днів
або				
Кетоконазол	200 мг	1 раз на добу	Перорально	7 днів
Друга лінія лікування				
Флуконазол	100 мг	1 раз на добу	Перорально	7 днів
або				
Ітраконазол	100 мг	1 раз на добу	Перорально	7 днів

4.21.3 ПР з боку ендокринної системи: гінекомастія, рясні місячні.

Можливі ПТП, що викликають цю ПР: Et/Pt, H.

Можливі АРВ препарати, що викликають гінекомастію: EFV.

Слід попередити хворого про можливі ПР. Прояви зникають без всякого лікування після припинення прийому цих ПТП.

4.21.4 Неврологічні ПР – дисгевзія (металевий присмак у роті)

Можливі ПТП, що викликають цю ПР: Et/Pt, Cfz, фторхінолони.

Слід попередити хворого про можливі ПР. Неприємні почуття повністю зникають після завершення прийому цих ПТП.

4.21.5 ПР з боку опорно-рухової системи – тендиніт і розрив сухожилля.

Можливі ПТП, що викликають цю ПР: фторхінолони. Розрив сухожилля – рідко. У хворих, що займаються новими видами фізичної активності, і частіше – у літніх людей і хворих на ЦД.

Лікування тенденіту нестероїдними протизапальними препаратами відповідно до інструкції щодо застосування. Забезпечити спокій суглоба.

Якщо через відсутність у схемі фторхінолону існує ймовірність неефективного лікування хворого, по можливості зменшити дозу. Після відміни прийому фторхінолонів, зазвичай, відбувається полегшення симптомів тенденіту.

4.21.6 ПР – гикавка

Може виникати на фоні алкогольної чи наркотичної інтоксикації, при фіброзно-кавернозному туберкульозі легень.

Діагностика причини гикавки.

Гикавка тривалістю понад 48 годин вимагає проведення обстеження, метою якого є виявлення основної причини її появи.

Базові обстеження, що проводяться на первинній медичній допомозі пацієнтам з гикавкою понад 48 годин:

- загальний аналіз крові (анемія може вказувати на патологію шлунково-кишкового тракту).

- швидкість осідання еритроцитів (підвищений рівень передбачає наявність основного захворювання).
- рівень глюкози в крові (для виключення гіперглікемії).
- рівень загального білірубину – патологічні результати можуть вказувати на гепатит, метастази в печінці.
- електрокардіограма (для виключення перикардиту, недавно перенесеного інфаркту міокарда).

За неможливості встановлення причини гикавки за допомогою даних обстежень на первинній медичній допомозі, пацієнт направляється на вторинну медичну допомогу з метою подальшого обстеження і встановлення діагнозу.

Ведення пацієнта з короткочасною гикавкою передбачає можливість спонтанного припинення гикавки. З цієї метою рекомендують:

- стимуляцію носоглотки: пиття холодної води малими ковтками, ковтання цукру, дегустація оцту, вживання лимону.
- переривання нормальної дихальної функції: проба Вальсальви, затримка дихання, гіпервентиляція, дихання в паперовий пакет, чхання.
- подразнення діафрагми: підтягування колін до грудей, нахил вперед з метою компресії грудної клітки.

Пацієнту рекомендують повторно звернутися до лікаря у випадку тривалості гикавки понад 48 годин або частих її епізодах.

За неможливості діагностики і ведення пацієнта на первинній медичній допомозі його направляють на вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу. До моменту звернення на вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу пацієнту рекомендуються немедикаментозні способи припинення гикавки і розглядається медикаментозне лікування.

В залежності від клінічної ситуації, супутньої патології та протипоказань для лікування гикавки можуть розглядатися: хлорпромазин, галоперидол.

РЕЗЮМЕ

Запропонований методичний посібник для лікарів присвячений актуальній проблемі фтизіатрії – веденню ПР під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД).

Частота розвитку ПР, обумовлених дією лікарського засобу, коливається в досить широких межах. Під час лікування хіміорезистентного ТБ при одночасному прийомі п'яти і більше ПТП, частота ПР коливається в межах від 44% до 60% випадків, що призводить до значного збільшення переривів у лікуванні. Така ситуація сприяє зростанню поширеності ХРТБ, захворюваності і смертності від ТБ та значного збільшення витрат на охорону здоров'я.

У посібнику приведені класифікації, що використовуються при управлінні ПР, які засновані на причині, тяжкості, локалізації, механізми виникнення реакцій тощо (клінічна, фармакологічна, за ступенями вираженості). На їх основі розроблені принципи ведення ПР, які включають профілактику, поетапну послідовність дій залежно від ступеня вираженості ПР.

Розроблені етапи діагностики і лікування ПР включають первинну оцінку стану хворого щодо визначення чинників ризику виникнення ПР ПТП, моніторинг функції нирок, печінки, електролітів сироватки крові, скринінг на гіпотиреоз, мієлосупресію, втрату слуху, психозів і депресій.

У результаті узагальнення даних, отриманих щодо ефективності різних методів лікування ПР, а також на підставі даних закордонних та вітчизняних літературних джерел, розроблені етапи надання медичної допомоги пацієнтам, хворим на ТБ та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД) у яких виникають побічні реакції під час лікування. Наведені алгоритми лікування більшості відомих ПР (анафілаксії, гострої токсико-алергічної реакції, ПР з боку нирок, шлунково-кишкового тракту, шкіри, центральної нервової системи, ендокринологічних і метаболічних порушень та ін.).

Дотримання викладених етапів діагностики і лікування ПР, які виникають при хіміотерапії ТБ та ко-інфекції (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД), дозволить зменшити кількість побічних реакцій, надати своєчасну та повноцінну допомогу при їх виникненні, що призведе до зменшення тривалості переривів хіміотерапії і буде сприяти підвищенню ефективності лікування даної категорії хворих.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз» [Текст]/МОЗ України. – Київ: МОЗ України, 2014. – 179 с.
2. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію» [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2015. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20151230_0916dod_ukr.pdf.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Алкогольний гепатит» [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2014. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/docfiles/dod_ukr_dn_20140616_1.pdf.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит» [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2014. – Режим доступу: http://dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014_638_hronPankr/2014_638_YKPMd_HP.doc.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Диспепсія» [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2012. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2012_600/19_07_2012_ukpmd.doc.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих» [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2012. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014_613...12p_aloi/2014_613ukpmd_PeptVyr.doc.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги «Депресія (легкий, помірний, тяжкий депресивні епізоди без соматичного синдрому або з соматичним синдромом, рекурентний депресивний розлад, дистимія)» [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2014. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141225_1003dod.pdf.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дорослих» [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2014. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014.../2014_276_YKPMd_epilepsiya_dorosli.doc.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих» [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2016. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2016_729_VGC/2016_729_YKPMd_VGC.doc.

10. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги «Вірусний гепатит В у дорослих» [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2016. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2016_613...B/2016_613_YKPMd_vgB_dor.doc.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Гикавка» [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2016. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2016_565/2016_565_YKPMd_Gykavka.doc.
12. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2015. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf.
13. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної спеціалізованої медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2015. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20151102_0709dod_ukr.pdf.
14. Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2015. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150521_0299dod_nas.pdf.
15. Порядок здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування [Електронний ресурс]/Наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20151102_0709dod_ukr.pdf.
16. Матеріали 4-ї Науково-практичної конференції, присвяченої пам'яті професора, д.м.н. Вікторова Олексія Павловича [Текст] «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування», Київ, 2016.
17. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Text]/WHO. – Geneva: WHO Press, 2014. – 464 p.
18. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis. 2016 update [Text]/WHO. – Geneva: WHO Press, 2016. – 61 p.
19. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, Second Edition [Text]/USAID TB CARE. – Boston: Partners In Health, 2013. – 252 c.
20. Adverse Events in a Nation-Wide Cohort of Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis in Nigeria [Електронний ресурс]/Y. K. Avong [at al.]. – PLOS ONE, 2015. – Режим доступу: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0120161>.
21. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis

- treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis [Text]/R. Dawson [at al.]/Lancet. – Vol. 385, № 9979. – P. 1738-1747.
22. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru [Text]/E. Palacios [at al.]. – Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15, № 48. – P. 1413-1419.
23. Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians. Second Edition [Text]/Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health. – 2011. – 284 p.
24. Management of MDR-TB: A field guide. A companion document to Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Text]/WHO/HTM/TB/2008.402a – Geneva: WHO Press, 2009. – 62 p.
25. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection [Text]/M. R. O'Donnell [at al.]. – Emerg. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 416-424.
26. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment with early initiation of antiretroviral therapy for HIV co-infected patients in Lesotho [Електронний ресурс]/H. Satti [at al.]. – PLOS ONE, 2012. – Режим доступу: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0046943>.
27. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. [Електронний ресурс]/K. Shean [at al.]. – PLOS ONE, 2013. – Режим доступу: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0063057>.
28. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm [Text]/C. D. Wells [at al.]. – Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 196, Suppl. – S86-107.
29. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis [Text]/P. Vega [at al.]/Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, № 6. – P. 749-759.
30. Клінічний протокол «Антиретровірусна терапія ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2010. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100712_551.html.
31. Клінічний протокол «Діагностика та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків» [Електронний ресурс]/МОЗ України, 2007. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070413_182.html.

ДОДАТОК 1

СТУПЕНІ ВИРАЖЕНОСТІ РІЗНИХ ВИДІВ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ЗА РІЗНИМИ ОРГАНАМИ ТА СИСТЕМАМИ

СЕРЦЕВО-СУДИННІ				
	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4
Серцевий ритм		безсимптомно або симптоми-передвісники	періодичні / постійні симптоми аритмії	нестабільна дисритмія
Гіпертензія	транзиторне підвищення САТ на 20 мм. рт. ст.	періодичне, постійне підвищення САТ на 20 мм. рт. ст.	потребує термінового лікування (амбулаторно чи у стаціонарі)	органічні зміни чи необхідність госпіталізації
Гіпотензія	транзиторна ортостатична гіпотензія зі зниженням ЧСС на 20 уд/хв., зменшення САТ на 10 мм. рт. ст.	зниження САТ на 20 мм. рт. ст.; корекція пероральними препаратами	потребує внутрішньовенного введення	САТ менше ніж 60 мм. рт. ст.; органічні ушкодження; шок; потребує госпіталізації та лікування вазопресорами
Геморрагії, анемія	мікроскопічні/скриті геморрагії	середні, не потребує трансфузій	виражені, потребує 1-2 переливань замісників крові	масивні; > 3 переливань замісників крові
РЕСПІРАТОРНІ				
	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4
Кашель	транзиторний	персистуючий	пароксизмальний	не контролює мий на фоні лікування

Бронхоспазм гострий	транзиторний; FEV1 – 70% – 80%	нормалізується бронходилататорами; FEV1 – 50-70 %	не нормалізується бронходилататорами; FEV1 – 25-50 %	Ціаноз; FEV1 < 25 % або потребує інтубації
Задишка	при навантаженні	при звичайній активності	у спокої	потребує оксигенотерапії
ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНІ				
	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4
Нудота	невелика транзиторна; незначно впливає на самопочуття	дискомфорт середнього ступеня вираженості; значно впливає на самопочуття	виражений дискомфорт; не потребує внутрішньовенного лікування	потребує госпіталізації та комплексного лікування
Блювота	1 епізод за 24 год	2-5 епізодів за 24 год	> 6 епізодів за 24 год; потребує внутрішньовенного лікування	потребує госпіталізації або ентерального харчування
Запор	може бути усунений корекцією дієти	потребує послаблюючих препаратів	потребує клізми	каловий завал
Діарея	слабка або транзиторна; 3-4 епізоди за день; тривалість менше 1 тижня	середня або персистуюча; 5-7 епізодів за день; тривалість більше 1 тижня	>7 епізоди за день / постійна або ортостатична гіпотензія або електrolітний дисбаланс або потребує внутрішньовенного лікування	гіпотензивний шок

	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4
Дисфагія	незначний дискомфорт, без труднощів при ковтанні	невеликі труднощі ковтання їжі/пиття	ковтання дуже утруднене, неможливість ковтання твердої їжі	неможливість ковтання рідкої їжі
НЕВРОЛОГІЧНІ				
	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4
Нейроцефральні	інтермітуючі порушення	тремор, дисметрія, невизначена мова; ністагм	локомоторна атаксія	недієздатність
Психіатричні	легка тривога або депресія	середнього ступеня тривога або депресія; зміна звичного ритму життя	важкі зміни настрою, що вимагають лікування; суїцидальні нахили або агресивна ідеяція	гострий психоз, що вимагає госпіталізації; суїцидальні спроби або галюцинації
М'язова сила	суб'єктивна слабкість або немає об'єктивних симптомів/ознак	об'єктивні ознаки/симптоми зниження функції	функція/об'єктивна слабкість обмежена	параліч
Парестезії	легкий дискомфорт	середній дискомфорт, застосування ненаркотичних анальгетиків знімає симптоми	виражений дискомфорт, симптоми знімають лише наркотичні анальгетики з симптоматичним поліпшенням	симптоми не знімаються наркотичними анальгетиками
Нейро-сенсорні	легкі погіршення у відчуттях (зниження,	помірне ураження (зниження чутливості	важкі порушення (зниження або втрата	втрата чутливості кінцівок і включає в себе стоволі; параліч

	чутливості, наприклад, вібраційні, гаряче/холодне в великих пальцях ніг) в локальній області або симетричного розподілу; або зміна смаку, запаху, зору і/або слуху	наприклад, вібраційні, вколоти-ся, гаряче/холод до щиколоток) і/або спільну позицію або помірне порушення, яке не є симетричним	чутливості до колін і зап'ястя) або втрата чутливості принаймні середнього ступеня в декількох різних областях тіла (верхніх і нижніх кінцівок)	
СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВІ				
	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4
Артралгія	легкий біль без порушення функцій	середній біль, застосування анальгетиків/або біль без втрати функції	виражений біль, з порушенням функції	біль, що не піддається лікуванню
Артрит	помірний біль із запаленням, еритема або набрякання суглобів – але без порушення функції	помірний біль із запаленням, еритема або набрякання суглобів – з порушенням функції, але не повсякденної діяльності	сильний біль при запаленні, еритема або набрякання суглобів – порушення повсякденної діяльності	деформація суглобів
Міалгія	без або з мінімальним зниженням активності	м'язова хворобливість (в іншому місці ін'єкції) або з помірними порушеннями діяльності	важка м'язова хворобливість з вираженим порушенням діяльності	м'язовий некроз

ШКІРНІ				
	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4
Шкіра і слизові	еритема; свербіж	дифузний макулопапульозний висип, сухість, лущення	везикуляція або вологе лущення, або виразки	ексфолиативний дерматит, ураження слизових оболонок або еритема, мультиформна, або підозра на Стівенса-Джонсона, або некроз, що вимагає хірургічного втручання
Затвердіння	< 15 мм	15–30 мм	> 30 мм	
Еритема	< 15 мм	15–30 мм	> 30 мм	
Едема	< 15 мм	15–30 мм	> 30 мм	
Висип у місці ін'єкції	< 15 мм	15–30 мм	> 30 мм	
Свербіж	легке свербіння в місці ін'єкції	помірний свербіж в місці ін'єкції	> 30 мм свербіж всього тіла	
СИСТЕМНІ				
	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4
Алергія	свербіж без висипу	локалізована кропив'янка	генералізована кропив'янка; ангіоневротичний набряк	анафілаксія

Головний біль	легкий транзиторний	середній, потребує прийому ненаркотичних анальгетиків	виражений, потребує прийому наркотичних анальгетиків	постійний; вимагає повторної наркотичної терапії
Втома	нормальна активність поновлюється через 48 годин	нормальна активність знижена на 25–50 % > 48 годин	нормальна активність знижена > 50 % неможливість виконувати звичайну роботу	неможливість себе обслуговувати

ДОДАТОК 2

АНКЕТА-ОПИТУВАЛЬНИК ПАЦІЄНТА, ХВОРОГО НА ТУБЕРКУЛЬОЗ, ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ СКАРГ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ПРИЙОМОМ ПТП

	Скарги:	Є	Не-має	Не можу відпо- вісти
1.	Почуття печії, біль в епігастральній ділянці			
2.	Нудота після прийому ПТП			
3.	Бльвота після прийому ПТП			
4.	Зниження або відсутність апетиту			
5.	Запори			
6.	Діарея			
7.	Втрата цікавості до улюблених занять			
8.	Почуття провини, безпорадності або безнадійності			
9.	Тривога			
10.	Дратливість			
11.	Агресивність			
12.	Безсоння			
13.	Сонливість			
14.	Думки про смерть			
15.	Втрата здатності зосередитися, загальмованість			
16.	Млявість, апатія			
17.	Зниження пам'яті			
18.	Зниження концентрації уваги			

19.	Чує або бачить пацієнт речі, недоступні для оточуючих			
20.	Запаморочення			
21.	Шум, дзвін у вухах			
22.	Зниження слуху			
23.	Судоми в м'язах			
24.	Судомні напади із втратою свідомості			
25.	Біль у суглобах			
26.	Біль у м'язах			
27.	Оніміння, печіння в підошвах, нижніх кінцівках			
28.	Порушення ходи			
29.	Шкірний свербіж			
30.	Висипи на шкірі			
31.	Головний біль			
32.	Біль в області серця			
33.	Порушення серцебиття			
34.	Погіршення зору			
35.	Набряки			
36.	Сухість шкіри			
37.	Ламкість волосся, нігтів			
38.	Підвищення температури			

ДОДАТОК 3

ДОЗИ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ З НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Лікарський засіб	Доза препарату заснована на Кліренсі креатиніну < 30 мл
Ізоніазид	Без змін
Рифампіцин	Без змін
Піразинамід	25-35 мг/кг 3 рази на тиждень
Етамбутол	15-25 мг/кг 3 рази на тиждень
Рифабутин	2,5-5,0 мг/кг в день
Стрептоміцин	12-15 мг/кг 3 рази на тиждень
Канаміцин	12-15 мг/кг 3 рази на тиждень
Амікацин	12-15 мг/кг 3 рази на тиждень
Капреоміцин	12-15 мг/кг 3 рази на тиждень
Левофлоксацин	750-1000 мг 3 рази на тиждень
Моксифлоксацин	Без змін
Офлоксацин	600-800 мг 3 рази на тиждень
Етіонамід	250-500 мг щоденно
Протіонамід	250-500 мг щоденно
Циклосерин	250 мг в день або 500 мг 3 рази на тиждень
ПАСК	8 г. на день, розділені на 2 прийоми
Лінезолід	Без змін
Клофазимін	Без змін
Амоксицилін/клавуланова кислота	1000/250 мг 2 рази на день, якщо кліренс креатиніну 10-30 мл 1000/250 мг раз на день, якщо кліренс креатиніну менше 10 мл
Іміпенем/циластин	750 мг 2 рази на день, якщо кліренс креатиніну 20-40 мл 500 мг 2 рази на день, якщо кліренс креатиніну менше 20 мл
Меропенем	750 мг 2 рази на день, якщо кліренс креатиніну 20-40 мл 500 мг 2 рази на день, якщо кліренс креатиніну менше 20 мл

ДОДАТОК 4

ОПИС ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЇХ ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ І ВИМОГИ МОНІТОРИНГУ

Назва препарату (скорочена назва препарату)	Опис і дози для дорослих	Побічні реакції	Вимоги до моніторингу та коментарі
1	2	3	4
Ізоніазид (H)	Бактерицидний препарат, пригнічує синтез мікролевої кислоти, найбільш ефективно в клітинах, що розмножуються. Метаболізується в печінці. Доза: 300 мг на день або 900 мг два або три рази на тиждень	Часто: гепатит (від 10 до 20% пацієнтів мають підвищений рівень трансаміназ), периферична нейропатія. Рідше: гінекомастія, висип, психоз, судоми	Первинний і щомісячний контроль ферментів печінки, особливо для пацієнтів віком старше 50 років. При прийомі у високій дозі або у пацієнтів з полінейропатією (цукровий діабет, алкоголізм, ВІЛ-інфекція) призначати з піридоксином 50 мг на день.
РИФАМПІЦИНИ Рифампіцин (R) Рифабутин (Rb)	Бактерицидний препарат, пригнічує синтез білка шляхом блокування транскрипції і синтезу і-РНК (інформаційної РНК); метаболізується в печінці. Доза: R: 600 мг на день, Rfb: 300 мг на день	Часто: виділення секретів помаранчевого кольору, мимовільне підвищення активності трансаміназ, гепатит, шлунково-кишкові розлади. Рідше: холестатична жовтяниця	Вихідний рівень ферментів печінки, у разі появи симптомів (жовтяниця, стомлюваність, втрата апетиту, слабкість або нудота і блювота) аналіз слід повторити.

1	2	3	4
Піразинамід (Z)	Бактерицидний препарат, ефективний у кислотному середовищі (наприклад, при захворюванні з порожнинами розпаду), з внутрішньоклітинним розташуванням мікроорганізмів); метаболізується в печінці, виводиться нирками. Доза: 15-40 мг/кг в день.	Часто: артрит/біль у суглобах, гепатотоксичність, гіперурикемія, біль у животі. Рідше: порушення контролю рівня цукру в крові, висип.	Вихідний рівень ферментів печінки; під час болю в суглобах, артриті або симптомах подагри виміряти рівень сечової кислоти. Коментарі: зазвичай призначається один раз на день, але на початковому етапі можливий поділ дози на декілька прийомів для поліпшення переносимості.
Етамбутол (E)	Бактеріостатичний препарат при стандартному дозуванні (15 мг/кг); інгібує метаболізм ліпідів і клітинних стінок; виводиться нирками. Доза: 15-25 мг/кг	Часто: зазвичай переноситься добре. Рідше: неврит зорового нерва, шлунково-кишкові розлади, артрит/артралгія	Первинна і щомісячні перевірки гостроти зору, хроматичного зору на червоний / зелений кольори при добовій дозі понад 15 мг/кг (втрата більше 10% зору вважається значною); регулярні опитування пацієнта про симптоми порушення зору
АМІНОГЛІКОЗИДИ Амікацин (Am) Канаміцин (Km)	Бактерицидні препарати; аміноглікозиди інгібують синтез білка	Часто: біль у місці ін'єкції, протеїнурія; втрата електrolітів (найбільш	Перевірка вихідного рівня, а потім щомісяця: креатинін, сечовина і

ПОЛІПЕПТИДИ Капреоміцин (Cm)	шляхом порушення рибосомної функції; менш ефективні в кислих, внутрішньоклітинних середовищах; поліпептиди є інгібіторами транслокації пептидид-тР-НК та ініціації синтезу білка; виводяться нирками. Доза: 15-20 мг/кг на день	часто при прийомі Cm); кохлеарна ототоксичність (втрата слуху, залежно від накопиченої дози і максимальної концентрації, підвищений ризик гострої ниркової недостатності, можливо, незворотного характеру). Рідше: периферична нейропатія; висип; вестибулярна токсичність (нудота, блювання, запаморочення, розлад координації рухів, ністагм); еозинofilія; ототоксичність, яка посилюється	і сироватковий калій; при низькому рівні калію перевірити магній і кальцій; первинна аудіометрія і щомісячний моніторинг: особливо для осіб літнього віку, з діабетом, ВІЛ-інфікованих або пацієнтів з нирковою недостатністю. Коментарі: збільшити інтервал між прийомами або зменшити дозу і перевірити концентрацію препарату в сироватці.
ФТОРХІНОЛОНИ Офлоксацин (Ofx) Левифлоксацин (Lfx) Моксифлоксацин (Mfx)	Бактерицидний препарат; інгібітор ДНК-гірази, виводиться нирками. Доза: Ofx: 800 мг на день;	Часто: зазвичай переноситься добре, добре абсорбується. Рідше: діарея, запаморочення, шлунково-кишкові розлади, головний біль, безсоння, світлочутливість, висип, вагініт, тендиніт,	Лабораторний моніторинг не потрібен. Коментарі: не приймати з антацидами, препаратами заліза, цинку, кальцію або пероральними замінниками калію і магнію; Lfx, Mfx мають найбільшу

1	2	3	4
	Lfx: 750-1000 мг на день; Mfx: 400 мг на день.	психоз, судоми (реакції з боку ЦНС спостерігаються майже виключно у пацієнтів похилого віку).	активність щодо мікобактерій туберкульозу.
Циклосерин (Cs)	Бактеріостатичний препарат, аналог аланіну; перешкоджає синтезу протеїну клітинної стінки; виводиться нирками. Доза: 500-1000 мг на день.	Часто: неврологічні і психічні порушення, включаючи головний біль і, дратівливість, порушення сну, агресивність і тремор. Рідше: психоз, периферична нейропатія, судоми (підвищений ризик реакцій з боку ЦНС при супутньому прийомі H, Et), гіперчутливість.	Для визначення оптимальної дози розгляньте можливість проведення моніторингу концентрації препаратів у сироватці. Коментарі: призначити 50 мг піридоксину на кожні 250 мг Cs (з метою зменшення неврологічних побічних ефектів).
ТІАМІДИ Етіонамід (Et) Протіонамід (Pt)	Можуть бути бактерицидними або бактеріостатичними залежно від чутливості мікроорганізмів і концентрацій препарату	Часто: шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту); дисгевзія (металевий присмак);	Перевірка вихідного рівня ферментів печінки. Коментарі: можна розділити дозу або призначити прийом перед сном для поліпшення переносимості;

	в місці локалізації інфекції; метаболізуються в печінці, виводяться нирками. Доза: 500-1000 мг на день.	гіпотиреоз (особливо при прийомі разом із ПАСК). Рідше: психоз, артралгія, дерматит, гінекомастія, гепатит, імпотенція, периферична нейропатія, світлочутливість.	ефективність Et і Pt вважається однаковою; Pt викликає меншу кількість побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту.
Парааміносаліцилова кислота (PAS)	Бактеріостатичний препарат, порушує метаболізм фолієвої кислоти (передбачається, що інгібує біосинтез коензиму F в метаболічному шляху фолієвої кислоти); ацетилювання в печінці, виводиться нирками. Доза: залежить від виду лікарської форми.	Часто: шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, діарея); гіперчутливість, гіпотиреоз (особливо при прийомі з Et). Рідше: гепатит, електролітні аномалії. Взаємодії лікарських засобів: знижене ацетилювання H; знижена абсорбція R в негранульованих препаратах; знижене засвоєння вітаміну B12.	Лабораторний моніторинг не потрібен.
Лінезолід (Lzd)	Оксазолідон; пригнічує синтез білка; все частіше використовується для лікування РРТБ.	Часто: нудота, діарея. Рідше: мієлосупресія (знижений рівень лейкоцитів і/або анемія); лактоацидоз, невропатія зорового нерва	Здійснювати моніторинг периферичної нейропатії та неврити зорового нерва. Щотижневне проведення клінічного аналізу

1	2	3	4
	Доза: 600 мг на день (знижити до 300 мг у разі розвитку серйозних побічних реакцій або непереносимості).	або периферична нейропатія (може носити незворотній характер, і слід подумати про припинення застосування лінезоліду, зіставивши з ризиком виникнення периферичної нейропатії, в тому числі зорового нерва (або-сліпоти чи невропатії, що не проходять), що призводить до втрати працездатності).	крові на початковому етапі, потім щомісячно. У разі розвитку симптомів лактоацидозу необхідно провести обстеження, що включає аналіз крові на молочну кислоту. Коментарі: Усі хворі, які приймають лінезолід, повинні отримувати піридоксин (50 мг на день).
Клофазимін (Cfz)	Римінофеназін; активний <i>in vitro</i> , але обмежені клінічні підтвердження ефективності. Доза: препарат призначається по 100–200 мг на день (перорально). Використовувалася схема 200 мг на день протягом двох місяців, далі по 100 мг на день.	Часто: зміна кольору шкіри, кон'юнктиви, рогівки, фізіологічної рідини на помаранчеву/червону, сухість шкіри, свербіж, висипи, іхтіоз, ксероз; шлунково-кишкова непереносимість; світлочутливість. Рідше: ретинопатія, тяжкі абдомінальні симптоми, кровотеча і кишкова непрохідність; подовження QT інтервалу.	Тільки моніторинг симптомів. Коментарі: зміна кольору шкіри і виділень організму на помаранчевий, червоний або коричнево-чорний, проходить після припинення прийому препарату, але протягом тривалого періоду часу; слід уникати дії сонячних променів; використовувати сильні сонцезахисні засоби.

Амоксицилін/клавулонова кислота (Amx/Clv)	Пеніциліновий/бета-лактамний інгібітор; обмежені дані про клінічну ефективність при лікуванні ТБ. Доза: 80 мг/кг в день, розділені на два прийоми.	Часто: діарея і дискомфорт в області живота спостерігаються найбільш часто: нудота і блювота. Рідше: гіперчутливість і висип; відзначені рідкісні побічні реакції з боку інших систем організму.	Моніторинг: тільки моніторинг симптомів. Коментарі: найкраще переноситься і добре виводиться, якщо приймати препарат на початку звичайного прийому їжі.
Іміпенем/ціластанін (Ipm/Cln)	Бета-лактамний/карбапенем (пов'язаний із групою антибіотиків пеніциліну / цефалоспоринов, але відноситься до класу карбапенемів; обмежений клінічний досвід при лікуванні ТБ. Доза: 1000 мг внутрішньовенно кожні 12 годин.	Часто: діарея, нудота або блювота. Рідше: судоми (відзначаються при інфекціях ЦНС), серцебиття, псевдомембранозний коліт.	Тільки моніторинг симптомів. Коментарі: меропенем кращий у разі призначення дітям
Меропенем (Mpm)	Бета-лактамний/карбапенем (пов'язаний із групою антибіотиків пеніциліну/цефалоспоринов, але відноситься до класу карбапенемів;	Часто: діарея, нудота або блювота. Рідше: судоми (але спостерігаються рідше, ніж при прийомі іміпенему), прискорене серцебиття, псевдомембранозний коліт.	Тільки моніторинг симптомів. Коментарі: меропенем кращий у разі призначення дітям, тому його прийом асоціюється з меншим числом судом;

1	2	3	4
	обмежений клінічний досвід при лікуванні ТБ. Доза: 1000 мг внутрішньовенно кожні вісім годин.		рекомендується додавання клавуланата (у вигляді Amx/Clv) 125 мг кожні 8-12 годин.
Кларитроміцин (Clr)	Найбільш активний щодо мікобактерій нетуберкульозного комплексу, особливо комплексу avium, але деякі ізоляти ТБ чутливі in vitro; ефективність при лікуванні ТБ у людей не доведена, дані in vitro не є обнадійливими (МТБ властива резистентність до макролідів, це характерна особливість, пов'язана з експресією гена emB). Доза: 500 мг двічі на день.	Часто: нудота, діарея, біль у животі/дискомфорт, диспепсія, порушення смаку); головний біль, рідко шкірні алергічні реакції, печінкова токсичність, подовження QT інтервалу, псевдомембранозний коліт, втрата слуху.	Моніторинг: регулярний лабораторний моніторинг не показаний. Коментарі: даний препарат можна приймати під час їжі або без їжі; протипоказаний пацієнтам, які приймають цизаприд, пімозид, астемізол або дигідроерготамін.

ДОДАТОК 5

ДОПОМІЖНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Клас препарату	Лікарський засіб, дозування	Коментарі
1	2	3
Побічні реакції з боку шлунково-кишкової системи		
Протиблювотні препарати	Метоклопрамід 10 мг перорально в/м, /в/в три або чотири рази на добу в разі необхідності, зазвичай за 30 хвилин до прийому їжі або ліків. Дименгідринат 50-100 мг перорально в/м, в/в кожні чотири-шість годин. Прохлорперазин 5-10 мг перорально в/м, ректально три або чотири рази на добу. Прометазин 12,5-25 мг перорально в/м, ректально кожні чотири-шість годин. Ондансетрон 4-8 мг перорально за 30 хвилин до прийому ПТП, повторювати прийом кожні 8 годин.	Більшість цих препаратів мають побічні ефекти, що включають екстрапірамідні реакції, сонливість, седативний ефект тощо. Припинити застосування в разі розвитку пізньої дискінезії.
Лікарські засоби для запобігання блювоти	Лоразепам 0,5-2 мг перорально за 30-60 хвилин до прийому ПТП. Діазепам 2-10 мг перорально за 30-60 хвилин до прийому ПТП.	Через більш короткий період напіввиведення лоразепаму, його застосування виявляється кращим у порівнянні з діазепамом. Попередження: можливе звикання.
Антациди	СаНСО ₃ , MgSO ₄ , гідроксид алюмінію; найбільш поширеною лікарською формою	Ці препарати слід приймати за три години до або через дві години після прийому ПТП.

1	2	3
	є комбінація магнію і гідроксиду алюмінію 1–30 мл перорально тричі на добу в разі необхідності.	Антациди, що містять магній, можуть викликати діарею, а ті, що містять алюміній, можуть бути причиною запору.
Інгібітори протонного насосу	Омепразол 20 мг перорально на ніч	Альтернативою є езомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол.
Протидіарейні засоби	Лоперамід, спочатку 4 мг, потім 2 мг перорально після кожного рідкого випорожнення, максимально 16 мг на добу.	У хворих, які отримують ПАСК, часто буває діарея. Не застосовувати при діареї, асоційованій з високою температурою або кров'ю у випорожненні (стулі).
Регідратуючі засоби	Регідратуючий пакетований засіб для перорального застосування в разі необхідності (Регідрон)	Кращим може бути в/в заміщення втрати рідини, якщо нудота або блювота асоційовані зі зневодненням (трисоль, калію хлорид).
Противірибкові засоби	Флуконазол 200 мг одноразова доза або 100 мг на добу протягом 14 днів. Клотримазол 1 пастилка (10 мг) 5 разів на добу протягом 14 днів.	У ВІЛ-негативних хворих теж може бути кандидоз порожнини рота. Мають лікарські взаємодії з рифампіцином, гіпоглікемічними препаратами тощо
Побічні реакції з боку ЦНС: психічні розлади		
Трициклічні антидепресанти	Амітриптилін: починати з 25–100 мг перорально на ніч, поступово збільшуючи дозу до 50–300 мг/день.	Уникати застосування у хворих з ризиком аритмії.

Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну	Флуоксетин: починати з 20 мг перорально раз на добу. Звичайна ефективна доза становить 20–40 мг на день, максимальна доза 80 мг на день. Сертралін: починати з 25–50 мг перорально раз на добу, звичайна ефективна доза становить 50–200 мг на день, максимальна доза 200 мг/день.	Інші альтернативи включають застосування циталопраму, флувоксаміну, пароксетину.
Бензодіазепіни	Діазепам: активні судоми 0,2–0,4 мг/кг до 5,0–30,0 мг в/в.	Діазепам можна також застосовувати для стримування активних судом.
Протисудомні засоби	Фенітоїн: навантаження 10–20 мг/кг (в середньому 1000 мг для дорослого) в/в, капати не швидше ніж 50 мг/хв. Пероральне навантаження: спочатку 400 мг, потім 300 мг через 2 години і 4 години. Підтримуюча доза 5 мг/кг або 100 мг перорально 3 рази на добу. Карбамазепін: 200 мг 4 рази або 400 мг 2 рази на добу перорально. Вальпроєва кислота: починати з 15 мг/кг перорально 1 раз на день або розділити на 2 рази, максимум 60 мг/кг. Фенобарбітал: навантаження 15–20 мг/кг, до 300–800 мг в/в у разі швидкості введення 25–50 мг/хв. Підтримуюча доза 60 мг перорально 2 або 3 рази на добу.	

1	2	3
Вітаміни	Піридоксин: застосовувати не менше 50 мг на кожні 250 мг циклосерину.	Піридоксин важливий для профілактики периферичної нейропатії та інших проявів нейротоксичності у хворих, які отримують циклосерин. Якщо побічні реакції тяжко піддаються лікуванню, розгляньте необхідність використання високих доз – 300 мг на добу.
Трициклічні антидепресанти	Амітриптилін: починати лікування з 25-100 мг перорально на ніч, поступово збільшуючи дозу до звичайно ефективної: 50-300 мг/день.	Для симптоматичного лікування периферичної нейропатії ефективним є низькодозний амітриптилін. Уникати застосування у хворих з ризиком аритмії.
Опіїдні анальгетики	Кодеїн часто застосовується в комбінації з ацетамінофеном у разі стійкого головного болю: 15-60 мг кожні 4-6 годин.	Анальгетики призначають у разі головного болю або периферичної нейропатії. Альтернативою є інші подібні нестероїдні протизапальні препарати – парацетамол або аспірин.
Шкірні побічні реакції		
Кортикостероїдні креми і мазі	Гідрокортизон (від 1% до 2%): наносити на уражені ділянки шкіри 2-4 рази на добу.	
Бензодіазепіни	Діазепам: активні судоми 0,2-0,4 мг/кг до 5,0-30,0 мг в/в. Хлорфенірамін 4 мг кожні 4-6 годин.	Діазепам можна також застосовувати для стримування активних судом.

	Дименгідрилат 50-100 мг в/м/в/в кожні 4-6 годин.	
Засоби для лікування артралгії		
Нестероїдні протизапальні засоби	Ібупрофен 200-800 мг перорально 3-4 рази на добу у разі потреби. Ацетомінофен 325-650 мг перорально кожні 4-6 годин у разі необхідності.	
Засоби для лікування гіпотиреозу		
Замісні гормони щитоподібної залози	Левотироксин: починати лікування з 50-100 мкг на добу (у хворих похилого віку або у хворих з серцево-судинними захворюваннями починати лікування з 25-50 мкг) і збільшувати дозу на 12,5-35 мкг кожні 3-8 тижнів.	Звичайна підтримуюча доза становить 100-200 мкг/день.
Засоби для заміщення електролітного обміну		
Калійзберігаючі діуретики	Амілорид 5 мг перорально 1 раз на день, максимальна доза – 20 мг/день	Використовується у випадку безконтрольної втрати калію
Засоби проти системних реакцій гіперчутливості		
Антигістамінні засоби	Дифенгідрамін 25-50 мг перорально/вм кожні 4-6 годин.	Іншими альтернативними препаратами є преднізолон, метилпреднізолон тощо. Можна повторити через 20 хвилин
Пероральні кортикостероїди Ін'єкційні кортикостероїди Інші препарати	Преднізолон 1-2 мг/кг на день; поступово знижувати дозу до мінімальної 2,5 мг. Дексаметазон: дози варіюються, 4 мг кожні 6-12 годин.	

Глобальне бюро охорони здоров'я, Управління охорони здоров'я, інфекційних захворювань та харчування (HIDN), Агентство США з міжнародного розвитку підтримали створення цього методичного посібника шляхом фінансування проекту «Challenge TB» на умовах Договору No. AID-OAA-A-14-00029. Посібник розроблено завдяки підтримці американського народу, наданій Агентством США з міжнародного розвитку (USAID). Зміст посібника є відповідальністю авторів та проекту «Challenge TB» та необов'язково відображає погляди USAID чи уряду Сполучених Штатів Америки.