



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я



ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ФТИЗІАТРІЇ, ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ТА АЛЕРГОЛОГІЇ ІМЕНІ Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАМНУ»
ГО «АСОЦІАЦІЯ ФТИЗІАТРІВ І ПУЛЬМОНОЛОГІВ УКРАЇНИ»

УДК:616.24-002.5-085.281.015.8-048.28

**«ПРАКТИЧНЕ ВПРОВАДЖЕННЯ НОВИХ СКОРОЧЕНИХ РЕЖИМІВ ВРАІМ/ВРАІ
ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ НА ЛІКАРСЬКО СТІЙКИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ:
СКРИНІНГ ТА ДІАГНОСТИКА, СОРТУВАННЯ ВИЯВЛЕНИХ ПАЦІЄНТІВ,
ВИБІР РЕЖИМУ АМБТ ТА РОЗГЛЯД ПРИНЦИПІВ ЛІКУВАННЯ
НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ»**

Методичний посібник для лікарів



Київ-2024



Методичний посібник для лікарів містить клінічну інформацію щодо ведення пацієнтів на ЛС-ТБ за 6-місячними скороченими режимами ВРaLM/ВРaL відповідно до останніх міжнародних рекомендацій. Викладена інформація доповнена реальними клінічними кейсами та питаннями для самоперевірки. Додатково до цього, посібник також включає сучасну та актуальну інформацію про інші короткострокові режими лікування згідно як оновленого повідомлення ВООЗ 2024 року так і розробок ННЦ ФПА НАМНУ. Посібник демонструє алгоритми вибору оптимального серед короткострокових режимів відповідно до різних клінічних ситуацій.

Потреба створення такого методичного посібника виникла, враховуючи багато змін та клінічних нюансів в міжнародних рекомендаціях 2022 та 2024 року та одночасно з цим - широкого використання режимів ВРaLM/ВРaL в Україні в рутинній практиці з 2023 року.

Методичний посібник розроблений на основі існуючих стандартів та найкращих клінічних практик ННЦ ФПА НАМНУ та регіональних протитуберкульозних закладів Львівської, Одеської, Харківської та Черкаської областей.

Методичний посібник розрахований для лікарів-фтизіатрів, пульмонологів та лікарів загальної сімейної практики.

Заклади-розробники:

Державна установа «Національний науковий центр фтизіатрії і пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»	Адреса: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10 Тел.: (044) 275 54 88 Факс.: (044) 275 21 18 E-mail: sekretar@ifp.kiev.ua
МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я» (ОАТН)	Адреса: 04080, м. Київ, Україна, вул. Ш. Руставелі, 17, оф. 2 E-mail: kstekhin@oath.org.ua
Державна установа «Центр громадського здоров'я МОЗ України»	Адреса: 04071, м. Київ, Україна, вул. Ярославська, 41 Тел.: (044) 334 56 89 E-mail: info@phc.org.ua
Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» (Центр легеневого здоров'я)	Адреса: 81150, Львівська обл., Львівський р-н, с. Виннички, вул. Медична, 2 Тел.: (032) 236 89 00, (032) 236 89 01 E-mail: lrfpkldc@gmail.com Сайт: http://lunghealth.lviv.ua
Комунальне некомерційне підприємство «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб» Одеської обласної ради»	Адреса: 65014, м. Одеса, вул. Леонтовича, 9/1, 11 Тел.: (048) 722 05 05 E-mail: odsochvorob@gmail.com Сайт: http://orcscsd.com.ua/ua
Комунальне некомерційне підприємство «Черкаський обласний протитуберкульозний диспансер Черкаської обласної ради»	Адреса: Черкаський р-н, с. Геронимівка, вул. Диспансерна, 1 Тел.: (0472) 33 90 46 E-mail: cherk.obl.tub@ukr.net
Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний фтизіопульмонологічний центр»	Адреса: 61096, м. Харків, вул. Ньютона, 145 Тел.: (057) 357 12 22 E-mail: optd145@gmail.com

Укладачі:

Фещенко Юрій	Генеральний директор ННЦ ФПА НАМН України, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, (044) 275 04 02
Литвиненко Наталія	Завідувачка відділу хіміорезистентного туберкульозу ННЦ ФПА НАМН України, доктор медичних наук (044) 275 41 33
Погребна Марина	Старший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу ННЦ ФПА НАМН України, кандидат медичних наук, (044) 275 41 33
Сенько Юлія	Старший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу ННЦ ФПА НАМН України, кандидат медичних наук, (044) 275 41 33
Процик Любомир	Старший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу ННЦ ФПА НАМН України, кандидат медичних наук, (044) 275 42 00
Любевич Ростислав	Молодший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу ННЦ ФПА НАМН України, (044) 275 41 33

Гамазін Юрій	Медичний директор, проєкт «Впровадження інновацій для лікування ТБ в Україні» (Bringing innovations to treat TB in Ukraine - BIT-TB), що фінансується Агентством США з міжнародного розвитку (USAID), МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я» (OATH)
Стехин Кирило	Директор, проєкт «Впровадження інновацій для лікування ТБ в Україні» (Bringing innovations to treat TB in Ukraine - BIT-TB), що фінансується Агентством США з міжнародного розвитку (USAID), МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я» (OATH)
Терлеева Яна	Керівник відділу управління та протидії туберкульозу Центру громадського здоров'я МОЗ України, керівник Національної протитуберкульозної програми (НТП)
Медведева Олеся	Національний експерт з питань туберкульозу, лікар-фтизіатр Центру громадського здоров'я МОЗ України
Тупичак Руслана	Завідувачка відділенням, Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» (Центр легеневого здоров'я)
Зубаль Олександр	Лікар-фтизіатр, Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» (Центр легеневого здоров'я)
Ковтунович Ліана	Медичний директор, КНП «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб» Одеської обласної ради»
Самченко Сергій	Завідувач відділом МІО ТБ, КНП «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб» Одеської обласної ради»
Левандовська Дар'я	В.о. директора, КНП «Черкаський обласний протитуберкульозний диспансер ЧОР»
Яценко Віталія	Завідувач відділення лікування туберкульозу, КНП «Черкаський обласний протитуберкульозний диспансер ЧОР»
Шпак Юлія	Лікар-фтизіатр відділення лікування туберкульозу, КНП «Черкаський обласний протитуберкульозний диспансер ЧОР»
Тягло Світлана	В.о. завідувача амбулаторним консультативно – поліклінічним відділенням, Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер №1»

Рецензенти:

Зайков Сергій	Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, д-р мед. наук, професор
Опанасенко Микола	Медичний директор, завідувач відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики, ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», д-р мед. наук, професор



Голова профільної проблемної комісії МОЗ та НАМН України: академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Юрій Феценко.

Голова експертної комісії: д-р мед. наук, професор Ігор Калабуха.

Посібник розроблено за технічної підтримки та в рамках Проекту «Впровадження інновацій для лікування ТБ в Україні» (Bringing innovations to treat TB in Ukraine - BIT-TB Ukraine), який фінансується Агентством США з міжнародного розвитку (USAID) і впроваджується МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я» (OATH).

Цей посібник став можливим завдяки підтримці американського народу через Агентство США з міжнародного розвитку (USAID). Зміст є відповідальністю авторів і не обов'язково відображає погляди USAID або уряду Сполучених Штатів Америки.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ:

АМБП	-	антимікобактеріальні препарати
АМБТ	-	антимікобактеріальна терапія
АБТ	-	антибіотикотерапія
АЛТ	-	аланінамінотрансфераза
АСТ	-	аспартатамінотрансфераза
АРТ	-	антиретровірусна терапія
ВІЛ	-	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	-	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПО	-	внутрішньо переміщена особа
ГТМЧ	-	тест на медикаментозну чутливість, отриманий за допомогою генотипових методів діагностики
ЕКГ	-	електрокардіограма
ІМТ	-	індекс маси тіла
ІРЛ	-	індивідуалізований режим лікування
КРЛ	-	короткий режим лікування
ЛС-ТБ	-	лікарсько-стійкий ТБ
ЛЖВ	-	люди, які живуть з ВІЛ
МГ	-	молекулярна генетика
МБТ	-	мікобактерія туберкульозу
мКРЛ	-	модифікований короткий режим лікування (в рамках ОД)
МОЗ	-	Міністерство охорони здоров'я
МЛС-ТБ	-	ТБ із множинною лікарською стійкістю
НДР	-	науково-дослідна робота
НЯ	-	небажане явище
НТП	-	національна програма боротьби з ТБ
ННЦ ФПА	-	Національний науковий центр фтизіатрії пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України
НАМНУ	-	Національна академія медичних наук України
ОАТН	-	Організація оптимальних технологій в сфері охорони здоров'я
ОД	-	операційне дослідження
ПЛ ТБІ	-	профілактичне лікування туберкульозної інфекції
Пре-ШЛС-ТБ	-	ТБ із пре-широкою лікарською стійкістю: стійкість до будь-якого фторхінолону (левофлоксацину та/або моксифлоксацину) у доповнення до множинної лікарської стійкості або рифампіцин-резистентного ТБ
Риф-ТБ	-	рифампіцин-резистентний туберкульоз
сКРЛ	-	стандартний короткий режим лікування
СНІД	-	синдром набутого імунодефіциту людини
СНЯ	-	серйозні небажані явища
ТБ	-	туберкульоз
ТВГІ	-	тест вивільнення гамма-інтерферону
ТБ/ВІЛ	-	ко-інфекція (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)
ТМЧ	-	тест медикаментозної чутливості
ТШП	-	туберкулінова шкірна проба

фТМЧ	- тест на медикаментозну чутливість, отриманий за допомогою фенотипових методів діагностики
ЦГЗ	- ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
ЧТБ	- туберкульоз із збереженою чутливістю до АМБП
ШЛС-ТБ	- ТБ із широкою лікарською стійкістю: стійкість до будь – якого фторхінолону та як мінімум до одного з додаткових препаратів групи А (бедаквіліну та/або лінезоліду) у доповнення до множинної лікарської стійкості або рифампіцин-резистентного ТБ
ДОТ (DOT)	- лікування ТБ під безпосереднім наглядом (directly observed treatment) за прийомом АМБП
BPaL	- модифіковані короткострокові режими лікування Риф-ТБ виключно пероральними препаратами (бедаквілін + претоманід + лінезолід)
BPaLM	- модифіковані короткострокові режими лікування Риф-ТБ виключно пероральними препаратами (бедаквілін + претоманід + лінезолід + моксифлоксацин)
LF-LAM	- ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM)
PATH	- Програма оптимальних технологій в охороні здоров'я (program for appropriate technology in health)
FDA	- управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США
QTcF	- коригований інтервал QT на ЕКГ, розрахований за формулою Фредеріка
VOT	- лікування ТБ під безпосереднім наглядом за допомогою відео-технологій та зв'язку (video-observed treatment) за прийомом АМБП
Xpert MTB/RIF	- тест-система для виявлення одночасного виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) та визначення стійкості до рифампіцину
Xpert MTB/XDR	- тест-система для виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) з широкою лікарською стійкістю
USAID	- Агентство США з міжнародного розвитку

Абревіатури лікарських препаратів:

H	- Ізоніазид
R, RIF	- Рифампіцин
E	- Етамбутол
Z	- Піразинамід
Bdq	- Бедаквілін
Dlm	- Деламанід
Cfz	- Клофазимін
Lfx	- Левофлоксацин
Lzd	- Лінезолід
Mfx	- Моксифлоксацин
Mrp	- Меропенем
Pa	- Претоманід
Cs	- Циклосерин
Am	- Амікацин
Km	- Канаміцин
Cm	- Капреоміцин
Et	- Етіонамід
Amx/Clv	- Амоксицилін-клавуланова кислота

ЗМІСТ

	Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.....	7
	Вступ.....	10
1	Результати використання ВРaLM/ВРaL та інших скорочених режимів лікування в рамках клінічних випробувань, операційних досліджень: основні результати у світі та в Україні	13
1.1	Результати використання ВРaLM/ВРaL в світі	14
1.2	Результати використання ВРaLM в Україні в рамках операційних досліджень та рутинної практики.....	16
1.3	Результати використання інших скорочених режимів в Україні в рамках операційних досліджень	17
2	Фармакокінетика АМБП, що входять у склад ВРaLM/ВРaL, наукове обґрунтування можливості скорочення загальної тривалості лікування для пацієнтів на ЛС-ТБ	19
3	Практичний розбір Міжнародних рекомендацій та Стандартів медичної допомоги щодо ведення пацієнтів на ЛС-ТБ за режимами ВРaLM/ВРaL	27
3.1	Профілактика ТБ. Систематичний скринінг груп підвищеного ризику на ТБ.....	28
3.2	Діагностика ТБ, в тому числі із лікарською стійкістю	35
3.3	Лікування ТБ, в тому числі із лікарською стійкістю	39
3.3.1	Алгоритм лікування	39
3.3.2	Особливості в процесі лікування за режимом ВРaLM	47
3.3.3	Модифікація схеми та дозування АМБП у режимі ВРaLM/ВРaL	55
3.3.4	Встановлення результатів лікування за режимами ВРaLM/ВРaL.....	62
4	Анонси міжнародних та вітчизняних тенденцій щодо результатів використання інших короткострокових режимів	69
4.1	Алгоритм призначення різних короткострокових режимів, рекомендований ВООЗ *.....	70
4.2	Алгоритм призначення різних короткострокових режимів ННЦ ФПА НАМНУ за результатами НДР А.22.02 *	72
	Висновки	81

* рекомендації носять ознайомчий характер та на даний час не входять у діючий Стандарт медичної допомоги "Туберкульоз"

ВСТУП

В усьому світі ТБ продовжує залишатися однією з основних причин смерті серед інфекційних захворювань. За даними ВООЗ у 2022 р. туберкульоз був другим за кількістю смертельних випадків інфекційних захворювань у світі, після COVID-19. Він також був головною причиною смерті людей з ВІЛ і основною причиною смертей, пов'язаних із резистентністю до антимікробних препаратів. У 2022 році приблизно 10,6 мільйона людей захворіли на туберкульоз у всьому світі, з них 5,8 млн чоловіків, 3,5 млн жінок і 1,3 млн дітей. Рівень захворюваності на туберкульоз (нових випадків на 100 тис. населення за рік) у 2022 році зріс на 3,9%, також в усьому світі туберкульоз спричинив приблизно 1,30 мільйона смертей. У 410 000 пацієнтів було діагностовано ЛС-ТБ, тільки 175650 людей розпочали лікування, що еквівалентно приблизно двом із п'яти людей, які його потребували. Ефективність лікування ЛС-ТБ у 2022 році у всьому світі становила тільки 63% ¹.

Тенденція до зростання кількості випадків ЛС-ТБ є серйозною загрозою для охорони здоров'я, оскільки спричиняє втрату працездатності серед населення і підвищує рівень смертності. За рекомендаціями ВООЗ, виявлення ЛС-ТБ вимагає бактеріологічного підтвердження, а також проведення тестування медикаментозної чутливості за допомогою швидких молекулярних тестів, культуральних методів і технологій секвенування.

До початку впровадження нових АМБП та КРЛ (до 2016 року), ефективність лікування ЛС-ТБ була низькою: показник успішного лікування в світі становив близько 50%, в Україні – 40-50% ². І це не дивлячись на тривале (18-20 місяців) використання у схемах АМБТ 5-6-ти АМБП, включаючи ін'єкційні. Крім того, переносимість подібного лікування була незадовільною: у кожного другого пацієнта реєструвались НЯ/СНЯ, котрі знижували якість життя та прихильність пацієнтів до призначеного лікування і це дуже часто призводить до незворотних наслідків ³.

Ситуація дещо поліпшилась у глобальному масштабі з 2018 року, коли більше країн у світі почали для рутинної практики ширше використовувати МГ методи ранньої діагностики ЛС-ТБ та нові і перепрофільовані АМБП за новими принципами формування АМБТ у складі ІРЛ та КРЛ (скРЛ та мКРЛ). Рівень успіху лікування для людей, які отримували лікування від Риф/МЛС-ТБ за новими принципами, підвищився у світі до 59% та 52% серед випадків пре-ШЛС/ШЛС-ТБ ⁴.

Завдяки активній позиції та роботі НТП та партнерів, Україна була однією з перших країн у світі, де запровадили нові АМБП та мКРЛ:

- з 2017 року під керівництвом НТП та за технічної підтримки міжнародних донорів по всій країні почали використовувати МГ методи діагностики рифампіцин резистентності та була впроваджена МГ діагностика резистентності до фторхінолонів у 4-х регіональних лабораторіях (із організацією доставки зразків мокротиння для діагностики з прилеглих регіонів);
- однією з перших країн у світі, в Україні з 2017 по 2019 роки на базі ННЦ ФПА НАМНУ під керівництвом НТП та в рамках проекту PATH «Challenge TB» ефективно впровадили Bdq в схемах ІРЛ ^{5,6,7}, що стало передумовою подальшого успішного впровадження Bdq та Dlm по усій країні з 2019 року;

¹ Global tuberculosis report 2023; <https://www.who.int/publications/m/item/global-tuberculosis-report-factsheet-2023>

² Tuberculosis in Ukraine Analytical and Statistical Reference Book
https://www.phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/PATH_booklet_003-4.pdf

³ The Safety and Tolerability of Linezolid in Novel Short-Course Regimens Containing Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid to Treat Rifampicin-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-analysis. Clinical Infectious Diseases
<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciad653/7329001>

⁴ Global tuberculosis report 2021; <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>

⁵ First results at the 6-th month of the using conventional regimens with Bedaquiline for pre-/XDR-TB patients in Ukraine / N. Lytvynenko et al. // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2019. Vol. 23, № 10. Suppl. 1. P. 529

⁶ Проміжні результати лікування із бедаквіліном у людей з туберкульозом із пре-розширеною та розширеною резистентністю МБТ залежно від анамнезу попереднього лікування / Ю. Феценко та ін. // Укр. пульмонолог. журн. 2019. № 1 додаток. С. 7–10.

⁷ Initiation of patient enrollment in treatment with BPdL in Ukraine: first intermediate results / N. Lytvynenko et al. // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2021. Vol. 25, № 10. Suppl. 2. P. 234.
https://theunion.org/sites/default/files/2021-10/UNION2021_Abstracts_High.pdf

- однією з перших країн у світі, в Україні з 2016 року в рамках наукових досліджень на базі ННЦ ФПА НАМНУ успішно почали впроваджувати різні варіанти короткострокових 9-ти (а згодом і 6-ти місячних) схем лікування для МЛС-ТБ та пре-ШЛС-ТБ (НДР А.16.02, А.19.02, А.22.02), з ефективністю більше 90%^{8,9,10}, що дало впевненість у правильності вектору АМБТ на скорочення загальної тривалості лікування. Від НТП України з 2017 року подавались списки цих пацієнтів ННЦ ФПА НАМНУ до ВООЗ, що офіційно дало змогу нашій державі стати однією з перших країн у світі, де розпочали використання коротких режимів (що відображалось у щорічних звітах ВООЗ);
- вперше в світі, протягом 2020-2023 років під керівництвом НТП Україна долучилась до ОД ВООЗ «Оцінка ефективності та безпеки модифікованих короткострокових схем лікування рифампіцин-резистентного туберкульозу в Україні», у котрому також вивчали ефективність декількох 9-ти місячних мКРЛ. Україна стала сайтом дослідження, який надав найбільшу кількість пацієнтів;
- вперше в світі після отримання перших результатів клінічних випробувань короткострокової схеми BPaL, протягом 2020-2021 років на базі ННЦ ФПА НАМНУ у співпраці з НТП, в рамках проекту МФБ «Організація оптимальних технологій в сфері охорони здоров'я» (ОАТН) «Напрацювання доказової бази для впровадження новітніх короткострокових режимів лікування (КРЛ) пацієнтів на лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС ТБ) в Україні» у ході операційного дослідження «Пілотне дослідження з оцінки ефективності та безпеки антимікобактеріальної терапії BPaL в Україні» було вивчено ефективність та доведено безпечність схеми BPaL: успішне лікування становило більше 90%, без повторних епізодів туберкульозу після успішного лікування^{11,12,13,14};
- враховуючи обнадійливі результати даного ОД, в Україні під керівництвом НТП разом із партнерами з 2022 року було розпочато друге ОД щодо впровадження BPaL – «Оцінка ефективності та безпеки лікування рифампіцин-стійкого туберкульозу режимом BPaL в Україні», але уже в масштабах усієї країни. Дослідження завершилося у лютому 2023 р. та включало 358 пацієнтів з ЛС-ТБ, які отримали лікування за схемою BPaL. 3-поміж них 318 одужали (89,8%), 7 померли (2%), у 13 пацієнтів лікування було неефективним (3,7%), 16 вибули з дослідження (4,5%)¹⁵;
- після виходу нових рекомендацій ВООЗ щодо лікування ЛС-ТБ у 2022 році та враховуючи результати попередніх 2-х ОД, під керівництвом НТП на основі цих рекомендацій з початку 2023 року в Україні було затверджено Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз»¹⁶ та розпочато програмне впровадження режимів BPaLM/BPaL для лікування пацієнтів з ЛС-ТБ. В рамках проекту «Впровадження інновацій для лікування ТБ в Україні» (Bringing innovations to treat TB in Ukraine - BIT-TB), що фінансується Агентством США з міжнародного розвитку (USAID), МФБ ОАТН здійснює технічну підтримку 4-х регіонів щодо запровадження лікування пацієнтів на ЛС-ТБ за даними режимами.

⁸ Призначення скорочених модифікованих стандартних або індивідуалізованих режимів лікування у пацієнтів на мультирезистентний або з розширеною резистентністю туберкульоз / Н. Литвиненко та ін. // інфузія & Хіміотерапія. 2020. № 1. С. 37–38. http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/ic/20/pdf20-1/ic_2020_1_cont.htm

⁹ Перші результати щодо ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для пацієнтів на мультирезистентний туберкульоз / Н. Литвиненко та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2021. № 1 (44). С. 5–14. <http://tubvil.com.ua/article/view/226337>

¹⁰ Попередні результати різних за складом і тривалістю модифікованих короткострокових режимів антимікобактеріальної терапії для пацієнтів на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю /Литвиненко та ін. // інфузія & Хіміотерапія. 2022. № 4.1. С. 12. <http://ifp.pulm/doc/journals/ic/22/pdf22-4-1/3.pdf>

¹¹ BPaL: перші програмні результати операційного дослідження в межах проекту МФБ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я» та прокладання шляху до розширення в Україні /Ю. Фещенко, Н. Литвиненко та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2023. № 1 (52). С. 5–10. <http://tubvil.com.ua/article/view/275368/270783>

¹² Treatment outcome of the pre-XDR-TB patients in Ukraine with BPaL under OR conditions / N. Lytvynenko et al. // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2022. Vol. 26, Suppl. 2. P. 77-78

¹³ Features of the BPaL triage routine practice algorithm in Bit-TB regions of Ukraine / N. Lytvynenko et al. // European respiratory journal . 2024. Vol. 68, PA2366 <https://publications.ersnet.org/content/erj/64/suppl68/pa2366>

¹⁴ 6-and 12-month follow-up results after successful BPaL treatment for DR-TB patients in Ukraine / N. Lytvynenko et al. // European respiratory journal . 2024. Vol. 64, SPA2370 <https://publications.ersnet.org/content/erj/64/suppl68/pa2370>

¹⁵ Implementation of the BPaL regimen in Ukraine - from operational research to programmatic implementation / O. Medvedieva et al. // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2023. Vol. 27, Suppl. 1. P. 81-82 https://conf2023.theunion.org/wp-content/uploads/2023/12/UNION2023_Abtracts.pdf

¹⁶ Стандарт медичної допомоги «Туберкульоз» https://moz.gov.ua/uploads/8/43243-dn_102_19012023_dod.pdf

Проведений попередній аналіз першої когорти операційних досліджень із безпеки та ефективності режиму BPaL у пацієнтів на ЛС-ТБ у кількох країнах (Індонезія, Киргизстан, Філіппіни, Узбекистан і В'єтнам) у період з травня 2021 року по березень 2023 р. У дослідження увійшли 319 осіб на ЛС-ТБ. На початковому етапі у 176 осіб (55,2%) відмічався ріст культури МБТ, через 1 місяць лікування BPaL у 158 осіб (89,8%) на рідкому середовищі росту МБТ вже не відмічалось. Станом на лютий 2023 року результати завершення лікування були доступні для 146 осіб (45,8%), із них 138 осіб (94,5%) успішно завершили лікування BPaL ¹⁷.

ТВ Alliance провів дослідження з метою спрогнозувати використання режиму BPaLM/BPaL у лікуванні ЛС-ТБ у всьому світі до 2026 р. Проведені напівструктуровані інтерв'ю з учасниками національних програм з протидії туберкульозу із різних країн, у тому числі із України, для збору даних про плани, щодо використання різних режимів лікування ЛС-ТБ з 2023 по 2026 роки. Дослідження показало послідовне глобальне зростання використання більш коротких режимів лікування упродовж 2023–2026 років: застосування BPaLM передбачається у 126 792 пацієнтів (58% застосовувань при ЛС-ТБ), BPaL – у 43716 пацієнтів (20% лікування ЛС-ТБ). З цієї метою Глобальна програма ВООЗ з боротьби з туберкульозом ініціювала платформу прискорення застосування BPaLM/BPaL у світі з метою регулярного обговорення та координації дій між зацікавленими сторонами та країнами ¹⁸.

Враховуючи широке використання режимів BPaLM/BPaL в Україні в рутинній практиці як фтизіатрами, так і лікарями загальної практики, а також враховуючи багато змін та клінічних нюансів в міжнародних рекомендаціях 2022 року щодо BPaL (новий алгоритм сортування пацієнтів на лікування, розширення показань до призначення BPaL, зміна схеми прийому лінезоліду в складі режиму BPaL, ведення НЯ та перерв у лікуванні тощо, впровадження нового режиму BPaLM), виникла потреба створення методичного посібника для лікарів, який на реальних клінічних прикладах продемонструє практичне використання нових скорочених режимів BPaLM/BPaL за останніми міжнародними рекомендаціями.

Методичний посібник розроблений на основі існуючих стандартів та найкращих клінічних практик ННЦ ФПА НАМНУ та регіональних протитуберкульозних закладів.

¹⁷ Safety and effectiveness of the BPaL regimen: Preliminary analysis of the first multi-country operational research cohort / V. Mirtskhulava et al. // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2023. Vol. 27. Suppl. 1. S. 74.

¹⁸ Global adoption of 6-month drug-resistant TB regimens: Projected uptake by 2026 / A. Gupta et al. // PLoS ONE. 2024. 19(1): e0296448. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0296448>

РОЗДІЛ 1

Результати використання ВРaLM/ВРaL та інших скорочених режимів лікування в рамках клінічних випробувань, операційних досліджень: основні результати у світі та в Україні.

1.1. Результати використання ВРaLM/ВРaL в світі	14
1.2. Результати використання ВРaLM/ВРaL в Україні в рамках операційних досліджень та рутинної практики	16
1.3. Результати використання інших скорочених режимів в рамках операційних досліджень.....	17

РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ BPaLM/BPaL ТА ІНШИХ СКОРОЧЕНИХ РЕЖИМІВ ЛІКУВАННЯ В РАМКАХ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ, ОПЕРАЦІЙНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ: ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ У СВІТІ ТА В УКРАЇНІ

1.1. Результати використання BPaLM/BPaL в світі.

Нагальна необхідність розробки більш ефективних режимів лікування пацієнтів з пре-ШЛС/ШЛС-ТБ стала стимулом для низки досліджень та ініціатив, присвячених тестуванню більш ефективних та новаторських режимів лікування, що включають нові та перепрофільовані препарати.

Одним із таких досліджень є NixTB^{19,20}, проведене НУО TB Alliance в 2015-2017 рр. в ЮАР. Мета дослідження NixTB полягала в оцінці безпеки, ефективності, переносимості та фармакокінетичних властивостей режиму лікування, що включає бедаквілін, претоманід і лінезолід (BPaL) та призначеного для пацієнтів з МЛС-ТБ та додатковою стійкістю до фторхінолонів, непереносимістю лікування МЛС-ТБ або відсутністю відповіді на таке лікування.

У серпні 2019 року FDA схвалило новий протитуберкульозний препарат претоманід у складі режиму BPaL²¹. Претоманід є лише третім новим протитуберкульозним (туберкульозним) препаратом, схваленим для використання USFDA за понад 40 років.

Невдовзі після отримання результатів дослідження Nix-TB у листопаді 2019 року група з розробки рекомендацій ВООЗ у листопаді 2019 року провела аналіз доступних на той час даних та актуалізацію керівництва ВООЗ. Фактичні дані, отримані в результаті дослідження Nix-TB, включали результати аналізу ефективності для 108 пацієнтів та результати аналізів безпеки для 109 пацієнтів. Ці дані були зіставлені з підмножиною даних (456 пацієнтів) з індивідуальними даними пацієнтів, куди увійшли 13 273 історії хвороби окремих пацієнтів з різних країн. До групи порівняння увійшли пацієнти з індивідуальними даними пацієнтів, які перебували на тривалих режимах лікування (середня тривалість лікування становила 21,0-25,5 міс.) і одержували в рамках цих режимів і бедаквілін, і лінезолід. Загалом показники успішного лікування виявилися високими: 97% у групі лікування та 91,7% у групі порівняння. Режим лікування BPaL супроводжувався значною часткою небажаних реакцій, які, як передбачається, були викликані прийомом препаратів, що вивчаються. Зі 109 пацієнтів, які брали участь у дослідженні Nix-TB, у 28 (25,7%) спостерігалася як мінімум одна серйозна небажана реакція, один пацієнт (0,9%) помер від гострого геморагічного панкреатиту, 18 пацієнтам (16,5%) через небажані реакції потребували госпіталізації або збільшення її термінів, 11 пацієнтів (10,1%) зіткнулися з небажаними реакціями, які були кваліфіковані як загрозливі для життя, а у двох пацієнтів (1,8%) небажані реакції спричинили тривалу або постійну інвалідність і непрацездатність. Були також виявлені ознаки токсичної дії на репродуктивні функції та ймовірні негативні наслідки для чоловічої фертильності, виявлені при аналізі даних доклінічних досліджень на тваринах.

З огляду на отримані результати в червні 2020 року ВООЗ опубліковано зведені рекомендації щодо туберкульозу Модуль 4: Лікування ЛС-ТБ1, згідно з якими режим BPaL може використовуватися в умовах операційних досліджень у відповідності до визначених критеріїв та вимог ВООЗ.

Далі завдяки НТП різних країн, дослідникам та технічним партнерам, а також завдяки відкритому зверненню ВООЗ із закликом про надання даних, опублікованому в червні 2021 р., до розпорядження ВООЗ надійшли нові дані про лікування ЛС-ТБ. Так, дані дослідження ZeNix²² – рандомізованого подвійного сліпого дослідження з чотирьох груп, у якому брали участь 181 пацієнт з МЛС-ТБ

¹⁹ Conradie et al. Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis. N Eng J Med 2020;382:893-902

²⁰ Final results of the Nix-TB Clinical Study of BPaL Regimen for highly Resistant TB. CROI Foundation/IAS-USA, 2021. Available at: <https://www.croiconference.org/abstract/final-results-of-the-nix-tb-clinical-study-of-bpal-regimen-for-highly-resistant-tb>

²¹ Limited Population Pathway for Antibacterial and Antifungal Drugs – the LPAD Pathway.” U.S. Food and Drug Administration, 5 August 2020. Available at:

<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/limited-population-pathway-antibacterial-andantifungal-drugs-lpad-pathway>

²² <https://www.tballiance.org/portfolio/trial/11883>

та додатковою стійкістю до фторхінолонів в Південній Африці, Росії, Грузії та Молдові – дозволили визначити дозу лінезоліду, що забезпечує найкраще поєднання ефективності та безпеки для пацієнтів віком від 14 років. Оцінка даних цього дослідження показала, що оптимальна доза Lzd становить 600 мг на добу, і що при реалізації програм необхідно прагнути дотримання цього дозування протягом усього терміну лікування для досягнення оптимальної ефективності за можливості скорочення дози до 300 мг у разі виявлення токсичності або поганої переносимості препарату. Наразі є дані лише про пацієнтів віком від 14 років, а дані про використання режиму BPaL під час вагітності або при важких формах позалегенового ТБ (наприклад, при туберкульозному менінгіті) відсутні.

Відомості, отримані в результаті дослідження ZeNix, були використані у оновленому програмному керівництві BOO3, котре вийшло у кінці 2022 року, де в тому числі рекомендовано застосування режиму BPaL у програмних умовах, деталізований режим його використання та рекомендований новий режим BPaLM²³.

Незважаючи на те, що за останні 2 роки було досягнуто значних успіхів у скороченні термінів лікування туберкульозу, зокрема, чотири клінічні випробування (дослідження 31/A5349, Nix-TB, ZeNix і TB-PRACTECAL) надали докази ефективності схем, при лікуванні нових і повторних випадків туберкульозу, залишаються відкритими багато питань, зокрема щодо встановлення дози лінезоліду, зростаючої загрози виникнення стійких *Mycobacterium tuberculosis* до бедаквіліну та доцільності застосування цих результатів до педіатричної популяції. Кілька випробувань, що тривають, можуть заповнити прогалини, що залишилися, і отримати додаткові надійні докази для з'ясування невирішених питань щодо скорочення лікування туберкульозу²⁴.

Оптимальному застосуванню нових і перепрофільованих пероральних схем протитуберкульозної терапії на основі бедаквіліну загрожує швидка поява і поширення резистентних штамів. Первинна резистентність до бедаквіліну була вперше задокументована в 2016 році, і Південна Африка та Молдова, дві країни з високим тягарем МЛС/Риф ТБ, повідомили про стійкість до бедаквіліну у 3% і 15% відповідно у пацієнтів, які раніше отримували бедаквілін або клофазимін^{25,26}. Потрібний терміновий план розширення епідагляду за стійкістю до бедаквіліну та інших препаратів на основі впровадження нових молекулярно-генетичних методів діагностики резистентності МБТ.

Навіть якщо ще невідомо, чи мають клінічне значення лінійно-залежні відмінності в розподілі мінімальних інгібуючих концентрацій, такі відмінності спостерігалися для претоманіду в стосунку до штамів МБТ лінійки 1²⁷. Претоманід є одним із ключових препаратів у режимі BPaL та належить до сімейства нітроїмідазолу, так само, як і деламанід. Враховуючи вагомі дані з передклінічних та клінічних досліджень, що показують можливість стійкості до одного з цих препаратів (до деламаніду або претоманіду) при збереженні чутливості до іншого^{28,29}, клінічне дослідження, в якому претоманід замінюють деламанідом в конкретних режимах, може надати цікаві дані щодо ефективності та/або безпеки цих режимів порівняно із режимами Nix-TB, ZeNix або TB-PRACTECAL.

Хоча очевидно, що дослідження нових препаратів, які можуть служити основою для скорочених режимів лікування, має бути невідкладною пріоритетною задачею, обмежена доступність технічних засобів для визначення резистентності та покриття молекулярними методами, необхідними для виявлення та передбачення резистентних штамів МБТ, представляє собою перешкоду. Технології

²³ WHO consolidated guidelines on tuberculosis

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365308/9789240063129-eng.pdf?sequence=1>

²⁴ Treatment-shortening regimens for tuberculosis: updates and future priorities

<https://breathe.ersjournals.com/content/breathe/19/3/230028.full.pdf>

²⁵ Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country / E. Chesov et al. // Eur. Respir J. 2022. Vol. 59. P. 2100621

²⁶ Assessment of epidemiological and genetic characteristics and clinical outcomes of resistance to bedaquiline in patients treated for rifampicin-resistant tuberculosis: a cross-sectional and longitudinal study / N. A. Ismail et al. // Lancet Infect. Dis. 2022. Vol. 22. P. 496–506

²⁷ Ancient and recent differences in the intrinsic susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* complex to pretomanid / A. Bateson et al. // J. Antimicrob. Chemother. 2022. Vol. 77. P. 1685–1693

²⁸ Mutations in *fbpD* (Rv2983) as a novel determinant of resistance to pretomanid and delamanid in *Mycobacterium tuberculosis* / D. Rifat et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2020. Vol. 65, P. e01948-20

²⁹ Comparison of in vitro activity of the nitroimidazoles delamanid and pretomanid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / Wen S et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2019. Vol. 38, P. 1293–1296

тестування NGS можуть вирішити деякі з цих проблем³⁰. Тому швидке впровадження в області послідовного секвенування МБТ повинно відбуватися разом з впровадженням нових скорочених режимів лікування³¹.

За прогнозами ВООЗ до 2024 року BPaLM/BPaL використовуватимуть у більшості людей на резистентний туберкульоз, досягнувши майже 80% до 2026 року³². Тому Україна повинна бути готова до всіх викликів що можуть супроводжувати рутинне використання режимів BPaLM/BPaL.

1.2. Результати використання BPaLM/BPaL в Україні в рамках операційних досліджень та рутинної практики.

З IV кварталу 2020 року по IV квартал 2022 року Україна першою в Європейському регіоні ВООЗ впровадила режим BPaL у ході ОД «Пілотне дослідження для оцінки ефективності та безпеки антимікобактеріальної терапії за режимом BPaL в Україні», що виконувалось МФБ ОАТН в рамках проекту «Оцінка ефективності та безпеки лікування рифампіцин-стійкого туберкульозу режимом BPaL в Україні» на базі ННЦ ФПА НАМНУ у співпраці з Центром громадського здоров'я МОЗ України (НТГП) та Фондом протидії туберкульозу KNCV, (далі – ОД BPaL ННЦ ФПА НАМНУ). Результати ОД BPaL ННЦ ФПА НАМНУ наступні: ефективність режиму BPaL, встановлена в межах ОД, узгоджується з результатами клінічних випробувань різних варіантів режиму BPaL: успішним лікування було у 91,5% пацієнтів³³. В подальшому було встановлено віддалені результати у пацієнтів даного операційного дослідження (спостереження протягом 6 і 12-ти місяців після успішного лікування за режимом BPaL). Після завершення лікування 130 пацієнтів пройшли період спостереження (6- та 12 місяців після успішного вилікування) та були ретельно обстежені на предмет повторного виникнення симптомів туберкульозу. Доступ до моніторингових досліджень у період спостереження був обмежений через війну в Україні, особливо у 2022 році. Серед людей з туберкульозом з відомими результатами диспансерного спостереження не було епізодів рецидиву туберкульозу (лише у 2 людей з туберкульозом діагностовано клінічні та рентгенологічні симптоми туберкульозу, але посів був негативним). У період спостереження (6 та 12 міс лікування) існували значні обмеження щодо проведення моніторингових досліджень. У 2022 році на 6-му та 12-му місяцях періоду спостереження результати моніторингу були невідомі у 28,5% та 33,1% пацієнтів, оскільки люди з туберкульозом не з'явилися на обстеження через війну, і лише третина пацієнтів мали можливість повного моніторингу (з культурою/рентгеновським дослідженням). У 2023 році кількість пацієнтів з повним моніторингом зросла до 56,6% та 54,7%³⁴.

Перші результати програмного впровадження режимів BPaLM/BPaL, що розпочато у відповідності до Стандартів медичної допомоги «Туберкульоз», які затверджено наказом МОЗ України від 19 січня 2023 року № 102 наступні. Результати проаналізовано в рамках Проекту «Впровадження інновацій для лікування ТБ в Україні» (Bringing innovations to treat TB in Ukraine - BIT-TB Ukraine), який фінансується Агентством США з міжнародного розвитку (USAID) і впроваджується МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я» (OATH) у Львівській, Одеській, Харківській та Черкаській областях для 412 пацієнтів (80,6% – чоловіки; до 40 років – 37,7%). Соціальний статус більшості з них - безробітні. На початку лікування 17% пацієнтів мали ВІЛ інфекцію, 97,1% отримували АРТ. У більшості пацієнтів ІМТ був менше 16 встановлено у 22,8%. Позалегеновий та генералізований туберкульоз діагностовано у 4,8 % пацієнтів. 9,7% пацієнтів раніше отримували ПТД 1-2 ряду (лінезолід, бедаквілін і даламанід). Відповідно до алгоритму ВООЗ для призначення короткотермінових схем, BPaLM було розпочато у 55,4% та 28,4% пацієнтів з МЛС-ТБ та пре-ШЛС-ТБ і додатково у 13,6% пацієнтів з Риф-ТБ. BPaLM та BPaL були змінені на іншу схему лікування у 28,1% пацієнтів.

³⁰ Whole-genome sequencing has the potential to improve treatment for rifampicin-resistant tuberculosis in high-burden settings: a retrospective cohort study / H. Cox et al. // J. Clin. Microbiol. 2022. Vol. 60, P. e0236221

³¹ Treatment-shortening regimens for tuberculosis: updates and future priorities / F. Saluzzo et al. // Breathe. 2023. Vol. 19. P. 230028

³² Global adoption of 6-month drug-resistant TB regimens: Projected uptake by 2026

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0296448>

³³ BPaL: перші програмні результати операційного дослідження в межах проекту МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я» та прокладання шляху до розширення в Україні / Н. Литвиненко та ін. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2023. № 1 (52). С. 5–10. <http://tubvil.com.ua/article/view/275368/270783>

³⁴ Features of the BPaL triage routine practice algorithm in Bit-TB regions of Ukraine / N. Lytvynenko et al. // European respiratory journal. 2024. Vol. 68, PA2366 <https://publications.ersnet.org/content/erj/64/suppl68/pa2366>

Причинами цього були: відсутність претоманіду під час лікування – у 25%, СНЯ – у 0,5%, резистентність до лінезоліду/бедаквіліну – у 0,2%, відмова від лікування – у 1,2%, інші причини – у 1,2% пацієнтів ³⁵.

Перші результати ефективності лікування загальноукраїнської когорти програмного впровадження BPaLM, проаналізовані ЦГЗ, наступні. Серед 1411 пацієнтів які розпочали лікування протягом 2023 року, успішно його завершили 88,0%, що співпадає з результатами впровадження BPaL/M в рамках операційних досліджень (89,8%). Це говорить як про високу ефективність даного режиму, так і про високу якість організаційного менеджменту Національної туберкульозної програми України щодо впровадження сучасних короткострокових режимів як в рамках досліджень так і в рамках рутинної практики ³⁶.

Протягом 8 місяців (липень 2022 - лютий 2023) в рамках проекту «Впровадження інновацій для лікування ТБ в Україні» (Bringing innovations to treat TB in Ukraine - BIT-TB Ukraine) в Львівській, Одеській, Харківській та Черкаській областях, в рамках операційного дослідження було набрано та розпочало лікування 97 пацієнтів за режимом BPaL. З них лікування було успішним у 86 (88,7%) пацієнтів, що повністю відповідає результатам загальноукраїнського операційного дослідження: 80 вилікувані 6 завершили лікування. У 11 (11,3%) пацієнтів зафіксовано несприятливі результати: отримано 5 невдач лікування (серед яких 3 - унаслідок розвитку побічних реакцій, 2 - через відсутність відповіді на лікування); 3 смерті; 2 втрати для подальшого спостереження. Із 86 пацієнтів, які успішно завершили BPaL, 93% були обстежені через 6 місяців після закінчення лікування, і 84% - через 12 місяців. Повторний епізод туберкульозу було виявлено тільки в одного (1) пацієнта. Сума несприятливих результатів і випадків повторних епізодів захворювання на туберкульоз впродовж року після завершення лікування ТБ, реєструвалась як кінцевий несприятливий результат лікування. Таким чином, за результатами дослідження, режим BPaL продемонстрував фінальну ефективність 87,6%.

1.3. Результати використання інших скорочених режимів в рамках операційних досліджень.

За останні роки з'явилося кілька нових препаратів та коротших (4- або 6-місячних) схем лікування, рекомендованих ВООЗ для лікування ТБ та ЛС-ТБ. Нова та ефективна схема лікування (BPaLM) тепер рекомендована для пацієнтів із додатковою резистентністю до фторхінолонів або без неї, хоча й з певними обмеженнями. Пацієнти зі штамми, що виявляють резистентність до фторхінолонів та принаймні іншого препарату групи А (ШЛС-ТБ), наразі повинні отримувати більш тривалі (≥ 18 місяців) схеми з потенційно нижчою ефективністю та переносимістю. Протягом останніх років дослідники перевіряли комбінації та тривалість дії лікарських засобів для лікування МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які група з розробки керівництв, скликана ВООЗ, ще не оцінила. Ці схеми включають нову 6-місячну схему на основі бедаквіліну (B), деламаніду (D) та лінезоліду (L) у комбінації з левофлоксацином (Lfx) або клофазиміном (C) або левофлоксацином та клофазиміном (клінічне дослідження в рамках стратегії боротьби з туберкульозом у Південній Африці, NCT04062201) та групу 9-місячних схем лікування пацієнтів на МЛС-ТБ/Риф-ТБ без резистентності до фторхінолонів (клінічне дослідження в рамках стратегії «Стоп ТБ».

Докази цих досліджень були передані ВООЗ, а 24-27 червня 2024 року було скликано групу з розробки керівництв (GDG) для перегляду цих нових доказів щодо лікування МЛС-ТБ/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ, щоб забезпечити доступ до найновіших методів лікування для пацієнтів, які відповідають критеріям участі. Методи були оцінені та узагальнені за методом GRADE.

Резюме доказів у стандартному форматі GRADE було підготовлено в GRADEpro. Результати в таблицях відповідають питанням PICO. Перевага віддавалась результатам, оціненим GDG як «критичні» або «важливі». Для опису та аналізу зведених та окремих даних застосовували стандартні

³⁵ 6-and 12-month follow-up results after successful BPaL treatment for DR-TB patients in Ukraine / N. Lytvynenko et al. // European respiratory journal . 2024. Vol. 64, SPA2370, <https://publications.ersnet.org/content/erj/64/suppl68/pa2370>

³⁶ Implementing BPaLM/BPaL regimen: From operational research to programmatic use – Experience of Ukraine / O. Medvedieva et al. // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2024. Vol. 28, Suppl. 1. P. 94–95

методи. Оцінки ефекту були виражені як відношення ризиків, співвідношення шансів або коефіцієнти ризиків з 95% довірчими межами. За можливості, також розраховували абсолютний ризик. Під час віртуальних обговорень та очного засідання GDG у червні 2024 року члени GDG підготували послідовні проекти рекомендацій на основі оцінки доказів ³⁷.

³⁷ Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication, June 2024
<https://www.who.int/publications/i/item/B09123>

РОЗДІЛ 2

Фармакокінетика АМБП, що входять у склад
ВРaLM/ВРaL, наукове обґрунтування можливості
скорочення загальної тривалості лікування для
пацієнтів на ЛС-ТБ.

Бедаквілін	20
Лінезолід	23
Моксифлоксацин	24
Претоманід.....	25

ФАРМАКОКІНЕТИКА АМБП, ЩО ВХОДЯТЬ У СКЛАД ВРАLM/ВРАL, НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ СКОРОЧЕННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ТРИВАЛОСТІ ЛІКУВАННЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ НА ЛС-ТБ

Препарати групи А вважаються найбільш ефективними препаратами для лікування ТБ, виходячи з мета-аналізу даних для окремих пацієнтів, що проводився ВООЗ. До режиму ВРАLM/ВРАL з лише пероральним прийомом препаратів входять всі препарати групи А: бедаквілін, моксифлоксацин, лінезолід.

Бедаквілін

Бедаквілін – це діарилхінолон, що виявляє бактерицидну активність відносно ТБ. Bdq має тривалий період напіввиведення, що складає 5,5 місяців ³⁸.

Bdq призначається з початкової навантажувальної дози. Для середнього дорослого пацієнта навантажувальна доза становить 400 мг один раз на день протягом двох тижнів, після чого дозу знижують до 200 мг три рази на тиждень до кінця курсу лікування. Дози для дітей віком від 14 років і дорослих див. у розділі 6.1. Bdq добре переноситься також при застосуванні в програмних умовах та як препарат групи А застосовується в більшості пероральних модифікованих короткострокових режимах лікування ^{39,40}.

Bdq слід призначати на весь період лікування, за винятком випадків розвитку непереносимості або відповідності критеріям вірогідної неефективності. У двох опублікованих наразі звітах не виявлено проблем з безпекою, що пов'язані із застосуванням Bdq, більш тривалим, ніж спочатку рекомендований 6-місячний термін ^{41,42}.

Bdq метаболізується в печінці ферментами системи цитохрому P450. Препарати, які є індукторами або інгібіторами цієї ферментативної системи, викликають лікарські взаємодії, що можуть вплинути на рівень Bdq в крові. Індуктори цитохрому P450 знижують рівень Bdq в крові, що потенційно може призвести до недостатності рівня Bdq в організмі для ліквідації інфекції ТБ. Та навпаки, інгібітори цитохрому P450 підвищують рівень Bdq в крові, що потенційно може призвести до підвищеного ризику токсичності.

³⁸ Diacon AH, et al. TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. N Engl J Med. 2014 Aug 21;371(8):723-32

³⁹ Borisov SE et al. Bedaquiline (BQ)-containing regimen at the programmatic level for MDR-TB: preliminary results. Eur Respir J.2017 50: OA4852

⁴⁰ Borisov SE et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. Eur Respir J.2019. DOI: 10.1183/13993003.01522-2019

⁴¹ Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dû D, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C, Veziris N, Robert J, Yazdanpanah Y, Caumes E, Fréchet-Jachym M; French MDR-TB Management Group. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2017;49(3)

⁴² Bedaquiline- and delamanid-containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns: endTB interim analysis. 2018. endTB: Boston, MA

Таблиця 1. Можливі лікарські взаємодії с бемаквіліном

	Препарати	Приклади/примітки
Уникати застосування разом з Bdq	Сильні/помірні індуктори цитохрому P450 можуть призвести до зниження рівня Bdq в крові	Ефавіренз (EFV) Рифаміцини: - Рифампіцин - Рифапентин - Рифабутин Фенітоїн Карбамазепін Фенобарбітал Звіробій
	Сильні/помірні інгібітори цитохрому P450 можуть призвести до підвищення рівня Bdq в крові	Посилені ритонавіром інгібітори протеази (можуть використовуватися до двох тижнів): - Ітраконазол - Флуконазол** Макролідні антибіотики, окрім азитроміцину***: - Кларитроміцин - Еритроміцин

* Більш повний перелік препаратів, що впливають на систему цитохрому P450, або на які впливає ця система, див. на сторінці «Лікарська взаємодія» (Drug Interactions) Медичного факультету Університету Індіани (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>).

** Усі чотири пероральні азоли пригнічують CYP3A4; ітраконазол є більш потужним інгібітором, ніж флуконазол ⁴³.

*** Азитроміцин не пригнічує ізоферменти CYP, однак призводить до подовження інтервалу QT, що може бути підґрунтям для того, щоб уникати призначення цього препарату.

⁴³ Brüggemann RJ, Alffenaar JC, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. Clin Inf Dis 2009; 48(10): 1441–58

Таблиця 2. Лікарські взаємодії між антиретровірусними препаратами та бедаквіліном

	Препарати	Інструкції
АРТ препарати, застосування яких слід уникати разом з Bdq	Ефавіренз (EFV) (При використанні EFV з Bdq концентрація Bdq в крові знижується)	- Рекомендованими антиретровірусними препаратами є інгібітори інтегрази долутегравір (DTG) або ралтегравір (RAL), разом з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази. - У разі недоступності DTG або RAL, можна застосовувати невірапін (NVP) або інгібітор інтегрази. У разі можливості слід передбачити 5-денний період виведення EFV з організму (замінити NVP у 1-й день, потім призначити лікування Риф-ТБ через п'ять днів). Якщо у пацієнта тяжкий випадок МЛС-ТБ, період виведення необов'язковий. - При переході на EFV по завершенню терапії Bdq, EFV можна призначати негайно після скасування Bdq.
	Інгібітори протеази (ІП), що містять ритонавір (При застосуванні ритонавіру з Bdq концентрація Bdq в крові підвищується)	- У разі можливості, застосовувати схему АРТ без інгібіторів протеази. Одним з можливих рішень є заміна інгібіторів протеази на інгібітор інтегрази, наприклад, DTG або RAL. - Якщо необхідно використовувати інгібітори протеази, що містять ритонавір, протягом перших 8 тижнів слід проводити ЕКГ що два тижні.

З Bdq пов'язані також такі небажані явища, як подовження інтервалу QT і гепатит.

Відносним протипоказанням проти застосування Bdq на початку є QTcF > 500 мс (zareєстрована щонайменше на одній повторної ЕКГ), епізоди непритомності в анамнезі, шлуночкові аритмії або важка ішемічна хвороба серця. Ці протипоказання не є абсолютними, так як ризик смерті для деяких пацієнтів, інфікованих високо резистентними штамами та які не отримували адекватної терапії ТБ, переважає ризик виникнення серйозного небажаного явища. Легке або помірне подовження інтервалу QT при лікуванні Bdq зустрічається часто, а сильне подовження інтервалу QTcF (> 500 мс) - відносно нечасто (3% пацієнтів у когорті endTB)⁴⁴ та менше у когорті Global TB Network^{45,46}. Регулярний контроль ЕКГ рекомендується всім пацієнтам, які приймають Bdq.

⁴⁴ Nunn AJ et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2019; 380: 1201-1213

⁴⁵ Kuaban, C., et al., High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2015. 19(5): p. 517-524

⁴⁶ Aung, K.J.M., et al., Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. Int J Tuberc Lung Dis, 2014. 18(10): p. 1180-1187

Інші лікарські засоби, що не відносяться до протитуберкульозних, також можуть викликати подовження інтервалу QTcF. Рекомендується з обережністю комбінувати декілька лікарських засобів, що призводять до подовження інтервалу QTcF, проте на практиці такі комбінації застосовуються, якщо приймається рішення, що переваги більш активної схеми переважають ризик подовження інтервалу QTcF в умовах належного спостереження за пацієнтом. При спільному застосуванні декількох препаратів, що призводять до подовження інтервалу QTcF, необхідно проводити контроль ЕКГ.

Bdq також може викликати гепатотоксичність. Слід уникати призначення Bdq пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю. Протипоказання не є абсолютним, так як для пацієнтів з важким туберкульозом переваги застосування Bdq можуть переважати ризик гепатотоксичності, навіть при сильному ураженні печінки. При виявленні гепатотоксичності на ранніх стадіях та регулярному контролі концентрації ферментів печінки в сироватці крові, гепатотоксичність часто буває оборотною.

Інформація про безпеку Bdq під час вагітності та грудного вигодовування нечисленна. Тому FDA класифікувало його як категорію B, оскільки дослідження репродукції тварин не продемонстрували ризик для плода, і немає адекватних та добре контрольованих досліджень у вагітних жінок.

Лінезолід

Лінезолід – це антибіотик широкого спектру дії класу оксазолідинонів, який інгібує бактеріальний синтез білка, зв'язуючи рибосому РНК 23S, активний *in vitro* проти *M. tuberculosis*, включаючи штами МЛС/ШЛС-ТБ, у концентрації 1 мкг/мл або менше.

З усіх препаратів групи А, Lzd викликає найбільше занепокоєння з точки зору безпеки. До найбільш серйозних небажаних явищ від Lzd відносяться периферична нейропатія (яка може стати незворотною, якщо не буде виявлено на ранніх стадіях), сліпоту внаслідок невриту очного нерву (яка також може бути незворотною, якщо не буде виявлено на ранніх стадіях), тяжка мієлосупресія та лактацидоз. Ризик периферичної нейропатії підвищений у ЛЖВ, людей з цукровим діабетом, а також у хворих з низьким ІМТ. Є надійні підтвердження того, що ці небажані явища характеризуються дозозалежністю.

У дослідженні Nix-TB із застосуванням дози Lzd 1200 мг на день з можливим зниженням або припиненням після одного місяця лікування у разі токсичності лише 15% пацієнтів завершили лікування без перерв або зменшення дози через НЯ⁴⁷. У дослідженні ZeNix схема BPaL, починаючи з Lzd 600 мг на день, показала високу успішність лікування (91%), подібно до дослідження NIX-TB із значно меншою кількістю НЯ⁴⁸.

Специфічні НЯ Lzd слід належним чином контролювати та лікувати шляхом зменшення дози з 600 мг до 300 мг або повного припинення Lzd. Важливо зазначити, що повне припинення Lzd зі схеми BPaL має здійснюватися за погодженням з Віртуальним медичним консилиумом, що функціонує при Європейському регіональному бюро ВООЗ.

Часто виявляється неможливим уникнути використання певних препаратів, що підвищують ризик периферичної нейропатії, одночасно з Lzd, наприклад АРТ препарати. Однак, слід за можливості призначати якомога менше препаратів, що не служать для терапії ТБ, застосування яких пов'язане з периферичною нейропатією. Lzd може вступати в лікарську взаємодію з препаратами, що впливають на рівень серотоніну в організмі. При призначенні Lzd, одночасно з препаратами певних класів, може виникнути серотоніновий синдром, який є серйозним станом, що загрожує життю.

⁴⁷ F.Conradie et al.; «Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis». N Engl J Med 2020; 382:893-902

⁴⁸ International AIDS Society 2021 Abstract Book. Conradie F, Everitt D, Olugbosi M, Wills G, Fabiane S, Timm J, Spigelman M, for the ZeNix Study Team. High rate of successful outcomes treating highly resistant TB in the ZeNix study of pretomanid, bedaquiline and alternative doses and durations of linezolid. OALB01LB02. July 21, 2021

Таблиця 3. Препарати, що не відносяться до протитуберкульозних, та які здатні викликати серотоніновий синдром при призначенні разом з лінезолідом

	Препарати	Інструкції
Уникати при призначенні Lzd	Препарати, що підвищують рівень серотоніну	- Інгібітори зворотного захоплення серотоніну: флуоксетин, пароксетин - Трициклічні антидепресанти: амітриптилін, нортриптилін - Агоністи серотонінових 5-HT₁-рецепторів - Інгібітори MAO: фенелзин, ізокарбоксазид - Інші серотонінергічні препарати: меперидим, бупропіон або буспірон, кветіапін

Необхідно всіляко уникати призначення препаратів, що вступають в лікарські взаємодії з Lzd, або володіють загальними з ним токсичними ефектами. Однак можливі обставини, за яких жоден інший варіант не підходить, а потенційні переваги переважають ризики застосування Lzd. Так, пацієнту з психічним захворюванням і високим ризиком суїциду, який знаходиться в нестабільному стані та якому необхідно призначити Lzd (інші варіанти протитуберкульозних препаратів не підходять), може одночасно знадобитися терапія серотонінергічним препаратом.

При прийомі лінезоліду для мінімізації побічних ефектів можна застосовувати щоденний пероральний прийом піридоксину (вітамін B6) 100мг/добу. Дані про безпеку лінезоліду під час вагітності та годування груддю обмежені, тому при застосуванні рекомендується обережність.

Моксифлоксацин

Моксифлоксацин – це антибіотик широкого спектру дії для системного застосування групи хінолонів. Моксифлоксацин пригнічує бактеріальні топоізомерази типу II (ДНК-гіраза та топоізомераза IV), необхідні для реплікації, транскрипції та репарації бактеріальної ДНК. Здатність фторхінолонів знищувати бактерії безпосередньо залежить від їх концентрації. Резистентність до фторхінолонів може виникати в результаті мутацій ДНК-гірази та топоізомерази IV. Інші механізми включають надмірну експресію ефлюксних pomp, непроникність та опосередкований протектином захист ДНК-гірази. Перехресна резистентність може очікуватися між моксифлоксацином та іншими фторхінолонами. Механізми резистентності, характерні для антибактеріальних засобів, що належать до інших класів, не впливають на антибактеріальну ефективність моксифлоксацину. Моксифлоксацин підлягає біотрансформації II фази і виводиться з організму нирками (близько 40%), а також із калом/жовчю (близько 60%) як у незміненому стані, так і у вигляді сульфосполук і глюкуронідів.

Не можна виключити адитивний ефект моксифлоксацину та інших лікарських засобів, що здатні викликати подовження інтервалу QTcF. Цей ефект може призвести до розвитку шлуночкових аритмій, включаючи поліморфну шлуночкову тахікардію типу пірует. Із цієї причини застосування моксифлоксацину в комбінації з будь-яким із нижчезазначених лікарських засобів протипоказане:

- антиаритмічні препарати класу IA (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- антипсихотичні препарати (наприклад фенотіазини, пімозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);
- трициклічні антидепресанти;
- деякі протимікробні засоби (саквінавір, спарфлоксацин, еритроміцин IV, пентамідин, протималарійні препарати, зокрема галофантрин);
- деякі антигістамінні препарати (терфенадин, астемізол, мізоластин);
- інші лікарські засоби (цизаприд, вінкамін IV, бепридил, дифеманіл).

Моксифлоксацин слід з обережністю приймати пацієнтам, які застосовують препарати, що можуть знижувати рівень калію (наприклад петльові та тiazидні діуретики, проносні засоби (у високих дозах), кортикостероїди, амфотерицин В), або препарати, пов'язані з клінічно значущою бради-

кардією.

Терапію моксифлоксацином припиняють при появі симптомів, що можуть бути пов'язані з серцевою аритмією, незалежно від того, чи підтверджується це результатами ЕКГ.

Моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку аритмії (наприклад, гостра ішемія міокарда), оскільки такі люди мають підвищений ризик виникнення шлуночкової аритмії (включаючи поліморфну шлуночкову тахікардію типу пірует) та зупинки серця. Необхідно з обережністю застосовувати моксифлоксацин пацієнтам, які застосовують лікарські засоби, що можуть знижувати рівень калію.

Слід з обережністю призначати моксифлоксацин пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що пов'язують із клінічно значущою брадикардією (див. також розділ «Протипоказання»). Відомо, що хінолони можуть викликати судом. Слід з обережністю призначати їх пацієнтам, які мають порушення з боку ЦНС або інші фактори ризику, що можуть провокувати виникнення судом або знижувати судомний поріг.

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Під час терапії хінолонами та фторхінолонами можуть спостерігатися запалення та розриви сухожиль (особливо, але не обмежуючись, ахіллового сухожилка). Як і при застосуванні всіх фторхінолонів, під час лікування моксифлоксацином повідомлялося про випадки відхилення від норми показників глюкози крові, як у вигляді гіпоглікемії, так і у формі гіперглікемії⁴⁹.

Претоманід

Претоманід – нітроімідазол (та ж хімічна група, що і деламанід), і є неактивною формою препарату, який починає діяти в результаті метаболічної активації, що викликається нітроредуктазою та супроводжується утворенням різних метаболітів, що забезпечують терапевтичну дію препарату. Претоманід є інгібітором біосинтезу клітинної стінки і в анаеробних умовах викликає респіраторне отруєння бактеріальної клітини через вивільнення реактивних з'єднань азоту. Претоманід діє як щодо реплікованих, так і для нереплікованих штамів *M. tuberculosis* (Abdel-Rahman SM., неопубліковані дані, Children's Mercy Hospital, Kansas City, United States of America, листопад 2019р.). Згідно з доклінічними та клінічними даними, отриманими *in vitro*, претоманід є ефективним компонентом режиму BPaL. Оскільки досвід застосування претоманіду в інших комбінаціях відсутній, цей препарат не рекомендується використовувати окремо від режиму BPaL. Вживання претоманіду було схвалене у серпні 2019 року FDA в США у поєднанні з бедаквіліном та лінезолідом у складі режиму BPaL (який також називається Nix-TB); це загальний 6-9 місячний режим перорального прийому препарату для лікування пре-ШЛС-ТБ або лікування пацієнтів з МЛС-ТБ, що мають непереносимість/невдачу лікування за стандартними схемами лікування МЛС-ТБ. Щоденна доза претоманіду в дослідженні Nix-TB становила 200 мг.

Претоманід слід приймати під час їжі (бажано разом з висококалорійною їжею з високим вмістом жирів), запиваючи достатньою кількістю води. Стан ситості є основним фактором, що визначає ефективність претоманіду, оскільки його біологічна доступність знижується приблизно вдвічі при введенні натще⁵⁰.

Безпека та ефективність претоманіду для його застосування у поєднанні з іншими препаратами, крім бедаквіліну та лінезоліду у рекомендованих дозах, не встановлена^{51,52}.

Претоманід, як складова режиму BPaL, був випробуваний при лікуванні людей, що живуть з ВІЛ з резистентністю до протитуберкульозних препаратів, у тому числі для пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію.

Найчастіше у пацієнтів, які отримують претоманід у комбінації з бедаквіліном та лінезолідом, спостерігаються наступні небажані реакції: порушення функцій нервової системи (периферична

⁴⁹ <https://compendium.com.ua/dec/268751/>

⁵⁰ Assessment report. Pretomanid.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pretomanid-fgk-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁵¹ Drug approval package: Pretomanid [веб-сайт]. Maryland, United States of America: US Food and Drug Administration; 2019 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm)

⁵² Pretomanid FGK [веб-сайт]. Amsterdam, The Netherlands: European Medicines Agency; 2020 (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries_opinion/pretomanid-fgk)

нейропатія), акнеїформний дерматит, анемія, нудота, блювання, біль голови, підвищений рівень печінкових ферментів (трансамінази та гамма-глутамілтрансферази), порушення травлення (диспепсія), висипання, свербіж, підвищений рівень ферментів підшлункової залози (гіперамілаземія), зниження апетиту, порушення зору, знижений цукор у крові (гіпоглікемія), біль у животі, м'язово-скелетний біль та діарея.

У дослідженнях на тваринах претоманід спричиняє атрофію яєчок та порушення фертильності у самців щурів. За даними Швидкого повідомлення ВООЗ щодо ключових змін в лікуванні лікарсько-стійкого ТБ були вивчені нові дані щодо безпеки претоманіду, отримані шляхом оцінки гормонального статусу пацієнтів у ході чотирьох клінічних випробувань та за підсумками обстеження методом опитування серед батьків; ці дані значною мірою усунули побоювання щодо репродуктивної токсичності, виявленої при дослідженнях на тваринах, що вказує на низьку ймовірність шкідливого впливу на запліднювальну здатність сперми людини. В даний час проводиться дослідження з оцінки якості сперми чоловіків, які приймають претоманід у складі терапії, - воно дозволить відповісти на будь-які питання ¹⁰.

Немає даних про безпечність застосування претоманіду для лікування вагітних.

Однак, зростання резистентності МБТ до всіх нових і перепрофільованих протитуберкульозних препаратів, вимагає постійного пошуку нових ліків із протитуберкульозною дією ⁵³. Більшість сучасних протитуберкульозних препаратів впливають тільки на обмежений набір білків *M. tuberculosis*, що значно ускладнює пошук ефективних ліків. Незважаючи на всі труднощі, на даний час більше 20 препаратів-кандидатів на нові протитуберкульозні препарати просуваються через різні клінічні фази, що вже у найближчому майбутньому може змінити підхід до хіміотерапії туберкульозу ⁵⁴.

Подальше вдосконалення схеми ВрPaL може бути досягнуте з включенням більш потужних препаратів. На даний час проходять клінічні дослідження два препарати діарилхіноліну наступного покоління - TBAJ-876 і TBAJ-587. Препарати у дослідженнях продемонстрували більш високу активність *in vitro* проти *M. tuberculosis*, а також нижчу ліпофільність, коротший період напіврозпаду у мишей і потенційно менший ризик серцевих розладів через зниження каналу hERG порівняно з бедаквіліном. Важливо, що TBAJ-876, як і TBAJ-587, зберігають активність і є більш потужними, ніж бедаквілін, проти *M. tuberculosis* з мутаціями Rv0678, основною причиною стійкості до бедаквіліну в клінічних ізолятах ^{55,56}.

Клінічне застосування ВРaL викликає значні проблеми безпеки, пов'язані з гематологічною та неврологічною токсичністю лінезоліду. Тому вже багато років ведеться пошук більш безпечного оксазолідону. TBI-223 - це новий оксазолідинон, який *in vitro* має ефективність проти *M. tuberculosis*, що наближається до лінезоліду, але продемонстрував значно нижчий ризик мітохондріальної токсичності в доклінічних дослідженнях безпеки. Сутезолід - ще один оксазолідинон, який зараз проходить фазу 2b дослідження (NCT03959566), який має більш сильну дію, ніж лінезолід, на мишачих моделях, а також має знижену мітохондріальну токсичність ⁵⁷.

Варто відзначити нещодавнє дослідження з можливості вдосконалення режиму ВРaL з використанням мишачої моделі туберкульозу BALB/c. У дослідженні бедаквілін замінювали на TBAJ-587 і TBAJ-876, а лінезолід на TBI-223 у різних комбінаціях. Одним з головних висновків цього дослідження є те, що два нових діарилхіноліни, які зараз знаходяться на фазі 1 клінічних випробувань, показали кращу стерилізуючу активність при заміні бедаквіліну в тих самих або нижчих дозах у режимі ВРaL. TBI-223 виявився потенційно безпечнішим, та принаймні настільки ж ефективним, як лінезолід. Результати дослідження показали, що застосування даних препаратів в клінічно успішній схемі ВРaL, може зробити її ще більш безпечною та більш ефективною ⁵⁸.

⁵³ Kadura S. et al. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed *Mycobacterium tuberculosis* drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *J Antimicrob Chemother*, 2020;75:2031–2043

⁵⁴ Singh V. Tuberculosis treatment-shortening. *Drug Discovery Today*, 2024. 29(5), 103955

⁵⁵ Lombardi et al. Pharmacokinetics and safety of TBAJ-876, a novel antimycobacterial diarylquinoline, in healthy subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2024.e0061324

⁵⁶ Xu J, Converse PJ, Upton AM, Mdluli K, Fotouhi N, Nuermberger EL. Comparative efficacy of the novel diarylquinoline TBAJ-587 and bedaquiline against a resistant Rv0678 mutant in a mouse model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021.65:e02418-20

⁵⁷ Chen, R.H.; Burke, A.; Cho, J.-G.; Alffenaar, J.-W.; Davies Forsman, L. New Oxazolidinones for Tuberculosis: Are Novel Treatments on the Horizon? *Pharmaceutics*, 2024, 16, 818

⁵⁸ Li, S.-Y., Converse, P. J., Betoudji, F., Lee, J., Mdluli, K., Upton, A., Fotouhi, N., & Nuermberger, E. L. Next-generation diarylquinolines improve sterilizing activity of regimens with pretomanid and the novel oxazolidinone TBI-223 in a mouse tuberculosis model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2023. 67(4), e0003523

РОЗДІЛ 3

**Розбір клінічних кейсів для практичного
впровадження міжнародних рекомендацій
та Стандартів щодо ВРaLM/ВРaL.**

3.1. Профілактика ТБ. Систематичний скринінг груп підвищеного ризику на ТБ.....	28
3.2. Діагностика ТБ, в тому числі із лікарською стійкістю	35
3.3. Лікування ТБ, в тому числі із лікарською стійкістю	39
3.3.1. Алгоритм лікування	39
3.3.2. Особливості в процесі лікування за режимом ВРaLM/ВРaL.....	47
3.3.3. Модифікація схеми та дозування АМБП у режимі ВРaLM/ВРaL.....	55
3.3.4. Встановлення результатів лікування за режимами ВРaLM/ВРaL.....	62

РОЗБІР КЛІНІЧНИХ КЕЙСІВ ДЛЯ ПРАКТИЧНОГО ВПРОВАДЖЕННЯ МІЖНАРОДНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ТА СТАНДАРТІВ ЩОДО ВРАЛМ/ВРАЛ

3.1. Профілактика ТБ. Систематичний скринінг груп підвищеного ризику на ТБ

Раннє виявлення ТБ, забезпечення доступу до ефективного лікування з урахуванням потреб людини, яка хворіє на ТБ та зменшення ризику інфікування контактних осіб, а також припинення поширення ТБ, досягається шляхом вживання заходів в сфері громадського здоров'я.

Осередкові та близькі контакти людей які хворіють на ЛС-ТБ (МЛС-ТБ, або пре-ШЛС-ТБ/ШЛС-ТБ), проходять скринінгове обстеження на ТБ (виключення активного захворювання на ТБ та оцінка відповідності критеріям призначення ПЛ ТБІ).

Алгоритми скринінгу включають:

- детальне вивчення осередкових та близьких контактів;
- виключення активного ТБ: анкетування щодо наявності симптомів, притаманних для ТБ та інших факторів ризику;
- проведення (залежно від віку та наявних груп ризику) за показаннями додаткового обстеження (рентгенологічне дослідження, МГ, LAM-тест, мікробіологічні дослідження).

Практичні дії:

- у разі виключення активного ТБ на етапі скринінгу серед контактів індексного пацієнта (джерела інфекції) на РифТБ/МЛС-ТБ з бактеріовиділенням, особливо за наявності інших факторів ризику, проводиться ТШП та/або ТВГІ для визначення показів до ПЛ ТБІ (6 місяців прийому левофлоксацину щодня);

при цьому, обов'язково потрібно отримати результат гТМЧ/фТМЧ індексного пацієнта з підтвердженням чутливості МБТ до фторхінолонів.

Важливо! У разі відсутності достовірних даних щодо результатів гТМЧ/фТМЧ (зокрема – до фторхінолонів), ПЛ ТБІ (6 місяців прийому левофлоксацину щодня) – не призначається.

- у разі встановлення активного ТБ у контактних осіб на етапі скринінгу – призначається АМБТ згідно ТМЧ самого пацієнта або контактної особи (у разі відсутності свіжого ТМЧ пацієнта).

Клінічні аспекти використання стандарту:

- намагатися правильно встановити індексний випадок;
- чітко розуміти кола обстеження контактів (та їх повноту);
- досягати максимальної повноти обстеження контактів для виключення активного захворювання;
- правильно визначати тактику ведення контактних.

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.1.

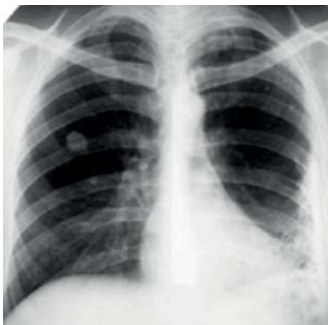
Клінічний кейс № 3.1.1.

- Жінка Т., 57 років
- Вага 57 кг, зріст 168 см

Скарги: півроку тому почала худнути, зник апетит, з'явилась слабкість, дратівливість. Не обстежувалась та не лікувалась, стан пов'язувала з проявами клімаксу (порушення циклу почались якраз півроку тому).

Анамнез: на туберкульоз не хворіла. З анамнезу відомо, що проживала 3 роки тому (протягом близько 2-х років) з сестрою та її цивільним чоловіком в одній квартирі. Цивільний чоловік зі слів, хворів на туберкульоз та лікувався в момент сумісного проживання (переважно амбулаторно) протягом 2-х років, був вилікований. Зараз перебуває за кордоном, зв'язок обмежений.

Об'єктивно: при обстеженні у сімейного лікаря отримано:



Цифрова флюорографія: округла тінь у середній долі справа, з вогнищами відсіву, розміром 2х3 см.

ЗАК: анемія 2 ґрейду, лейкоцитоз ($11 \times 10^9/\text{л}$) та підвищення ШОЕ до 34 мм/год.

ТВГІ – негативний ($< 0,35$), аналіз мокроти на GeneXpert Ultra (мокротиння) – негативний.

Назва дослідження	Результат	Одиниці вимірювання	Референтні Значення
Квантифероновий тест			
Первинна проба: венозна кров			
Nil	0.01	МО/мл	$< 8,0$
TB1	0.01	МО/мл	$< 0,35$
TB2	0.01	МО/мл	$< 0,35$
Mitogen	6.58	МО/мл	$> 0,5$
TB1-Nil	0.00	МО/мл	$< 0,35$
TB2-Nil	0.00	МО/мл	$< 0,35$
Mitogen-Nil	6.57	МО/мл	$> 0,5$
Result	негативний		

Питання для самоперевірки:

- Який ступінь контакту (осередковий, близький) в даному випадку?
- Які обстеження ще потрібно провести для визначення/виключення активного ТБ?
- Чи потрібно проводити ПЛ ТБІ, схема?
- Чи потрібно розпочинати лікування туберкульозу, схема?

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.1.

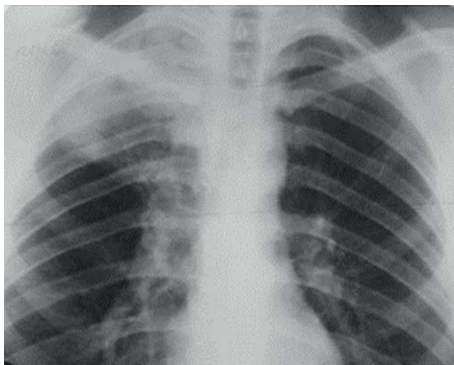
Клінічний кейс № 3.1.2.

- Чоловік Д., 20 років
- Вага 68 кг, зріст 177 см

Скарги: з'явилися скарги на кашель протягом 3-х тижнів, слабкість та схуднення протягом 2-х місяців. Кашель не пройшов в результаті самолікування симптоматичними ліками, звернувся до сімейного лікаря.

Анамнез: студент коледжу, проживає у гуртожитку протягом року, періодично їздить додому на 1-2 місяці (онлайн навчання). Проживає з батьками та старшою сестрою і дітьми сестри 5 та 11 років у приватному будинку.

Об'єктивно: при обстеженні у сімейного лікаря отримано GeneXpert Ultra (мокротиння): МБТ+ МГ+ РИФ+.



Оглядова рентгенографія: інфільтрат у в/д справа з розпадом, скерований до фтизіатра.

При обстеженні у фтизіатра за місцем проживання отримано: GeneXpert XDR (мокротиння): МБТ+ гТМЧ (HR).

Тактика: лікування за ВРaLM.

Тактика щодо контактних: всім контактним удома, співмешканцю з кімнати гуртожитку а також проживаючим на одному поверсі студентам, проведено: оцінка симптомів та факторів ризику (в усіх - відсутні), оглядова рентгенографія ОГК (у співмешканця з кімнати на оглядовій рентгенограмі виявили вогнищеві тіні зліва, МБТ- МГ- Риф0); ТВГІ проводили тільки контактним вдома (у сестри та старшої дитини сестри виявили позитивний ТВГІ). ТВГІ іншим студентам гуртожитку, з ким перебуває пацієнт у контакті, не робили.

Питання для самоперевірки:

1. Який ступінь контакту (осередковий, близький) в даному випадку в усіх відомих контактів?
2. Оберіть тактику ведення членів сім'ї у котрих квантифероновий тест негативний
3. Оберіть тактику ведення членів сім'ї у котрих квантифероновий тест позитивний
4. Оберіть тактику ведення контактних у гуртожитку.
5. Якщо у співмешканця з кімнати встановлювати діагноз ТБ, яку схему лікування призначати у разі відсутності бактеріологічного підтвердження туберкульозу?

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.1.

Клінічний кейс № 3.1.3.

- Жінка К., 40 років
- Вага 64 кг, зріст 173 см

Скарги: при значному погіршенні стану (постійна лихоманка та слабкість, відсутність апетиту та підсилення кашлю) звернулась до сімейного лікаря.

Анамнез: схуднення та кашель виникли 4 міс. тому. Лікувалась симптоматичними засобами (ВПО). Має 3 дітей різного віку, які проживають з матір'ю (сплять в одній кімнаті).

Об'єктивно: при обстеженні у фтизіатра отримано GeneXpert Ultra (мокротиння): МБТ+ МГ+ РИФ+ К+ фТМЧ Резист І(HR) ІІ(Et), чутливість Q.



Оглядова рентгенографія: масивні інфільтративно-вогнищеві тіні в правій легені, зливного характеру з порожнинами розпаду різного розміру. Зліва – декілька інфільтратів різного розміру з порожнинами розпаду.

Тактика: призначено ВРaLM.

Обстеження контактів індексного випадку (через 1 міс. після виявлення):

- дочка (15 р.): скарги відсутні, на Оглядовій рентгенограмі – без інфільтративно-вогнищевих змін. ТВГІ позитивний;
- дочка (14 р.): скарги відсутні, на Оглядовій рентгенограмі – без інфільтративно-вогнищевих змін. ТВГІ позитивний;
- син (12 р.): скарги відсутні, на Оглядовій рентгенограмі – без інфільтративно-вогнищевих змін. ТВГІ негативний.

Тактика щодо всіх контактів: діагноз ЛТБІ не встановлено, ПЛ ТБІ не проводили. Через 6 міс після виявлення індексного пацієнта у дочки (15 р.) виявлено: скарги на періодичний кашель, недомагання; при обстеженні (мокротиння): МБТ+МГ+R+ гТМЧ Рез І(HR) ІІ(Et), чутливість Q.



Оглядова рентгенографія: розширений корінь справа, посилений легенеий малюнок.
Встановлено випадок МЛС-ТБ.

Тактика: ВРaLM.

У інших дітей при повторному обстеженні дані за активний туберкульоз не виявлені. Додатково проведено повторне обстеження близьких родичів індексного випадку (після виявлення активного туберкульозу у дочки (15 р.):

сестра (не проживають разом, періодично бачаться): скарги відсутні.



Оглядова рентгенографія: інфільтрат з нечіткими контурами у верхній долі справа, вогнища відсіву в навколишню легеневу тактину.

ТВГІ не проводили.

Тактика: враховуючи зміни в легенях та контакт, встановлено випадок РМЛС-ТБ (контакт). розпочала лікування за схемою – BdqLfxLzdCfzCs.

Питання для самоперевірки:

1. Чи правильно встановлено індексного пацієнта?
2. Чи правильно та чи в повному обсязі проведено обстеження контактних?
3. Чи правильно вибрана тактика ведення контактних?

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.1.

Клінічний кейс № 3.1.4.

- Жінка Ш., 66 років
- Вага 68 кг, зріст 170 см

Скарги: біль у попереку, періодичне підвищення температури до субфебрильних цифр, слабкість. При повторному зверненні уролог направив на повторне дослідження сечі на МБТ.

Анамнез: хворіє біля 5 років захворюванням нирок (диференційна діагностика між запальним процесом (абсцес) та онкозахворюванням). Декілька разів проходила онкоскринінг, результат - негативний. Проходила кілька курсів неспецифічної антибіотикотерапії, результат – періодичні покращення із послідуєчим прогресуванням після припинення курсу антибіотикотерапії.

Стан значно погіршився рік тому (лихоманка протягом 2-х місяців, схуднення на 5 кг, постійний тягнучий біль у попереку). Призначено новий курс неспецифічної антибіотикотерапії. В процесі обстеження була направлена на культуральне дослідження сечі, результат – відсутність росту культури на МБТ. Оглядова рентгенографія ОГП – без особливостей.

Туберкульозний контакт заперечує.

Обстеження: GeneXpert ultra: Риф+. Культуральне дослідження сечі на рідкому середовищі: культура позитивна, фТМЧ – Рез+ (RHLfx).

Лікування: розпочато лікування за схемою 6 ВРaL.

Результат лікування. Клінічно: скарги зникли, температура тіла нормалізована, зменшилися болі в попереку. В щомісячних аналізах сечі (культуральне дослідження) – МБТ відсутні.

Щомісячно: ЗАК, креатинін, сечовина – в межах норми.

Питання для самоперевірки:

1. Які заходи потрібно впроваджувати для ефективного відслідковування контактів та індексного пацієнта?
2. Хто повинен направляти на дослідження сечі на МБТ у разі виявлення подібних скарг для своєчасного виявлення позалегеневого ТБ (нирок)?
3. Яке дослідження потрібно зробити обов'язково в діагностичному алгоритмі верифікації діагнозу захворювання нирок (діагностика позалегеневого ТБ)?

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.1.

Клінічний кейс № 3.1.5.

- Жінка Р., 27 років
- Вага 71 кг, зріст 174 см

Скарги: кашель протягом 2-х років, сухий переймоподібний, підсилюється при перебуванні у запиленому приміщенні та при тривалій розмові.

Анамнез: на туберкульоз не хворіла. Контакт заперечує, проживає в задовільних соціально-побутових умовах, працює вчителькою в школі.

Об'єктивно: при обстеженні у сімейного лікаря отримано GeneXpert Ultra (мокротиння): МБТ+ МГ+ (сліди) РИФ0.



Оглядова рентгенографія: без патології

ТВГІ: негативний.

При обстеженні у фтизіатра: результат культурального обстеження мокроти – негативний.

Тактика: спостереження.

Питання для самоперевірки:

1. Які кола контактів необхідно обстежувати?
2. Чи проведено повноцінне обстеження?
3. Які обстеження необхідно провести для верифікації діагнозу?

3.2. Діагностика ТБ, в тому числі із лікарською стійкістю

Серед осіб із симптомами та/або ознаками, що свідчать про ТБ, діагноз ТБ встановлюється шляхом комплексної діагностичної оцінки, що складається з декількох діагностичних тестів та клінічної оцінки, які разом мають високу точність.

Діагностика ТБ полягає у:

- мікробіологічному підтвердженні захворювання на ТБ та ідентифікації збудника та обов'язкове визначення чутливості МБТ до АМБП, які застосовуються для лікування, у всіх випадках бактеріологічно підтвердженого ТБ;
- визначенні локалізації патологічного процесу.

Мікробіологічна діагностика включає:

- молекулярно-генетичних методів;
- мікроскопії;
- виділення культури та ідентифікації видів;
- ТМЧ до АМБП з використанням фенотипових та/або молекулярно-генетичних методів;
- для зразків з вогнищ позалегенового ураження, операційного матеріалу додатково проводиться гістологічне дослідження.

Первинний діагностичний тест у дорослих та дітей – молекулярно-генетичний метод дослідження Xpert MTB/RIF® (Ultra) на виявлення ТБ та визначення стійкості до рифампіцину (Rif) проводиться всім пацієнтам:

- з ознаками та симптомами легеневого ТБ, у мокротинні, назофарингіальному або шлунковому аспіраті (у дітей);
- з ознаками та симптомами позалегенового ТБ, зокрема в аспіраті лімфатичних вузлів, біоптаті лімфатичних вузлів, в спинномозковій рідині, плевральній рідині, перитонеальній рідині, перикардальній рідині, синовіальній рідині тощо.

Для визначення локалізації патологічного процесу використовуються наступні методи візуалізації (для початкової оцінки стану ураженого органу):

- ультразвукове дослідження;
- рентгенографія;
- магнітно-резонансна та/або комп'ютерна томографія;
- для обстеження легень застосовується рентгенографія органів грудної клітки (за необхідності – комп'ютерна томографія органів грудної клітки).

Важливо: у всіх осіб (дорослих та дітей) з підозрою на ТБ легеневої та/або позалегенової локалізації **необхідно докласти зусиль для отримання відповідних зразків біологічного матеріалу**, придатних для проведення мікробіологічних досліджень з діагностики ТБ.

У дорослих з негативними результатами всіх мікробіологічних методів діагностики діагноз ТБ потребує прискіпливого збору анамнезу, інформації щодо контактних осіб та ступеню контакту, а також додаткового обстеження для верифікації діагнозу та виключення іншого захворювання.

Практичне використання Стандарту.

На практиці, не завжди можна отримати однозначні результати досліджень для встановлення діагнозу, локалізації або активності змін у легенях (особливо у раніше лікованих пацієнтів).

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.2.

Клінічний кейс № 3.2.1.

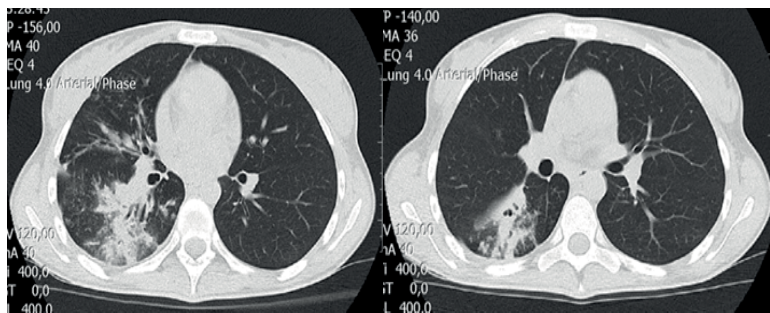
- Жінка К., 36 років
- Вага 55 кг, зріст 154 см

Скарги: на кашель з гнійною мокротою, підйом t 38 °С, слабкість, втрату ваги до 20 кг протягом 6 міс.

Анамнез: хворіє протягом 6-ти місяців, коли почала відчувати слабкість, пітливість та зниження апетиту. Близький тубконтакт заперечує, раніше не лікована. На роботі з якої звільнилась (продавчиня), рік тому працювала разом з колегою, яка мала тривалий час кашель, а потім стало відомо що в неї туберкульоз (лікувала зі слів за новою інноваційною схемою 6 місяців, хоча раніше такий туберкульоз лікували 2 роки). На даний час контакт з цією колегою втрачений.

При обстеженні у сімейного лікаря виконано оглядову рентгенографію, виявлено зміни (інфільтрат в правій легені), встановлено діагноз негоспітальна пневмонія, проведено курс АБ терапії (левофлоксацин), результат – часткове покращення (залишився кашель і субфебрилітет). Через півроку стан різко погіршився, повторно звернулась до сімейного лікаря.

Об'єктивно: дослідження мокроти GeneXpert МБТ+ МГ+ Риф0 сліди



МСКТ: масивні інфільтративні зміни в правій легені.

Питання для самоперевірки:

- Які додаткові обстеження потрібно призначити для верифікації діагнозу?
- Яка тактика лікування у разі відсутності отримання додаткових даних?

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.2.

Клінічний кейс № 3.2.2.

- Чоловік А., 42 роки
- Вага 51 кг, зріст 175 см

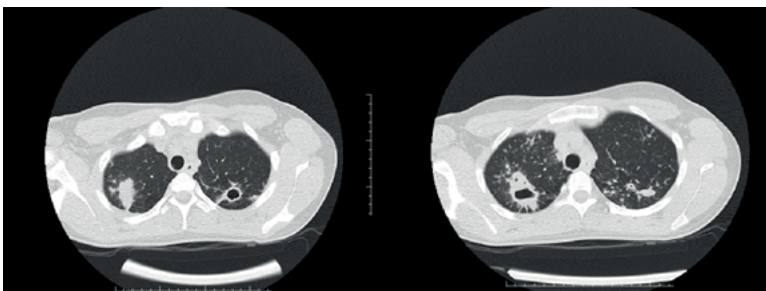
Скарги: на кашель з гнійною мокротою, підйом t 38 °С, слабкість, втрату ваги до 5 кг протягом 3 міс.

Анамнез: уперше на туберкульоз захворів 2 роки тому. Встановлено діагноз: МЛС-ТБ, МБТ+ Риф+, гТМЧ Рез HRQ К- фТМЧ0, лікований 6BPaL, вилікуваний. На момент вилікування на оглядовій рентгенографії виявлено залишкові зміни в обох легенях у вигляді зон ущільнення та залишкових порожнин.

Через 2 роки почав відчувати слабкість, пітливість та зниження апетиту.

При обстеженні у сімейного лікаря виконано оглядову рентгенографію, виявлено зміни (інфільтрат в лівій легені), встановлено діагноз негоспітальна пневмонія, проведено курс АБ терапії (азитроміцин+амоксацилін), результат – часткове покращення (залишився субфебрилітет). Через 3 місяці стан поступово погіршився, повторно звернувся до сімейного лікаря.

Об'єктивно: дослідження мокроти GeneXpert МБТ+ МГ+ Риф+.



МСКТ: у верхніх долях обох легень інфільтративні зміни з порожнинами розпаду середніх розмірів.

Культуральне дослідження мокротиння – негативне.

БАЛ: культура позитивна, НТМБ, м. Avium

Питання для самоперевірки:

1. Як розцінювати результат дослідження мокроти GeneXpert МБТ+ МГ+ Риф+ у раніше лікованого пацієнта в великими залишковими змінами?
2. Яка тактика обстеження та лікування після отримання результату МГ дослідження?
3. Яка тактика обстеження та лікування після отримання результату культурального дослідження?

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.2.

Клінічний кейс № 3.2.3.

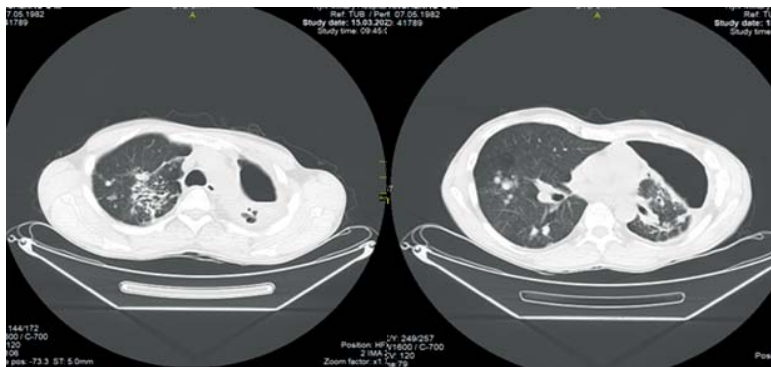
- Чоловік Ж., 52 роки
- Вага 52 кг, зріст 179 см

Скарги: на кашель з гнійною мокротою, підйом t 38 °С, слабкість, втрату ваги до 10 кг протягом року.

Анамнез: уперше на туберкульоз захворів 2 роки тому. Встановлено діагноз: МЛС-ТБ, МБТ+ Риф+, гТМЧ Рез HR К- фТМЧ0, лікований 9BdqLzdLfxCsCfz, лікування завершене (не було отримано необхідної кількості моніторингових досліджень культурального дослідження з мокроти). На момент завершення лікування на оглядовій рентгенографії виявлено залишкові зміни в лівій легені у вигляді великих зон ущільнень та залишкових порожнин різного розміру.

Через 1 рік після завершення лікування почав відчувати виражену слабкість, пітливість та зниження апетиту. Звернувся до фтизіатра, виконано оглядову рентгенографію, виявлено тотальне затемнення зліва та вогнища засіву справа (прогресування процесу в легенях).

Об'єктивно: дослідження мокроти GeneXpert МБТ+ МГ+ Риф+



МСКТ: ліва легеня практично зруйнована, справа – вогнища відсіву.

Культуральне дослідження мокротиння: К+ фТМЧ Рез HRZELfxMfxBdqLzd.

Питання для самоперевірки:

1. Яке дослідження доцільно було б провести перед початком лікування в даному випадку?
2. Чи можна в даному випадку призначати ВРaL після отримання результату МГ дослідження та результату МСКТ?
3. Яка тактика лікування після отримання результату культурального дослідження?

3.3. Лікування ТБ, в тому числі із лікарською стійкістю.

Перед початком лікування обов'язково визначається чутливість *M.tuberculosis* до АМБП, що застосовуються для лікування. Усі послуги з лікування надаються відповідно до принципів, рекомендованих ВООЗ, включно з людино-орієнтованою медичною допомогою та підтримкою, інформованою згодою, принципів належної клінічної практики та регулярним моніторингом пацієнтів щодо ефективності та безпеки схеми лікування.

З метою підвищення ефективності лікування та запобігання розвитку й поширенню резистентності необхідне впровадження заходів щодо формування прихильності пацієнтів до лікування, а також навчання пацієнтів, осіб, які здійснюють догляд за пацієнтом заходам інфекційного контролю.

Переважаючою є децентралізована модель лікування ТБ в амбулаторних умовах.

3.3.1. Алгоритм лікування:

Сортування пацієнтів та призначення режимів BPaLM/BPaL:

- якогома раніше призначити **BPaLM/BPaL**, керуючись результатами мікробіологічних досліджень отриманих до початку лікування (із обов'язковим визначенням як мінімум резистентності до рифампіцину за даними гТМЧ та/або фТМЧ). Пацієнтам, у яких встановлено діагноз туберкульозу за клінічними чи гістологічними ознаками, але результати гТМЧ або фТМЧ не отримано - **BPaLM/BPaL не призначається (навіть за наявності свіжих даних гТМЧ або фТМЧ індексного пацієнта);**
- якщо пацієнт мав результати ТМЧ МБТ попередніх курсів АМБТ, для призначення адекватного лікування потрібно повторювати ТМЧ МБТ **свіжої виділеної культури до початку лікування (не більше ніж 3-місячної давності);**
- у виняткових випадках у пацієнтів із встановленим діагнозом ТБ без бактеріологічного підтвердження, у яких виявлено підтверджений контакт з людиною, яка хворіє на МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ/ШЛС-ТБ (лікування призначається за профілем резистентності індексного випадку, водночас, мають бути зроблені всі зусилля для підтвердження діагнозу за допомогою мікробіологічних досліджень), встановлюють випадок ризику МЛС-ТБ та призначають емпіричні режими лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ/ШЛС-ТБ.

Показання для призначення режимів BPaLM/BPaL (в якості початкової пріоритетної застосовується схема лікування BPaLM із стандартизованою тривалістю 6 місяців (26 тижнів):

- дорослі та діти віком від 14 років;
- **з підтвердженням МЛС/Риф-ТБ** зі збереженою або невідомою чутливістю до фторхінолонів;
- з підтвердженням легеневого та/або позалегового ТБ (за винятком ТБ ЦНС, кістково-суглобового та дисемінованого (міліарного) ТБ);
- з анамнезом прийому Бедаквіліну (Bdq), Лінезоліду (Lzd), Претоманіду (Pa), Деламаніду (Dlm) менше 30 днів (за відсутності підтвердженої чутливості до даних АМБП другого ряду) та незалежно від ВІЛ-статусу;
- у разі отримання даних ТМЧ від початку або в процесі лікування із доведеною стійкістю до фторхінолону та/або у випадках прогнозованої неефективності фторхінолонів, продовжується режим BPaL тривалістю 6-9 місяців (26-39 тижнів);
- у разі підтвердженої або підозрюваної резистентності до Бедаквіліну (Bdq), Лінезоліду (Lzd) або Претоманіду (Pa) – припинення лікування за режимами BPaLM/BPaL та призначення індивідуалізованого режиму АМБТ;
- у випадках ймовірної резистентності до фторхінолонів (наприклад, анамнез застосування фторхінолонів понад 4 тижні або наявність близького контакту з особою, інфікованою резистентним до фторхінолонів штамом) рекомендовано призначати BPaLM (із послідовним врахуванням гТМЧ/фТМЧ МБТ до фторхінолонів та урахуванням даних анамнезу лікування пацієнта);

Стани пацієнтів, що потребують ретельної клінічної оцінки користь/ризик перед призначенням режиму BPaLM/BPaL (відносні протипокази):

- високий ризик порушень серцевого ритму: (базовий інтервал QT, скоригований за частотою серцевих скорочень (QT з поправкою за формулою Фрідеріція (QTcF)), ≥ 500 мс на ЕКГ та/або наявність в анамнезі випадків втрати свідомості, шлуночкової аритмії/тяжкої ішемічної хвороби серця/серцевої недостатності, та/або наявність у сімейному анамнезі синдрому подовженого інтервалу QT);
- тяжка печінкова недостатність (концентрація АСТ або АЛТ перевищує верхню межу норми в > 3 рази; загальний білірубін перевищує верхню межу норми в $> 2,0$ рази; альбумін < 32 г/л);
- тяжка анемія, тромбоцитопенія або лейкопенія (рівень гемоглобіну $< 8,0$ г/дл, рівень тромбоцитів $< 75000/\text{мм}^3$, абсолютне число нейтрофілів $< 1000/\text{мм}^3$) – доцільно розглянути можливість призначення сКРЛ з Et (без Lzd) або індивідуалізованої схеми;
- тяжка нейропатія (периферична нейропатія 3-4 ступеню тяжкості: парестезії, поколювання, втрата периферичної чутливості у вигляді сильного дискомфорту або потрібна наркотична анальгезія для поліпшення симптомів та/або суб'єктивна оцінка сенсорної нейропатії 7-10 з будь-якого боку) – доцільно розглянути можливість призначення сКРЛ з Et (без Lzd) або індивідуалізованого режиму лікування;
- низький індекс маси тіла (IMT) (< 17 кг/м²) – не є абсолютним протипоказанням для початку схеми ВРaLM/ВРaL, але пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом;
- вагітним та жінкам, що здійснюють грудне вигодовування.

Згідно зі Стандартом медичної допомоги "Туберкульоз", у разі встановлення вагітності або дітям до 14 років (протипокази для призначення ВРaLM/ВРaL), призначаються інші короткострокові режими (сКРЛ або мКРЛ).

Практичне використання стандарту:

- На практиці питання призначення чи ні ВРaLM/ВРaL повинно ґрунтуватись на сучасному повноцінному обстеженні та верифікації туберкульозу за даними МГ та мікробіологічних досліджень (гТМЧ та фТМЧ);
- Пацієнтам, у котрих не отримано жодного підтвердження Риф-ТБ або МЛС-ТБ/пре-ШЛС-ТБ, ВРaLM/ВРaL не призначається;
- Перед початком лікування за ВРaLM/ВРaL потрібно враховувати стани що потребують ретельної клінічної оцінки, та у разі їх наявності досягти за можливості компенсації цих станів (як варіант – на фоні ІРЛ), а потім вирішувати питання щодо лікування за ВРaLM/ВРaL.

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.3.1.

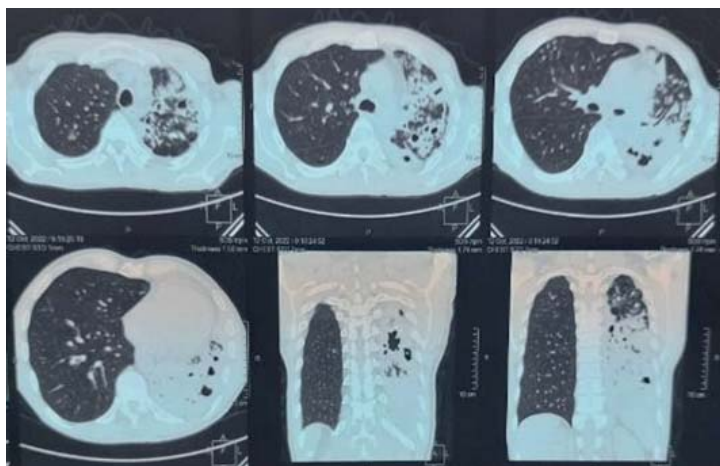
Клінічний кейс № 3.3.1.1.

- Чоловік Г., 53 років
- Вага 50 кг, зріст 180 см

Скарги: кашель з мокротою, виражену загальну слабкість, задишку, t 38,5-39 °C.

Анамнез: раніше не лікований. Почав відчувати слабкість та зниження апетиту 1 рік тому, перебував в стресових умовах життя, тому за медичною допомогою не звертався. Півроку тому з'явився кашель, пов'язував з палінням, декілька місяців тому – періодично виникає лихоманка, останнім часом – щоденно.

Об'єктивно:



МСКТ: виражені інфільтративно-вогнищеві зміни в лівій легені з численними порожнинами розпаду різного розміру (дисемінований туберкульоз, казеозна пневмонія зліва). Вогнища відсіву в праву легеню. Лівобічний плевральний випіт.

Дані перед початком лікування:

- кахексія (ІМТ – 15,4), виражена інтоксикація;
- Gene Xpert Ultra: МБТ+ Риф+;
- бактеріоскопія: КСБ 3+;
- гТМЧ: рез HR;
- аналіз крові загальний: L – 11,2 x 10⁹/л; Hb – 105 г/л; ШОЕ – 53 мм/год;
- концентрація АСТ та АЛТ перевищує верхню межу норми в > 3 рази;
- загальний білірубін перевищує верхню межу норми в > 2,0 рази;
- альбумін < 32 г/л;
- ЕКГ QT: 368 мс;
- ознаки тяжкої периферичної нейропатії відсутні.

Дані у процесі лікування:

- Vastec: фТМЧ резистентність до HREZ;
- переносимість: задовільна.

Питання для самоперевірки:**1. Заповніть таблицю на відповідність критеріям призначення BPaLM/BPaL**

Критерії для проведення сортування	Результат на відповідність критеріям (відповідає/не відповідає)
Перед початком лікування	
Вік пацієнта	
Вагітність або грудне вигодовування	
Підтверджений МЛС/Риф-ТБ	
Легеневий або позалегеневий ТБ (окрім ТБ ЦНС, кістково- суглобового, дисемінованого (міліарного ТБ)	
Анамнез прийому BdqLzdPaDlm менше 30 днів (за відсутності підтвердженої чутливості)	
Оцінка загальноклінічних, лабораторно інструментальних показників:	
високий ризик порушень серцевого ритму	
тяжка печінкова недостатність	
тяжка анемія, тромбоцитопенія або лейкопенія	
тяжка нейропатія (периферична нейропатія 3-4 ступеню тяжкості)	
низький індекс маси тіла (ІМТ) ($< 17 \text{ кг/м}^2$)	
В процесі лікування	
Резистентність за фТМЧ до АМБП що входять в BPaL	
НЯ/СНЯ до АМБП що входять в BPaL	

2. На основі оцінки критеріїв призначення BPaLM/BPaL винесіть остаточне рішення щодо тактики лікування

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.3.1.

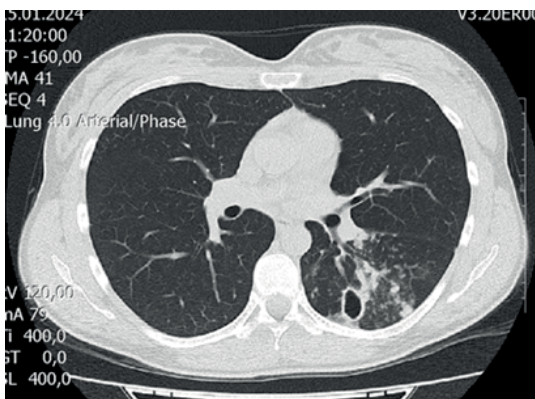
Клінічний кейс № 3.3.1.2.

- Чоловік О., 52 роки
- Вага 52 кг, зріст 175 см

Скарги: слабкість, кашель, підвищення температури до фебрильних цифр, хронічна діарея протягом останніх 3-х міс. Схуднення на 11 кг за останні півроку.

Анамнез: раніше лікований 6BdqLzdLfxCfzCs12LzdLfxCfzCs з результатом - лікування завершене (відсутні моніторингові результати культур за останні 6 місяців лікування). Ознаки інтоксикаційного синдрому (слабкість та періодичний субфебрилітет) з'явилися через 8 місяців після завершення лікування та наростали протягом декількох місяців.

Об'єктивно:



МСКТ: інфільтративний ТБ зліва з порожниною розпаду середнього розміру з вогнищами відсіву.

Дані перед початком лікування:

- ІМТ: 17,0, виражена інтоксикація;
- Gene Xpert Ultra: Риф+;
- бактеріоскопія: КСБ 3+;
- гТМЧ: рез HRQ;
- культура: 2+;
- виявлені АТ до ВІЛ (вперше виявлений), ВН 125000 РНК копій, СД4 - 32 кл;
- аналіз крові загальний: L – 13,6 x 10⁹/л; Hb – 75 г/л; ШОЕ – 68 мм/год;
- аналіз крові біохімічний: Креатинін 112 мкмоль/л; АЛТ 12 Од; АСТ 38 Од;
- ЕКГ QT: 400 мс;
- діагностовано ЦД I типу, декомпенсований;
- ознаки периферичної нейропатії: помірний дискомфорт в нижніх кінцівках; потрібна ненаркотична анальгезія та суб'єктивна оцінка сенсорної нейропатії 5 з кожного боку; трофічні зміни шкіри стоп обох нижніх кінцівок.

Дані у процесі лікування:

- Vastec: фТМЧ резистентність до HREZLfxMfxLzd;
- переносимість (через 4 тижні від початку лікування): наростання явищ периферичної нейропатії у вигляді зростання дискомфорту в нижніх кінцівках, погано піддається лікуванню ненаркотичними анальгетиками та прегабаліном, суб'єктивна оцінка сенсорної нейропатії 8 з кожного боку.

Питання для самоперевірки:**1. Заповніть таблицю на відповідність критеріям призначення BPaLM/BPaL**

Критерії для проведення сортування	Результат на відповідність критеріям (відповідає/не відповідає)
Перед початком лікування	
Вік пацієнта	
Вагітність або грудне вигодовування	
Підтверджений МЛС/Риф-ТБ	
Легеневий або позалегеновий ТБ (окрім ТБ ЦНС, кістково- суглобового, дисемінованого (міліарного ТБ))	
Анамнез прийому BdqLzdPaDlm менше 30 днів (за відсутності підтвердженої чутливості)	
Оцінка загальноклінічних, лабораторно інструментальних показників:	
високий ризик порушень серцевого ритму	
тяжка печінкова недостатність	
тяжка анемія, тромбоцитопенія або лейкопенія	
тяжка нейропатія (периферична нейропатія 3-4 ступеню тяжкості)	
низький індекс маси тіла (ІМТ) ($< 17 \text{ кг/м}^2$)	
В процесі лікування	
Резистентність за фТМЧ до АМБП що входять в BPaL	
НЯ/СНЯ до АМБП що входять в BPaL	

2. На основі оцінки критеріїв призначення BPaLM/BPaL винесіть остаточне рішення щодо тактики лікування

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.3.1.

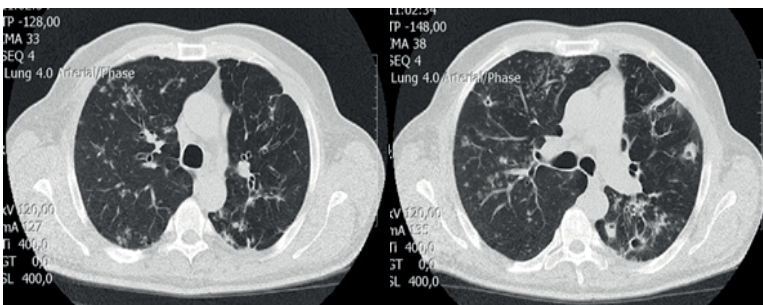
Клінічний кейс № 3.3.1.3.

- Чоловік О., 42 роки
- Вага 56 кг, зріст 189 см

Скарги: на кашель з гнійною мокротою, підвищення температури t 38 °С, слабкість, втрату ваги до 10 кг протягом 6 міс.

Анамнез: лікований 3 роки тому 6BdqLfxLzdCfzDlm з результатом – лікування перерване (бактеріовиділення припинилось через 2 міс від початку лікування). Причина перерви – погана переносимість лікування (постійна нудота та періодична блювота, додатково – поява ознак периферичної нейропатії (тягнучий біль та зниження чутливості в нижніх кінцівках до рівня гольфів).

Об'єктивно:



МСКТ: ознаки дисемінованого туберкульозу легень в фазі інфільтрації, розпаду.

Дані перед початком лікування:

- ІМТ: 15,7, виражені ознаки інтоксикації;
- Gene Xpert Ultra: Риф+;
- бактеріоскопія: КСБ 3+;
- гТМЧ: рез HR;
- культура: в роботі;
- аналіз крові загальний: L – 17,4 x 10⁹/л; Hb – 95 г/л; ШОЕ – 40 мм/год;
- концентрація АСТ та АЛТ в межах норми;
- ЕКГ QT: 368 мс;
- ознаки периферичної нейропатії: помірний дискомфорт в нижніх кінцівках; потрібна ненаркотична аналгезія та суб'єктивна оцінка сенсорної нейропатії 4 з кожного боку (скарги залишились після проведення 1-го курсу АМБТ, на даний час зменшились але не зникли).

Дані у процесі лікування:

- Vastec: негативний;
- переносимість: задовільна.

Питання для самоперевірки:**1. Заповніть таблицю на відповідність критеріям призначення BPaLM/BPaL**

Критерії для проведення сортування	Результат на відповідність критеріям (відповідає/не відповідає)
Перед початком лікування	
Вік пацієнта	
Вагітність або грудне вигодовування	
Підтверджений МЛС/Риф-ТБ	
Легеневий або позалегеневий ТБ (окрім ТБ ЦНС, кістково- суглобового, дисемінованого (міліарного ТБ)	
Анамнез прийому BdqLzdPaDlm менше 30 днів (за відсутності підтвердженої чутливості)	
Оцінка загальноклінічних, лабораторно інструментальних показників:	
високий ризик порушень серцевого ритму	
тяжка печінкова недостатність	
тяжка анемія, тромбоцитопенія або лейкопенія	
тяжка нейропатія (периферична нейропатія 3-4 ступеню тяжкості)	
низький індекс маси тіла (ІМТ) ($< 17 \text{ кг/м}^2$)	
В процесі лікування	
Резистентність за фТМЧ до АМБП що входять в BPaL	
НЯ/СНЯ до АМБП що входять в BPaL	

2. На основі оцінки критеріїв призначення BPaLM/BPaL винесіть остаточне рішення щодо тактики лікування

3.3.2. Особливості в процесі лікування за режимом BPaLM/BPaL:

- Використання АМБТ в складі режимів BPaLM/BPaL:

АМБП	Дозування
Бедаквілін (100 мг)	2 варіанти прийому препарату: 400 мг один раз на день протягом 2 тижнів, потім 200 мг 3 рази на тиждень 200 мг один раз на день протягом 8 тижнів, потім 100 мг щоденно
Претоманід (200 мг)	200 мг 1 раз на добу
Лінезолід (600 мг)	600 мг 1 раз на добу (допускається корекція дозування після перших 9 тижнів послідовного лікування у разі розвитку НЯ)
Моксифлоксацин (400 мг)	400 мг 1 раз на добу

- моніторинг ефективності лікування випадків ЛС-ТБ** проводять щомісячно відповідно до календаря моніторингу:
 - обов'язковим методом моніторингу ефективності лікування з метою своєчасного визначення конверсії/реверсії мокротиння є мікроскопічне та культуральне дослідження мокротиння;
 - молекулярно-генетичний тест Xpert MTB/RIF® (Ultra) проводять тільки якщо є підозра на невдачу лікування через ймовірну лікарську стійкість МБТ.
- активний моніторинг та управління безпекою застосування АМБП** (система ВООЗ) проводять щомісячно (або частіше за потребою), котрий включає:
 - систематичний і цілеспрямований клінічний і лабораторний моніторинги стану пацієнтів;
 - своєчасне виявлення і лікування побічних реакцій та/або небажаних явищ;
 - внесення даних про побічні реакції та/або небажані явища в медичну документацію пацієнта і внесення даних про клінічно значущі побічні реакції та/або небажані явища в установленому порядку до автоматизованої інформаційної системи з фармаконагляду (АІСФ) та електронних медичних інформаційних систем;
 - дані щодо небажаних явищ особливого інтересу подаються у дані інформаційні системи незалежно від серйозності, ступеня тяжкості та наявності причинно-наслідкового зв'язку:
 - периферична нейропатія;
 - психіатричні розлади;
 - захворювання і стани центральної нервової системи;
 - нейропатія зорового нерву, ретинопатія;
 - ототоксичність;
 - мієлосупресія;
 - подовження інтервалу QTcF;
 - лактоацидоз;
 - гепатит;
 - гіпотиреоз;
 - гіпокаліємія, гіпомагніємія;
 - панкреатит;
 - гостре порушення функції нирок.
- основні дані щодо календарю клінічного моніторингу, шкала оцінки ступеню тяжкості, основні види побічних реакцій та/або небажаних явищ і рекомендована тактика їх ведення наведені у

Додатках 33-35 Стандарту ⁵⁹.

- **тривалість лікування BPaLM/BPaL, терміни можливих перерв у лікуванні:**
 - тривалість лікування за режимом BPaLM стандартна і складає 6 місяців (26 тижнів);
 - тривалість лікування за режимом BPaL становить 6-9 місяців: стандартна тривалість лікування – 6 місяців (26 тижнів), проте якщо результати посіву мокротиння, що були взяті через 4 місяці лікування, виявляються позитивними, режим BPaL може бути продовжений на 3 місяці (загальна тривалість лікування в цьому випадку становитиме 9 місяців (39 тижнів);
 - пропуски лікування та подовження термінів лікування (допускається перерва в лікуванні до 1 місяця сумарно пропущених доз (30 доз), яка може бути додана до загальної тривалості лікування): якщо дози пропущено, будь-яку перерву довше 7 днів слід компенсувати продовженням загальної тривалості лікування (на кількість пропущених доз), тому 26 або 39 тижнів призначених доз мають бути завершені протягом загального періоду 7 (BPaLM/BPaL) або 10 (BPaL) місяців відповідно;
 - пропуски лікування за причин токсичності, пов'язану з прийомом лікарських засобів: повторне введення повного режиму BPaLM/BPaL може бути розглянуто після припинення лікування не більше ніж 14 днів поспіль або до сукупних 4 тижнів непослідовної перерви в лікуванні. Пропущені дози необхідно компенсувати та додати до загальної тривалості лікування;
- **дострокове припинення лікування за режимом BPaLM/BPaL, основні причини:**
 - невдача лікування;
 - неможливість застосовувати Lzd протягом достатнього часу через розвиток небажаних явищ;
 - вагітність під час лікування;
 - припинення прийому усіх АМБП у складі режиму BPaLM/BPaL більше ніж 14 днів поспіль за причини НЯ/СНЯ або перерваного лікування;
 - припинення прийому усіх АМБП у складі режиму BPaLM/BPaL більше ніж 4 тижні сумарно непослідовних перерв, незалежно від причини.

Практичне використання стандарту:

- потрібно враховувати варіанти дозування бедаквіліну та приймати рішення щодо вибору оптимального режиму;
- в процесі лікування за BPaLM/BPaL, потрібно чітко відслідковувати терміни призначення АМБП, а також строки можливих відмін режиму або окремо - лінезоліду;
- для своєчасної корекції НЯ/СНЯ, потрібно чітко виконувати загальноклінічні моніторингові обстеження.

⁵⁹ Стандарт медичної допомоги «Туберкульоз» https://moz.gov.ua/uploads/8/43243-dn_102_19012023_dod.pdf

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.3.2.

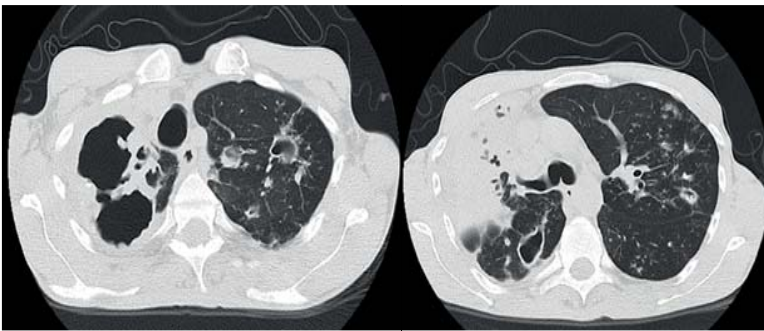
Клінічний кейс № 3.3.2.1.

- Чоловік Л., 37 років
- Вага 58 кг, зріст 170 см

Скарги: задишка при фізичному навантаженні, кашель, підвищення t тіла до 38°C , підвищена втомлюваність, слабкість.

Анамнез: раніше лікований АМБП I ряду (ВДТБ в липні 2020 р.): отримав 120 доз: МБТ+ К+, результат: невдача лікування. Результат фТМЧ на 120-й дозі - відсутній. Через 2 роки після завершення лікування поступово – підсилення кашлю та слабкості при фізичному навантаженні, прогресування до виражених скарг протягом 6-ти міс. Звернувся до фтизіатра.

Об'єктивно:



МСКТ: ознаки дисемінованого туберкульозу легень в фазі інфільтрації, розпаду з трансформацією у фіброзно-кавернозний туберкульоз праворуч в верхній долі.

Дані перед початком лікування:

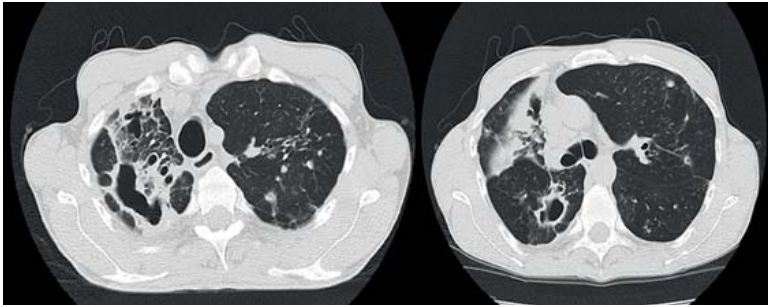
- ІМТ: 20,1, виражені ознаки інтоксикації;
- дослідження крові на вміст протиаспергільозних антитіл IgG та Ig M (імунохроматографічний тест ASPG AB): позитивний;
- аналіз мокроти: МГ+ Риф+;
- гТМЧ: ТМЧ резист HRQ;
- культура в роботі;
- відсутність міліарного ТБ;
- відсутність ТБ опорно-рухового апарату;
- відсутність ТБ ЦНС;
- загальноклінічні обстеження та ЕКГ – без тяжких порушень;
- ознаки периферичної нейропатії: відсутні.

Тактика: розпочато ІРЛ: BdqLzdDlmMpnAmx/Clv.

Результати обстежень у процесі лікування:

- Vactec: К+ фТМЧ Резист HRZELfxMfx (отримано після 26 доз ІРЛ);
- переносимість: задовільна, позитивна клінічна динаміка в результаті застосування ІРЛ;
- висновок: відповідає критеріям включення та переведений на ВРaL;
- переносимість ВРaL від початку лікування:
 - через 2 тижні – Hb- 79 г/л. (Grade III). Тактика: ВРaL тимчасово відмінено, проведена симптоматична терапія. Показники нормалізувались через 14 днів від появи ПР. Лікування відновлено;
 - через 8 тижнів – Hb 95г/л (Grade I). Тактика: лікування без змін;
 - через 18 тижнів – Hb 78 г/л (Grade III) – відміна Lzd.

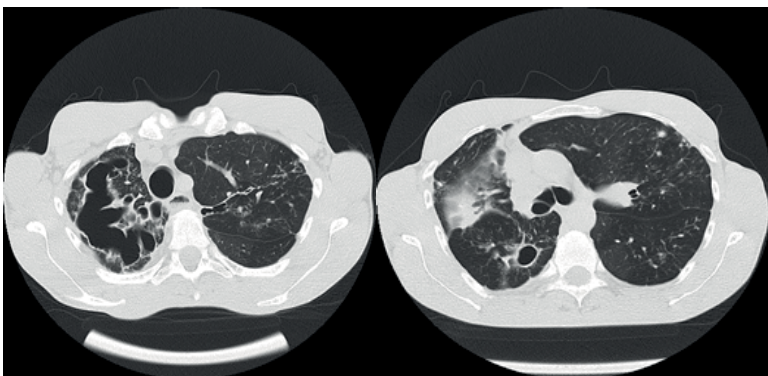
Результат лікування (180 доз ВРaL):



МСКТ: розсмоктування вогнищ, зменшення інфільтратів праворуч.

Припинення бактеріовиділення методом культури - через 2 міс.

Результат через 12 міс після завершення лікування:



МСКТ: подальше розсмоктування та ущільнення вогнищ, стоншення стінок порожнин розпаду.

Питання для самоперевірки:

1. Чи правильно було призначена тактика лікування на початку та протягом лікування?
2. Чи можна вважати пацієнта вилікованим? Здоровим?
3. Чи потрібно було продовжити ВРaL до 9 місяців?
4. Тактика подальшого спостереження?

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.3.2.

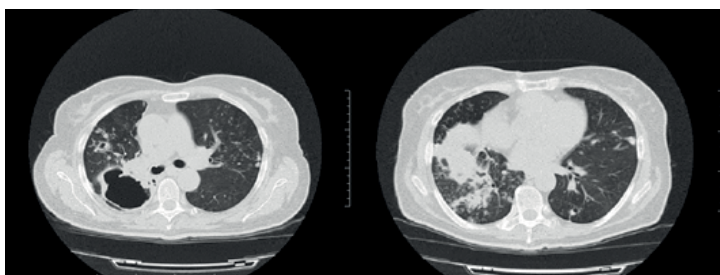
Клінічний кейс № 3.3.2.2.

- Жінка Ф., 64 роки
- Вага 59 кг, зріст 167 см

Скарги: на загальну слабкість, незначний періодичний кашель з виділенням мокротиння.

Анамнез: симптоми з'явилися 1 р. тому, не обстежувалась, не лікувалась. Скарги пов'язувала з проявами клімаксу. Після прогресування симптомів звернулася до сімейного лікаря. При обстеженні мокротиння GeneXpert: МГ+ Риф+. Скерована до фтизіатра.

Об'єктивно:



МСКТ: справа в верхній долі, середній, нижній долі на фоні ділянок консолидації з тракційними бронхоектазами - порожнини розпаду (10-62 мм); в прилеглій паренхімі групи поліморфних вогнищ з деструкціями.

Дані перед початком лікування:

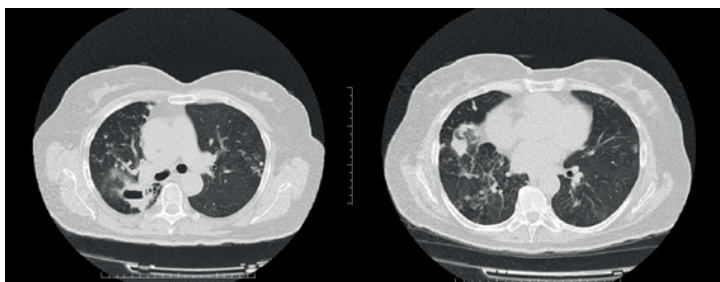
- ІМТ: 21,2, ознаки інтоксикації;
- гТМЧ: ТМЧ резист HRQ;
- культура в роботі;
- відсутність міліарного ТБ;
- відсутність ТБ опорно-рухового апарату;
- відсутність ТБ ЦНС;
- загальноклінічні обстеження та ЕКГ – без тяжких порушень;
- ознаки периферичної нейропатії: відсутні.

Тактика: розпочато ВРaLM.

Результати обстежень у процесі лікування:

- Vactec: K+, фТМЧ резист HREZQ;
- переносимість: через 9 тижнів від початку лікування – Hb – 78 г/л (III грейд). Тактика: відміна ВРaL на 10 днів, відновлення в дозі 0,6 г – повторне зниження рівня Hb до II грейду. Тактика – продовжила ВРaL зі зменшеною дозою лінезоліду (0,3 г), додано симптоматичну терапію.

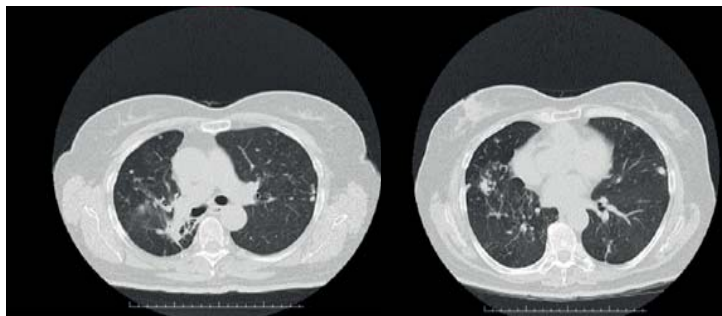
Результат лікування (180 доз ВРaL):



МСКТ: виражене розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, зменшення розмірів та кількості порожнин деструкції.

Припинення бактерiovиділення методом культури – через 2 міс.

Результат через 12 місяців після завершення лікування:



МСКТ: подальше розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, зменшення розмірів та кількості порожнин деструкції, поступове ущільнення вогнищ.

Питання для самоперевірки:

1. Чи правильно було призначена тактика лікування на початку та протягом лікування?
2. Чи можна вважати пацієнта вилікованим? Здоровим?
3. Чи потрібно було продовжити ВРaL до 9 місяців?
4. Чи потрібно додати хірургічне лікування? На якому етапі?
5. Тактика подальшого спостереження?

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.3.2.

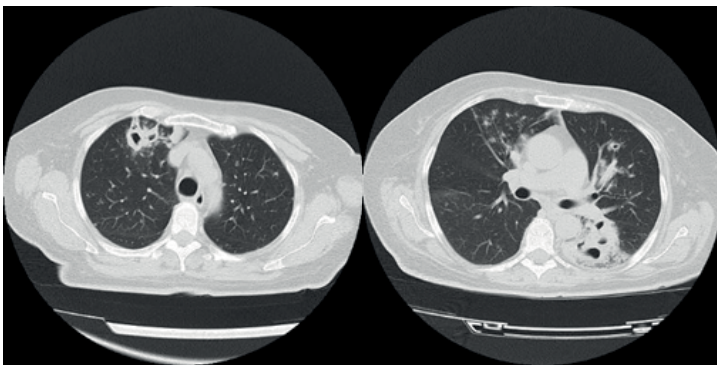
Клінічний кейс № 3.3.2.3.

- Жінка Л., 60 років
- Вага 51 кг, зріст 155 см

Скарги: на кашель з гнійною мокротою, t 38 °C, слабкість, втрату ваги до 10 кг протягом 6 міс.

Анамнез: рік тому при профілактичному огляді На Ro-ОГП, виявлено зміни, не остежувалась та не лікувалась. Місяць тому з'явився кашель, підвищення температури до фебрильних цифр. Звернулась до сімейного лікаря, з приводу негоспітальної пневмонії проведено курс АБТ – стан та R картина без змін. Раніше не лікована з приводу ТБ, тубконтакт заперечує.

Об'єктивно:



МСКТ: ознаки дисемінованого туберкульозу легень в фазі інфільтрації, розпаду.

Дані перед початком лікування:

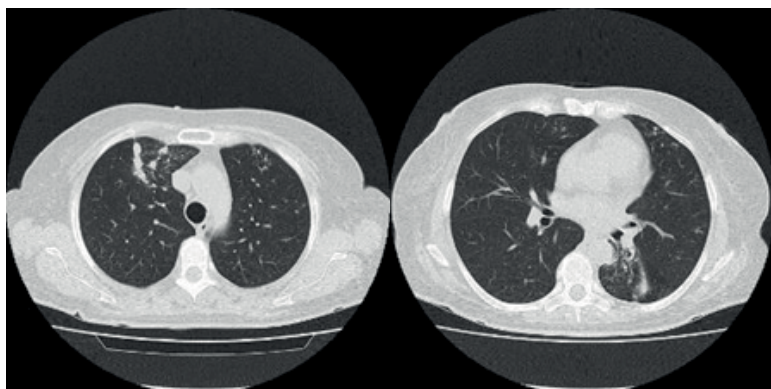
- ІМТ: 21,2, ознаки інтоксикації;
- GeneXpert: МГ+ Риф+;
- гТМЧ: ТМЧ резист HR;
- культура в роботі;
- відсутність міліарного ТБ;
- відсутність ТБ опорно-рухового апарату;
- відсутність ТБ ЦНС;
- загальноклінічні обстеження та ЕКГ – без тяжких порушень;
- ознаки периферичної нейропатії: оніміння пальців ніг, більше вночі.

Тактика: розпочато ВРaLM.

Результати обстежень у процесі лікування:

- Vactec: K+, фТМЧ резист HREZ;
- супутня патологія: при обстеженні в ЗАК та при дослідженні рівня глюкози при навантаженні визначили підвищення рівня глюкози. Проконсультована ендокринологом: ЦД 2 типу, тактика: інсулінотерапія під динамічним спостереженням (підбір схеми та доз інсулінотерапії);
- переносимість: через 16 тижнів від початку лікування – Hb – 79 г/л (III грейд); оніміння пальців ніг підсилилась, спастичні болі в нижніх кінцівках до рівня гольф, частково знімаються ненаркотичними анальгетиками. Тактика: відміна лінезоліду на 14 днів (клінічне покращення стану периферичної нейропатії та підвищення рівня гемоглобіну до 95 г/л), відновлення в дозі 0,3 г – повторна маніфестація неврологічної симптоматики. Тактика - лінезолід відмінено, продовження лікування в режимі ВРaM, додано симптоматичну терапію.

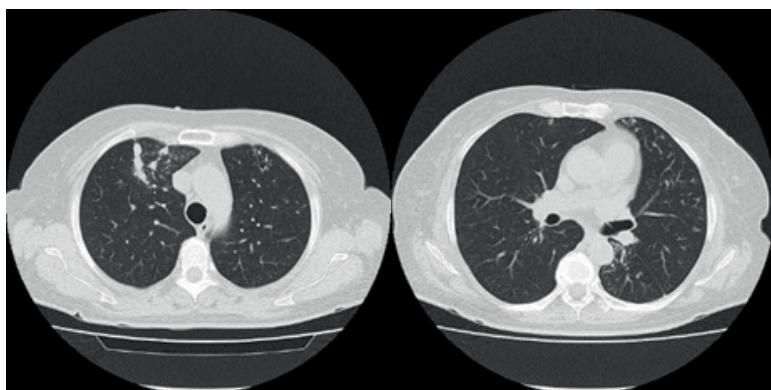
Результат лікування (180 доз ВРaLM)



МСКТ: виражене розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, загоєння порожнин деструкції.

Припинення бактеріовиділення методом культури – через 3 місяці.

Результат через 12 місяців після завершення лікування:



МСКТ: подальше розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін.

Питання для самоперевірки:

1. Чи правильно було призначена тактика лікування на початку та протягом лікування?
2. Чи можна вважати пацієнта вилікованим? Здоровим?
3. Чи потрібно було продовжити ВРaL до 9 місяців?
4. Тактика подальшого спостереження?

3.3.3. Модифікація схеми та дозування АМБП у режимі BPaLM/BPaL:

- у складі режиму BPaLM не рекомендована заміна Mfx на Lfx;
- у разі резистентності до фторхінолонів, виявленої після початку лікування за режимом BPaLM, рекомендовано припинення прийому Mfx та продовження лікування за режимом BPaL (дата початку лікування - дата призначення BPaLM);
- корекція доз Bdq, Pa (BPaLM/BPaL) та Mfx (BPaLM) – не рекомендована;
- корекція дозування Lzd: допускається зменшення дози до 300 мг після перших 9 тижнів послідовного лікування за режимом BPaLM/BPaL у разі розвитку НЯ, пов'язаних з прийомом Lzd
- тимчасова чи повна відміна Bdq, Pa (BPaLM/BPaL) та Mfx (BPaLM) – не рекомендована;
- тимчасова чи повна відміна Lzd: допускається на останніх тижнях лікування за схемою BPaLM/BPaL (при цьому загальна тривалість лікування, що залишилася, не перевищує 8 тижнів).

Практичне використання стандарту:

- зміна дози або відміна в складі BPaLM/BPaL допускається для лінезоліду - у чітко зазначені терміни;
- відміна в складі BPaLM/BPaL допускається для моксифлоксацину - у разі визначення резистентності до фторхінолонів, із продовженням лікування без нього.

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.3.3.

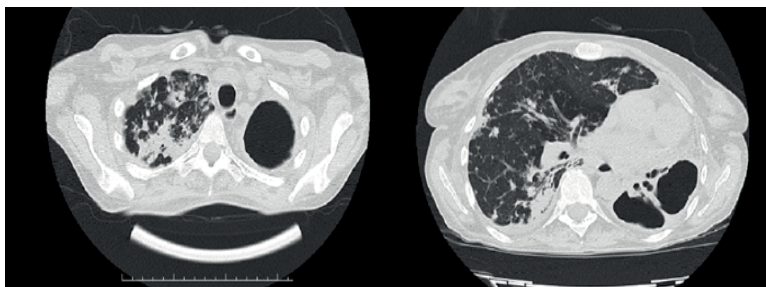
Клінічний кейс № 3.3.3.1.

- Жінка Д., 50 років
- Вага 45 кг, зріст 164 см

Скарги: задишка у спокої, кашель, слабкість, втрату до 6 кг ваги, відчуття оніміння пальців ніг.

Анамнез: 1,5 місяці тому з'явилися скарги на задишку та надсадний кашель. При візиті до сімейного лікаря виявлено зміни в легенях та отримано за GeneXpert - МГ+, Rif+. На туберкульоз хворіла 10 років тому, отримала 20 ZELfxCmEtPas. результат - лікування завершено. Лікувалась з перервами за причини поганої переносимості: постійна нудота та блювота, слабкість та головний біль після прийому АМБТ.

Об'єктивно:



МСКТ: ліворуч паренхіма легені повністю зруйнована, Праворуч поліморфні вогнища з наявністю деструкції.

Дані перед початком лікування:

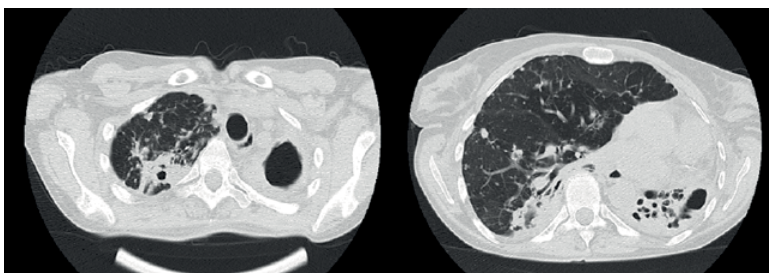
- ІМТ: 16,7, ознаки інтоксикації;
- культура в роботі;
- відсутність міліарного ТБ;
- відсутність ТБ опорно-рухового апарату;
- відсутність ТБ ЦНС;
- загальноклінічні обстеження та ЕКГ – без тяжких порушень;
- ознаки периферичної нейропатії: оніміння пальців ніг;

Тактика: розпочато ВРaLM.

Результати обстежень у процесі лікування:

- Вастес: К+, фТМЧ резист HREZLfxMfx. Тактика: продовжено ВРaL.
- переносимість: через 12 тижнів від початку лікування – Нb – 75 г/л (III грейд); оніміння пальців ніг посилились, спастичні болі в нижніх кінцівках до рівня стоп, частково знімаються ненаркотичними анальгетиками. Тактика: відміна ВРaL на 14 днів (клінічне покращення стану периферичної нейропатії та підвищення рівня гемоглобіну до 95 г/л), відновлення в дозі 0,3 г, лікування під контролем ЗАК (1 раз на тиждень), динамічний огляд невропатолога, симптоматична терапія. Через 18 тижнів лікування – лінезолід відмінено, продовження лікування в режимі ВРaМ, продовжено симптоматичну терапію.

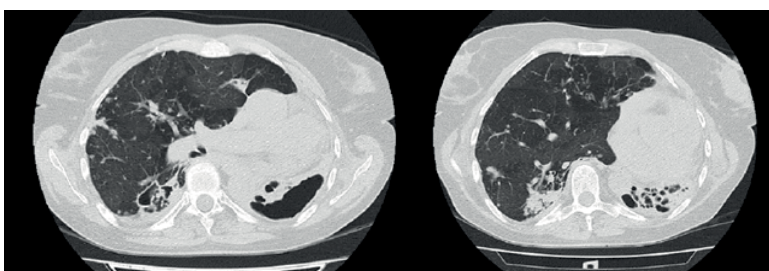
Результат лікування (180 доз ВРaLM)



МСКТ: зменшення вогнищево-інфільтративних змін праворуч, зменшення розмірів порожнини розпаду ліворуч та випоту в плевральній порожнині.

Припинення бактеріовиділення методом культури – через 1 місяць.

Результат через 12 місяців після завершення лікування:



МСКТ: зподальше зменшення вогнищево-інфільтративних змін праворуч, порожнини розпаду «роздулись», зменшення випоту в плевральній порожнині.

Питання для самоперевірки:

1. Чи правильно було призначена тактика лікування на початку та протягом лікування?
2. Чи можна вважати пацієнта вилікованим? Здоровим?
3. Чи потрібно було продовжити ВРaL до 9 місяців?
4. Тактика подальшого спостереження?

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.3.3.

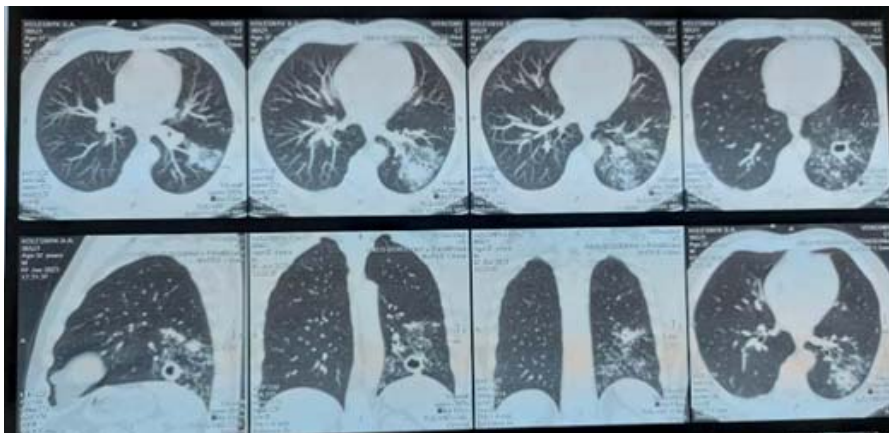
Клінічний кейс № 3.3.3.2.

- Чоловік К., 37 років
- Вага 80 кг, зріст 185 см

Скарги: виражена слабкість, втомлюваність, біль у грудній клітці, сухий кашель, задишка, нічна пітливість, відсутній апетит.

Анамнез: скарги на слабкість з'явилися рік тому, не обстежувався та не лікувався, пов'язував з роботою та стресами. Раніше не лікований, тубконтакт заперечує. Після підсилення скарг звернувся до сімейного лікаря.

Об'єктивно:



МСКТ: КТ-ознаки інфільтративного туберкульозу нижньої долі лівої легені в фазі розпаду та відсіву.

Дані перед початком лікування:

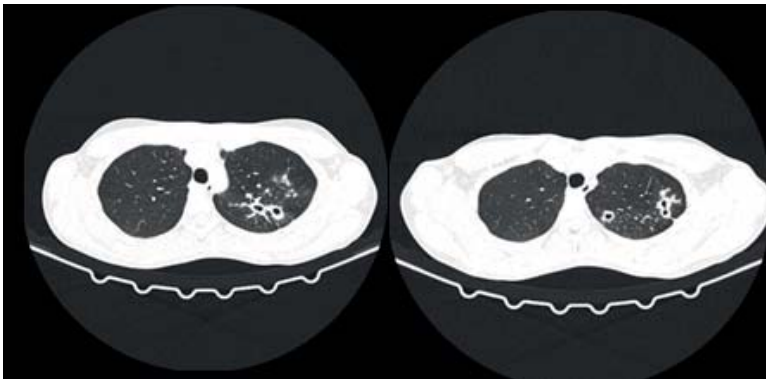
- ІМТ: 23,4, ознаки інтоксикації;
- GeneXpert: МГ+ Риф+;
- гТМЧ: Рез HR;
- культура в роботі;
- відсутність міліарного ТБ;
- відсутність ТБ опорно-рухового апарату;
- відсутність ТБ ЦНС;
- загальноклінічні обстеження та ЕКГ – без тяжких порушень;
- ознаки периферичної нейропатії: оніміння пальців ніг;
- ФБС: інфільтративно-горбикова форма туберкульозу бронхів лівої легені з формуванням виразки в В10.

Тактика: розпочато ВРaLM.

Результати обстежень у процесі лікування:

- Bactec: К+, фТМЧ резист HRE. Тактика: продовжено ВРaLM;
- переносимість: з першого місяця лікування – блювота кожного ранку, гикавка. Виконано ФГДС, УЗД ОЧП – вираженої патології не виявлено. При дообстеженні: діагностовано ЦД I типу (призначено динамічний нагляд та інсулінотерапію); МРТ ГМ – без особливостей. Показники ЗАК, БАК – в межах норми. Підозрюваний лікарський засіб – моксифлоксацин. Тактика – відміна моксифлоксацину.

Результат лікування (180 доз ВРaLM)



МСКТ: розсмоктування свіжої інфільтрації, зменшення у розмірах порожнин розпаду.

Припинення бактерiovиділення методом культури – через 1 місяць.

Питання для самоперевірки:

1. Чи правильно було призначена тактика лікування на початку та протягом лікування?
2. Чи можна вважати пацієнта вилікованим? Здоровим?
3. Чи потрібно було продовжити ВРaL до 9 місяців?
4. Чи потрібно приєднати хірургічне лікування?
5. Тактика подальшого спостереження?

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.3.3.

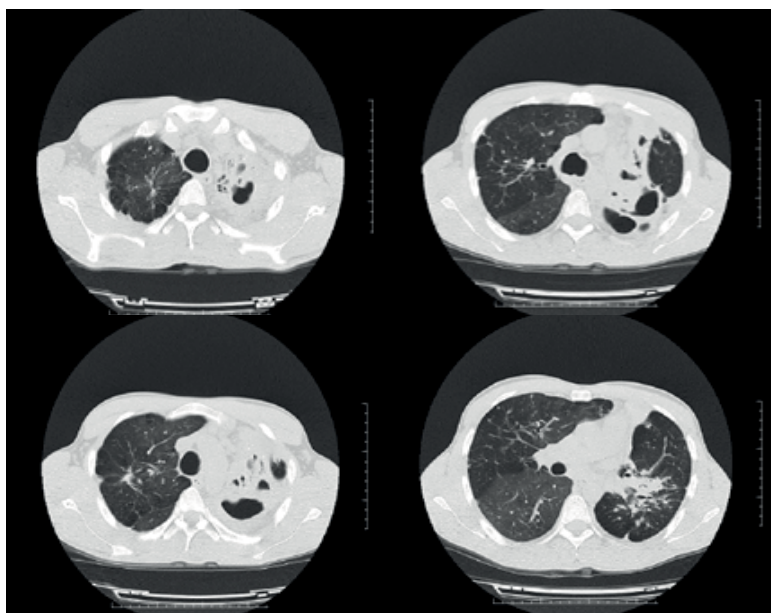
Клінічний кейс № 3.3.3.3.

- Чоловік В., 37 років
- Вага 57 кг, зріст 176 см

Скарги: підвищення температури тіла до 37 °С, задишку при фізичному навантаженні.

Анамнез: ВДТБ – 2009 (в МПВ) р, I ряд - вилікування. Рецидив ТБ – 2015 р – лікувався 6 міс., EZMfxPtCs – лікування перервав.

Об'єктивно:



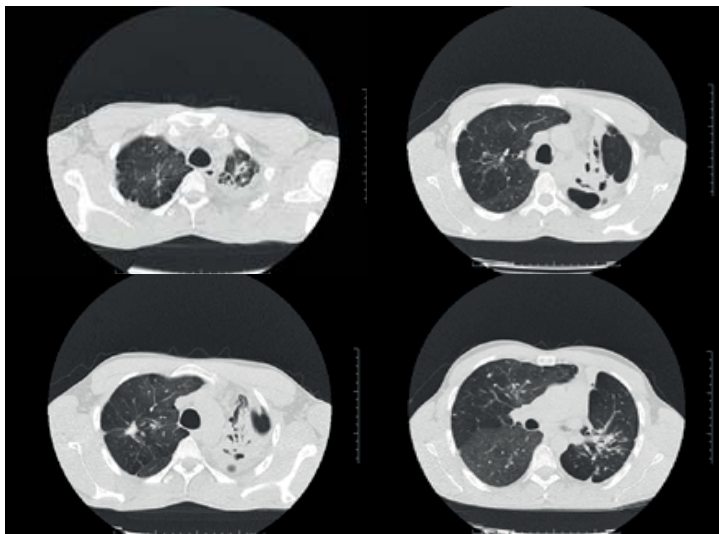
МСКТ: ознаки фіброзно-кавернозного туберкульозу лівої легені з засівом в обидві легені. Внутрішньогрудна лімфаденопатія.

Аналіз мокроти МГ+ Риф+ ТМЧ резист HFREZQ.

Лікування: BPaL.

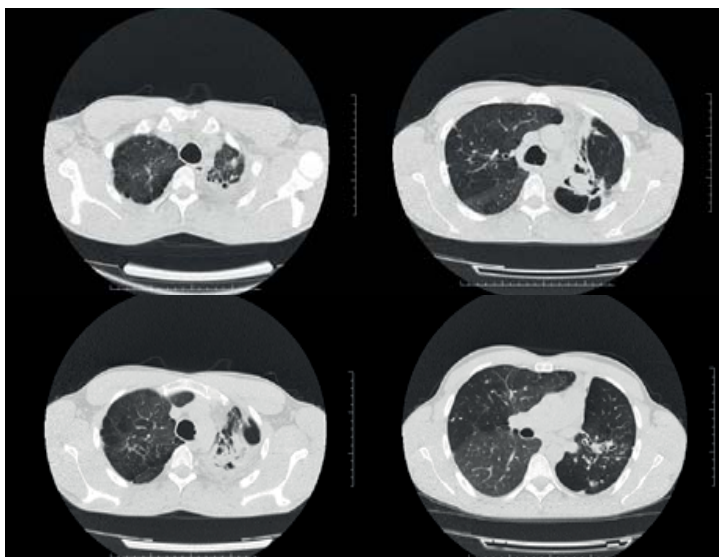
Переносимість лікування: 4 міс ПР – периферична нейропатія нижніх кінцівок (II Грейд).

Тактика: дозу Lzd зменшити до 0,3 щод, призначено симптоматичну терапію: Діаліпон турбо 1,2%- 50 мл в/в крап. щод, вітаксон 2 мл в/м щод, консультація невропатолога.

Результат лікування (180 доз ВРaLM/ВРaL)

МСКТ: зменшення розмірів Сv та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, розсмоктування окремих більш «м'яких» вогнищ, інші вогнища продовжують ущільнюватися.

Припинення бактеріовиділення методом культури - через 1 місяць.

Результат через 12 місяців після завершення лікування

МСКТ: ознаки фіброзно-кавернозного туберкульозу лівої легені з засівом в обидві легені. В порівнянні з КТ – обстеженням від завершення лікування позитивна динаміка процесу: значне зменшення розмірів Сv та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, розсмоктування окремих більш «м'яких» вогнищ, інші вогнища продовжують поступово ущільнюватися.

Питання для самоперевірки:

1. Чи правильно було призначена тактика лікування на початку та протягом лікування?
2. Чи можна вважати пацієнта вилікованим? Здоровим?
3. Чи потрібно було продовжити ВРaL до 9 місяців?
4. Чи потрібно приєднати хірургічне лікування?
5. Тактика подальшого спостереження?

3.3.4. Встановлення результатів лікування за режимами BPaLM/BPaL ⁶⁰:

Вилікуваний – особа з бактеріологічно підтвердженим ЛС-ТБ на початку лікування, лікування якої завершено відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, з доказами бактеріологічної відповіді і без доказів неефективного лікування; бактеріологічна відповідь передбачає бактеріологічну конверсію без реверсії.

Бактеріологічна конверсія – ситуація в особи з бактеріологічно підтвердженим випадком ТБ, коли щонайменше 2 послідовних культури, взяті в різні дні з інтервалом не менше 7 днів, є негативними.

Лікування завершено – результат лікування в особи, лікування якої завершено відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, але результат лікування якої не відповідає ні визначенню «вилікуваний», ні визначенню «неефективне лікування».

Помер – особа померла до початку лікування ТБ або під час нього.

Неефективне (невдале) лікування – це результат лікування, при якому режим лікування необхідно було відмінити або змінити на новий режим або нову стратегію лікування.

Причинами відміни лікування або зміни режиму лікування можуть бути:

- **розвиток небажаних явищ/побічних реакцій на лікарські засоби:**
 - якщо через сильну токсичність прийом Bdq або Pa необхідно припинити назавжди, або якщо перерва в лікуванні становить більше 14 послідовних та 30-ти непослідовних доз BPaL;
 - якщо в схемі BPaLM/BPaL необхідно остаточно скасувати прийом лише Lzd а загальна тривалість лікування, що залишилася, становить більше 8 тижнів;
- **відсутність бактеріологічної або клінічної відповіді на лікування** – продовження бактеріовиділення за посівом (відсутність конверсії або реверсія) від 4 місяця до кінця лікування (через 6 місяців для BPaLM і через 9 місяців для BPaL);
- **розвиток додаткової резистентності** – якщо резистентність до компонентів BPaLM/BPaL (окрім Mfx) набула під час лікування (тобто базовий ТМЧ МБТ від початку лікування зі збереженою чутливістю до АМБП, а контрольне обстеження ТМЧ МБТ в процесі лікування демонструє стійкість).

Втрата для подальшого спостереження – це результат лікування особи, яка не розпочала лікування або лікування якої було перервано на 2 чи більше місяці поспіль.

Результат не оцінений – це результат лікування особи, який не був встановлений (результати лікування особи невідомі).

Успішне (ефективне) лікування ТБ – це сума випадків ТБ з результатом «вилікуваний» та «лікування завершено».

Практичне використання стандарту:

- для адекватного встановлення результатів лікування, потрібно чітко виконувати моніторингові обстеження культур (щомісячно) для кожного пацієнта

⁶⁰ Про затвердження форм первинної облікової документації і форм звітності з туберкульозу та інструкцій щодо їх заповнення та Інструкції щодо класифікації випадків туберкульозу, результатів його лікування. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1226 від 15.07.2024

<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1129-24#n18>

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.3.4.

Клінічний кейс № 3.3.4.1.

- Чоловік М., 31 рік
- Вага 68 кг, зріст 174 см

Скарги: на кашель, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр.

Анамнез: вважає себе хворим 1 місяць, коли почала з'являтися пітливість уночі, згодом приєднався кашель та підвищення температури тіла. Застосування ПТП в анамнезі не було, тубконтакт заперечує.

Об'єктивно:



МСКТ: білатерально по всій поверхні обох легень – дрібно вогнищева дисемінація зливного характеру різної щільності, з ділянками інфільтрації з розпадом.

Дані перед початком лікування:

- ІМТ: 22,5, незначні ознаки інтоксикації;
- гТМЧ (GX XDR): рез до HR;
- поширеність: відсутній ТБ ЦНС, кістково-суглобовий ТБ та міліарний ТБ;
- аналіз крові загальний: L – $11,2 \times 10^9/\text{л}$; Hb – 95 г/л; ШОЕ – 23 мм/год;
- аналіз крові біохімічний: Креатинин 122 мкмоль/л; АЛТ 33 Од; АСТ 34 Од;
- ЕКГ QT: 368 мс;
- ознаки периферичної нейропатії: оніміння пальців ніг;

Дані у процесі лікування:

- К від початку: 2+;
- фТМЧ: Рез до HRLfx чутл BdqLzdCfzDlm;
- переносимість на 3-й міс від початку лікування (12 тиж): Hb – 78 г/л; L – $9,2 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ – 8 мм/год; Креатинин – 148 мкмоль/л; АЛТ – 256 Од; АСТ – 201 Од; QT – 424 мс. Встановлено НЯ 3 ґрейду, відмінено ВРaL на 14 діб, після чого лікування поновлено в повному обсязі.

Лікування:

- після гТМЧ розпочато ВРaLM, після фТМЧ відмінено Mfx, продовжує ВРaL.

Результат лікування (180 доз ВРaLM)



МСКТ: часткове розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін, порожнини розпаду залишаються.

Дані культурального дослідження на 6-й місяць від початку лікування:

- 1,2 та 3 міс лікування – К(+);
- 4-й міс – проріст;
- 5-й міс лікування – К(-);
- 6-й міс – відсутня мокрота (K0);
- Переносимість – задовільна.

Тактика: продовження ВРaL до 9-ти місяців.

Питання для самоперевірки:

1. Оцінити тактику на 3-му, 4-му та на 6-му міс лікування.
2. Чи потрібно продовжувати лікування до 9-ти міс (рішення приймається на 6-му після отримання всіх результатів культур)
3. Чи потрібно приєднувати хірургічне лікування? На якому етапі?

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.3.4.

Клінічний кейс № 3.3.4.2.

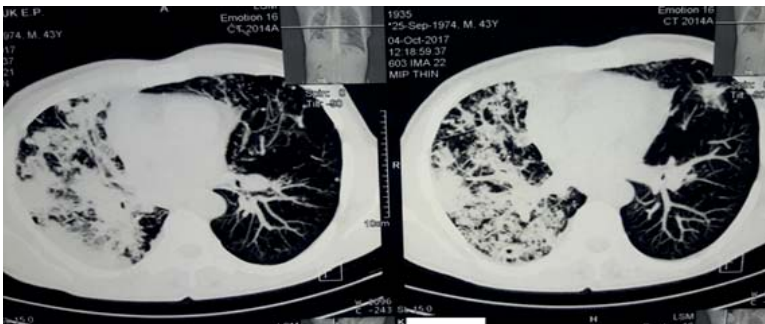
- Чоловік Н., 37 років
- Вага 52 кг, зріст 178 см

Скарги: виражена слабкість, субфебрильна температура, зниження ваги на 5 кг за останні 3 міс.

Анамнез: раніше лікований від ТБ: новий випадок (МБТ-МГ-М-К-) встановлено 3 роки тому, лікувався за схемою ЧТБ 9 місяців - результат «вилікування».

Через 1 рік після вилікування встановлено повторний випадок ТБ (МБТ-МГ+Риф+М-К-), лікувався за схемою МЛС-ТБ (9BdqLfxLzdCsCfx) - результат «лікування завершено». Ще через 1 рік знову виникли скарги на слабкість та кашель, які тривали кілька місяців. Після маніфестації скарг звернувся до фтизіатра.

Об'єктивно:



МСКТ: двобічний дисемінований процес, множинні порожнинні розпади.

Дані перед початком лікування:

- ІМТ: 16,4, виражені явища інтоксикації;
- GeneXpert з мокроти: МБТ+ МГ+ Риф+;
- гТМЧ (GX XDR) з мокроти: рез до HR Q;
- поширеність: відсутній ТБ ЦНС, кістково-суглобовий ТБ та міліарний ТБ;
- аналіз крові загальний: L – 13,6 x 10⁹/л; Нб – 115 г/л; ШОЕ – 8 мм/год;
- аналіз крові біохімічний: креатинин 112 мкмоль/л; АЛТ 12 Од; АСТ 38 Од;
- ЕКГ QT: 400 мс;
- ознаки периферичної нейропатії: відсутні.

Дані у процесі лікування:

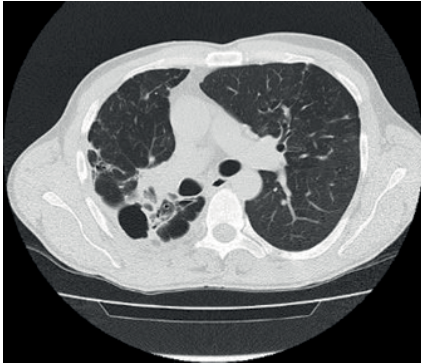
- К+, фТМЧ з мокроти: I (HRZE) II (LfxMfx);
- переносимість: дані від 4-го міс лікування: Нб – 101 г/л; L – 9,2 x 10⁹/л; ШОЕ – 8 мм/год; Креатинин – 110 мкмоль/л; АЛТ – 156 Од; АСТ – 197 Од; QT – 426 мс. Ознаки периферичної нейропатії (оніміння та біль у ногах до рівня стоп).

Тактика: зменшення дози лінезоліду до 0,3 г.

Лікування:

- після гТМЧ розпочато ВРaL.

Результат лікування (180 доз ВРaLM):



МСКТ: значне розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін, порожнин розпаду зменшились в розмірах.

К(-) результат культури негативний щомісячно після 2-го місяця.

Питання для самоперевірки:

1. Оцінити тактику на 4-му міс лікування щодо корекції дози лінезоліду.
2. Визначити результат лікування (пояснити).
3. Чи можна вважати пацієнта вилікованим? Здоровим?
4. Чи потрібно приєднання оперативного лікування?

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 3.3.4.

Клінічний кейс № 3.3.4.3.

- Жінка Р., 37 років
- Вага 58 кг, зріст 171 см

Скарги: підвищення температури тіла до 38 °С, схуднення, сильний кашель з мокротою.

Анамнез: раніше лікована: 8 років тому лікування за схемою ЧТБ - результат «вилікування». Повторний випадок МЛС- ТБ - через 2 роки після одужання, лікована за схемою 20ZELfxCmCsPtPas, результат «вилікування». Переносимість лікування - періодично виникає нудота та блювота, зниження слуху через 4 місяці від початку лікування.

Об'єктивно:



МСКТ: інфільтрат з розпадом справа.

Дані перед початком лікування:

- ІМТ: 16,4, помірні явища інтоксикації;
- гТМЧ (GX XDR) з мокроти: Рез HR;
- поширеність: відсутній ТБ ЦНС, кістково-суглобовий ТБ та міліарний ТБ;
- аналіз крові загальний: Нб – 116 г/л; L – 13,2 x 10⁹/л; ШОЕ – 18 мм/год; креатинин – 110 мкмоль/л; АЛТ – 56 Од; АСТ – 64 Од; QT – 480 мс;
- ознаки периферичної нейропатії: відсутні.

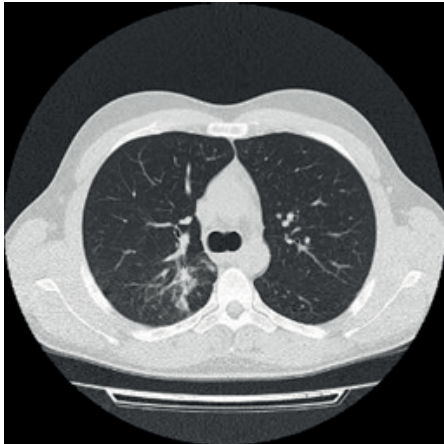
Дані у процесі лікування:

- К+, фТМЧ з мокроти: Рез I (HRZE) II (Lfx).

Лікування:

- після гТМЧ розпочато ВРaL;
- переносимість: задовільна.

Результат лікування (180 доз ВРaLM):



МСКТ: часткове розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін, порожнина розпаду загоїлась.

Дані обстеження на момент завершення лікування:

- 1, 2, 3 та 4 міс. лікування – К(+);
- фТМЧ наростання резистентності не було. Тактика – продовжено ВРaL до 9-ти міс.;
- 5 міс. лікування – К(+);
- 6 міс. лікування – К (-);
- 7-8 міс. лікування – К0;
- 9 міс. лікування – у роботі.

Питання для самоперевірки:

1. Чи правильна тактика щодо продовження ВРaL до 9-ти місяців?
2. Визначити результат на 9-му міс лікування, враховуючи отримання позитивних культур за 4 та 5-й міс лікування.
3. Що потрібно зробити, враховуючи тривале продовження бактеріовиділення?

РОЗДІЛ 4

Анонси міжнародних та вітчизняних тенденцій щодо результатів використання інших короткострокових режимів

4.1. Алгоритм призначення різних короткострокових режимів, рекомендований ВООЗ *	70
4.2. Алгоритм призначення різних короткострокових режимів ННЦ ФПА НАМНУ за результатами НДР А.22.02 *	72

* рекомендації носять ознайомчий характер та на даний час не входять у діючий Стандарт медичної допомоги "Туберкульоз"

Усі люди з на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, у тому числі з додатковою резистентністю до фторхінолонів, повинні отримати користь від ефективних коротших або більш тривалих повністю пероральних схем лікування, що впроваджуються відповідно до програмних умов. У керівництво щодо лікування ЛС-ТБ, оновлене у 2022 році, додається та віддається перевага новій 6-місячній схемі – ВРaLM як бажаному методу лікування для пацієнтів, які відповідають критеріям участі.

З 2025 року буде рекомендована нова схема BdqDlmLzdLfxCfz, котра може розширити застосування 6-місячних схем для додаткових груп пацієнтів, таких як діти, підлітки та вагітні, які не могли отримати користь від наразі рекомендованої схеми ВРaLM (через відсутність даних про безпеку та дозування претоманіду).

Тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів настійно заохочується, але ТМЧ не повинен відкладати початок лікування за схемами, що також ефективні для людей з пре-ШЛС-ТБ.

4.1. Алгоритм призначення різних короткострокових режимів, рекомендований ВООЗ *

Для лікування пацієнтів на Риф-ТБ/ЛС-ТБ з 2025 року рекомендовані для використання наступні види АМБТ (всі перелічені схеми КРЛ є кращими, ніж ІРЛ - більш тривалі (> 18 місяців) схеми для дорослих та дітей):

- **6-місячна схема ВРaLM на основі бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину:**
 - показання: можна застосовувати програмно замість 9-місячної або більш тривалої (> 18 місяців) схеми для людей (у віці ≥ 14 років) на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які раніше не отримували бедаквілін, претоманід та лінезолід (> 1-місячного прийому);
 - особливості використання схеми:
 - можна починати без затримки під час діагностики Риф-ТБ або у разі невідомої або підтвердженої чутливості до фторхінолонів продовжувати з моксифлоксацином;
 - при ТБ, резистентному до фторхінолонів - продовжують схему без моксифлоксацину;
- **6-місячна схема BdqDlmLzdLfxCfz на основі бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду (600 мг), левофлоксацину та клофазиміну:**
 - показання: можна застосовувати програмно замість 9-місячної або більш тривалої (> 18 місяців) схеми для всіх людей з МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які раніше не отримували бедаквілін, деламанід та лінезолід (> 1-місячного прийому) **в тому числі для дітей, підлітків, вагітних та жінок, які годують груддю;**
 - особливості використання схеми:
 - можна починати без затримки під час діагностики Риф-ТБ або у разі невідомої резистентності до фторхінолонів (та продовжувати як з левофлоксацином, так і з клофазиміном, якщо результати ТМЧ до фторхінолонів не були отримані) - BdqDlmLzdLfxCfz;
 - при ТБ, чутливому до фторхінолонів продовжують схему без клофазиміну BdqDlmLzdLfx;
 - при ТБ, резистентному до фторхінолонів - продовжують схему без левофлоксацину - BdqDlmLzdCfz;
- **9-місячні повністю пероральні схеми (BdqLzdMfxZ, BdqLzdLfxCfzZ та BdqDlmLzdLfxZ):**
 - показання: для пацієнтів які раніше не отримували бедаквілін, деламанід та лінезолід (> 1-місячного прийому), у яких була виключена резистентність до фторхінолонів (доступ до швидкого ТМЧ для виключення резистентності до фторхінолонів необхідно отримати перед тим, як розпочати одну з цих схем);
 - особливості використання схеми:
 - пропонується надавати перевагу схемі BdqLzdMfxZ замість схеми BdqLzdLfxCfzZ, а схемі BdqLzdLfxCfzZ – замість схеми BdqDlmLzdLfxZ;
- **9-місячні повністю пероральні схеми на основі бедаквіліну:**
 - показання: для пацієнтів які попередньо не отримували терапію другої лінії (включаючи

* рекомендації носять ознайомчий характер та на даний час не входять у діючий Стандарт медичної допомоги "Туберкульоз"

бедаквілін), без резистентності до фторхінолонів (доступ до швидкого ТМЧ для виключення резистентності до фторхінолонів необхідно отримати перед тим, як розпочати одну з цих схем) та без поширеного легеневого ТБ або важких форм позалегенового ТБ;

- у цих схемах лінезолід (600 мг) можна застосовувати протягом 2 місяців як альтернативу етіонамиду протягом 4 місяців;

- індивідуальні більш тривалі (≥ 18 місяців) схеми АМБТ**, розроблені за допомогою груп пріоритетності лікарських засобів:

- показання: пацієнти з тяжкими формами ЛС-ТБ (наприклад ШЛС-ТБ) або ті, хто не відповідають показанням для коротких режимів або не мали ефекту на коротших схемах лікування.

Пріоритетність призначення того чи іншого режиму за рекомендаціями ВООЗ представлена на Рис. 1.

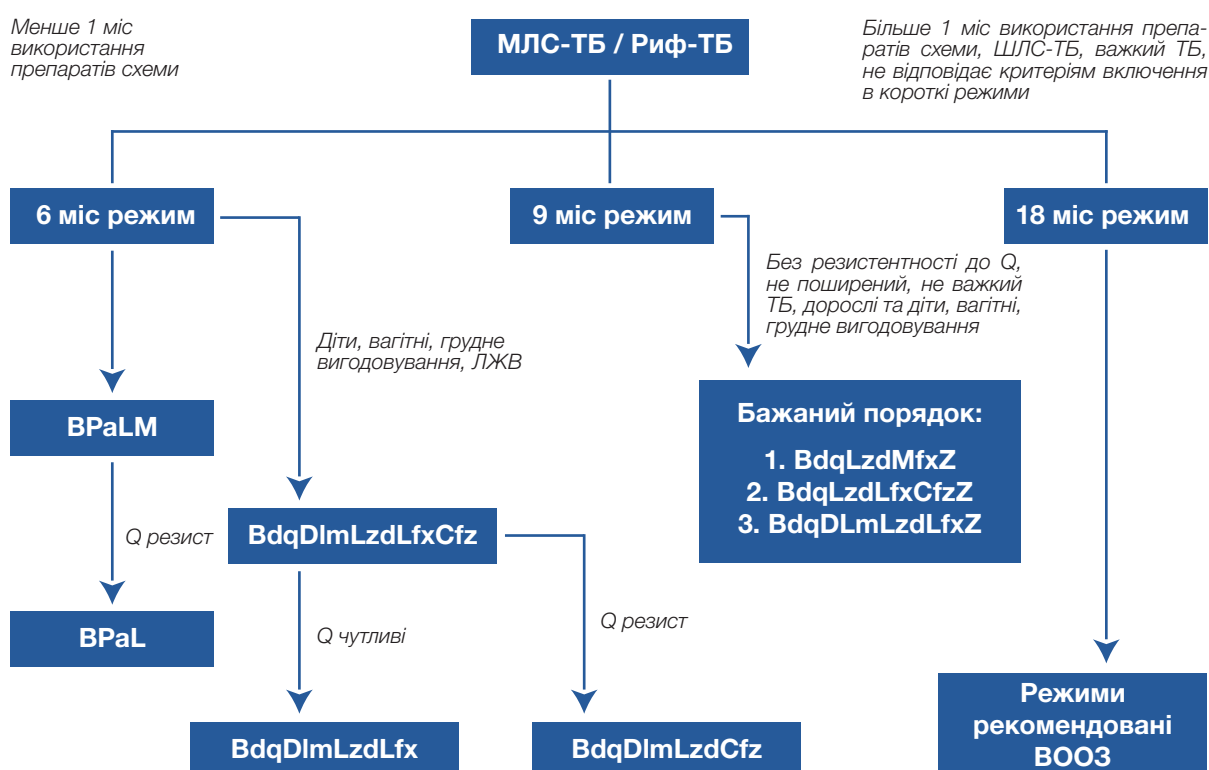


Рис. 1 - Пріоритетність призначення різних режимів за рекомендаціями ВООЗ для людей з ЛС-ТБ/Риф-ТБ.

4.2. Алгоритм призначення різних короткострокових режимів ННЦ ФПА НАМНУ за результатами НДР А.22.02 *

На базі ННЦ ФПА НАМНУ протягом 2022-2024 років проводилось наукове дослідження щодо вивчення між різними скороченими 6-місячними режимами лікування: показань/протипоказань; порівняльної ефективності та безпечності; вартості-ефективності; алгоритмів щодо послідовності їх вибору.

Критерії включення:

- підписання інформованої згоди на лікування;
- наявність результату МГ+ Риф+;
- обов'язково для раніше лікованих пацієнтів (та бажано для нових випадків) – наявність не більше ніж 3-х місячної давнини результатів гТМЧ або фТМЧ (з визначенням чутливості МБТ до АМБТ, які включені в короткий режим).

Критерії виключення:

- відмова від лікування;
- визначення за даними фТМЧ резистентності МБТ до бедаквіліну, деламаніду, претоманіду, лінезоліду;
- поширений або генералізований туберкульоз (туберкульоз кісток та суглобів, ЦНС, дисемінований (міліарний));
- виникнення побічних реакцій (ПР) 3-4 ступеня вираженості на бактерицидні препарати режиму (бедаквілін, деламанід, претоманід), що потребували їх відміни;
- НЯ, що не піддаються корекції перед початком лікування (відносні/тимчасові критерії)
 - АСТ або АЛТ перевищує норму в 5 разів;
 - інтервал QTcF > 500 мсек;
 - важка ниркова недостатність (підрахований кліренс креатиніну (CrCl) менше ніж 30 мл/хв відповідно до формули Кокрофта-Голта);
 - ІМТ менше 17;
 - для коротких схем з лінезолідом:
 - важка анемія або панцитопенія (3-4 ступеня вираженості) – для схем з лінезолідом;
 - периферична нейропатія 3-4 ступеня вираженості;
 - ретробульбарний неврит;
- прийом будь-яких ліків, які протипоказані для одночасного застосування з АМБП під час лікування МЛС-ТБ/пре-ШЛС-ТБ.

Алгоритм призначення мКРЛ А.22.02 (впроваджується з 2022 р.) – як альтернатива іншим коротким режимам (включаючи ВРaLM):

- при отриманні результату Риф ТБ призначається: **6BdqLzdMfx^{hd}CsDlm** – до отримання гТМЧ та/або фТМЧ;
- за результатами гТМЧ та/або фТМЧ проводиться наступна крекція лікування:
 - при чутливості до Q та інших АМБП схеми (або за відсутності гТМЧ та/або фТМЧ) , лікування продовжується без змін **6BdqLzdMfx^{hd}CsDlm** або можна відмінити циклосерин;
 - при резистентності до Q (та чутливості до інших АМБП) моксифлоксацин замінюється на Cfz або Mrp (відповідно до важкості клінічного стану): **6BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm** та додатково можна відмінити циклосерин;
 - при чутливості до фторхінолонів та резистентності до Lzd – лінезолід замінюється на Cfz або **Mrp BdqCfz(Mrp)Mfx^{hd}CsDlm** (відповідно до важкості клінічного стану);
 - при резистентності до Q та додатково ще хоча б до одного з основних АМБП режиму (Bdq, Lzd, Dlm) – **пацієнт виключається з мКРЛ** та переводиться на ІРЛ.

* рекомендації носять ознайомчий характер та на даний час не входять у діючий Стандарт медичної допомоги "Туберкульоз"

Алгоритм призначення та модифікації режиму мКРЛ А.22.02 представлений на Рис. 2.

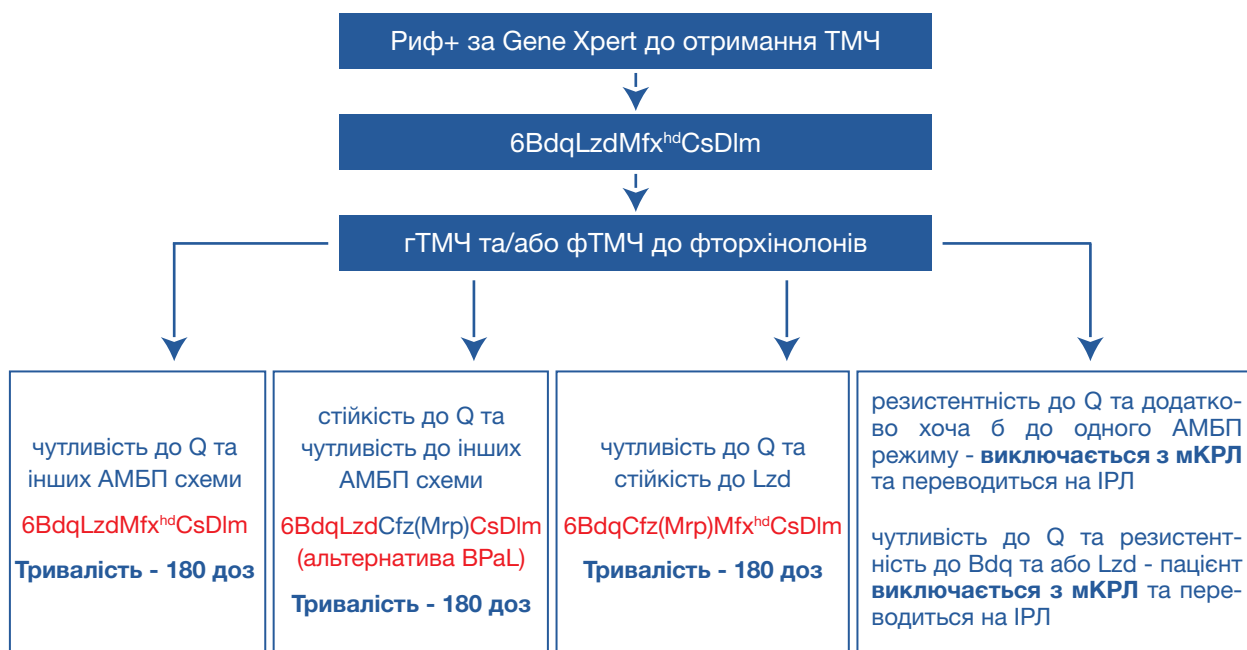


Рис. 2 – Алгоритм призначення та модифікації режиму мКРЛ А.22.02

Безпечність та лікування побічних реакцій або супутніх захворювань при всіх видах коротких режимів:

- всім пацієнтам, яким діагностували супутні захворювання, пропонувати лікування цих станів відповідно до політики та практики, які застосовуються в Україні;
- всім особам, яким діагностовано ВІЛ, пропонувати антиретровірусну терапію, яка розпочиналась протягом 2 тижнів після початку лікування Риф/МЛС-ТБ;
- у разі виникнення НЯ на лінезолід:
 - при чутливості до фторхінолонів – провести його заміну на клофазимін;
 - при резистентності (або невідомий інформації резистентності) до фторхінолонів – зменшення дози лінезоліду дозволяється після 9-ти тижнів послідовного прийому режиму від його початку, відміна лінезоліду – протягом останніх 8-ми тижнів лікування;
- у разі виникнення СНЯ, послідовна відміна короткого режиму проводиться не більше ніж на 14 діб, сумарно не більше 28 діб ОК АМБТ.

Визначення невдачі лікування:

пацієнт, схему лікування якого необхідно було припинити або назавжди змінити на нову стратегію лікування через:

- відсутність клінічної та/або бактеріологічної відповіді після 4-го місяця лікування;
- або наявності ознак додаткової набутої резистентності до Q, Bdq, Lzd, Pa;
- або небажаних лікарських реакцій.

Тактика у разі виникнення перерваного лікування:

якщо, не дивлячись на впровадження заходів щодо формування прихильності (розшук та повторне залучення до лікування, психологічна підтримка), перерва лікування за вини пацієнта тривала більше, ніж 2 міс (8 повних тижнів перерви) та/або якщо сумарна кількість пропущених доз перевищувала 20,0%, його виключали із дослідження з результатом «перерва МБТ+» або «перерва МБТ-».

Ефективність різних скорочених режимів лікування:

Результат лікування	6BdqLzdMfx ^{hd} CsDlm n = 76		6BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm n = 46		6BPaLM n = 47		6BPaL0,6 n = 168	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Успішне лікування	64	84,2	42	91,3	47	100	154	91,7
Невдача лікування (відсутність конверсії або реверсія МБТ)	1	1,3	1	2,2	0	0	0	0
Вибув з під нагляду	4	5,3	0	0	0	0	8	4,8
Помер	5 (3 - не від ТБ)	6,6	3	6,5	0	0	1	0,6
СНЯ та відміна лікування	0	0	0	0	0	0	5	2,9

Вартість-ефективність різних короткострокових режимів лікування (з урахуванням частоти НЯ/СНЯ та вартості симптоматичного лікування)

Режими АМБТ	Вартість режиму АМБТ (тис грн)	Успішне лікування (%)	Вартість симптоматичної терапії (тис грн)	Коефіцієнт НЯ (100%)-(НЯ%)	Вартість / ефективність
6BdqLzdMfx ^{hd} CsDlm	104503	84,2	14163,78	68,4	1 448,20
6BPaLM	18113,8	100	14163,78	85,1	347,57
6BPaL	16996	91,7	14163,78	44,6	502,92
6BdqLzdCfzCsDlm	109603,3	91,3	14163,78	71,7	1 398,02

Серед 6-ти місячних режимів найменший показник вартості-ефективності має BPaLM, тому саме він має бути першим пріоритетом для призначення лікування людям з МЛС-ТБ. Серед 6-ти місячних режимів для пре-ШЛС-ТБ значно (у 3 рази) менший показник вартості-ефективності BPaL, не дивлячись на значно більшу частоту реєстрації НЯ та витрат на їх лікування.

Тому, враховуючи показник вартості-ефективності, базовими режимами (та пріоритетними для їх призначення) є BPaLM/BPaL. Інші короткострокові режими потрібно призначати у разі відсутності/непереносимості BPaLM/BPaL, а також у разі протипоказань до його призначення (діти менше 14 років, вагітні та при грудному вигодовуванні).

Практичне використання результатів досліджень НДР А.22.02 *

Пріоритетність призначення різних 6-місячних режимів:

1. **Базовим режимом для лікування пацієнтів на Риф-ТБ/МЛС-ТБ/пре-ШЛС-ТБ є режим ВРaLM** (враховуючи однакову його ефективність та переносимість з іншими мКРЛ, але кращий показник вартості-ефективності (враховуючи значно нижчі ціни на добову дозу претоманіду порівняно з деламанідом). Додатково: у разі однакових цін на добову дозу претоманіду та деламаніду, короткі режими на основі деламаніду можуть набути більшої значущості.
2. **мКРЛ А.22.02 потрібно використовувати (замість ВРaLM) у разі:**
 - a. відсутності або непереносимості ВРaLM;
 - b. для МЛС-ТБ випадків (чутливість до фторхінолонів) – при непереносимості або резистентності до лінезоліду;
 - c. дітям менше 14 років, вагітним жінкам та при грудному вигодовуванні (у разі неможливості призначення сКРЛ або мКРЛ).

* рекомендації носять ознайомчий характер та на даний час не входять у діючий Стандарт медичної допомоги "Туберкульоз"

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 4.2.

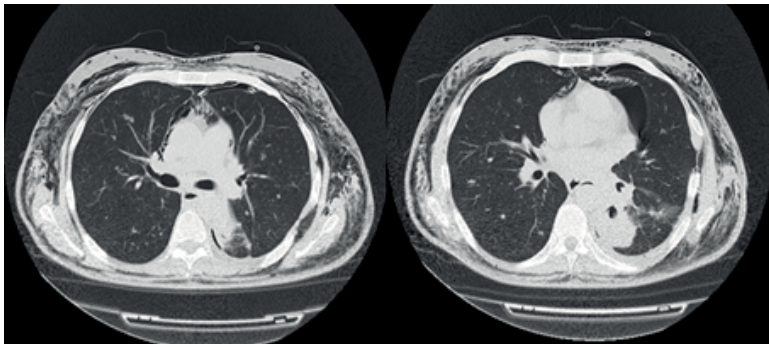
Клінічний кейс № 4.2.1.

- Чоловік Ц., 53 роки
- Вага 61 кг, зріст 185 см

Скарги: на t тіла до 39°C , загальну слабкість, кашель з невеликою кількістю слизового мокротиння, задишку при фізичному навантаженні.

Анамнез: раніше не лікований з приводу туберкульозу, захворів гостро до лікаря звернувся з приводу ГРВІ, після проведення Ro-ОГП, виявлено зміни та отримував лікування з приводу пневмонії, стан дещо покращився. Через 5-8 днів після завершення лікування знову з'явилась температура. Виконано КТ ОГП, обстежився у онколога, виконано біопсію легень та гістологічно встановлено діагноз туберкульозу.

Об'єктивно:



МСКТ: ознаки лівобічного пневмогідротораксу; дисемінованого туберкульозу легень в фазі інфільтрації, розпаду. Внутрішньогрудна лімфаденопатія.

Дані перед початком лікування:

- ІМТ: 17,8, помірні симптоми інтоксикації;
- аналіз мокроти: МБТ+ МГ+ Риф+;
- результат гТМЧ – резистентність до HR;
- вперше діагностована ВІЛ-інфекція: ВН 142 тис РНК копій; СД4 – 109 клітин;
- поширеність: відсутній ТБ ЦНС, кістково-суглобовий ТБ та міліарний ТБ;
- аналіз крові загальний: Нб – 118 г/л; L – $14,2 \times 10^9$ /л; ШОЕ – 18 мм/год; Креатинин - 110 мкмоль/л; АЛТ – 46 Од; АСТ – 54 Од; QT – 480 мс;
- ознаки периферичної нейропатії: відсутні.

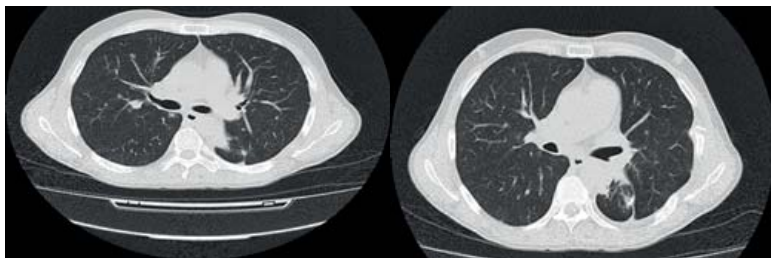
Дані у процесі лікування:

- з мокроти К+, фТМЧ – Рез HRZE.

Лікування: пацієнт відповідає критеріям включення та розпочав лікування за режимом НДР A.22.02 6BdqMfxLzdCsDlm. Через 2 тижні від початку протитуберкульозного лікування розпочата АРТ терапія DTG TDF FTC.

Переносимість задовільна.

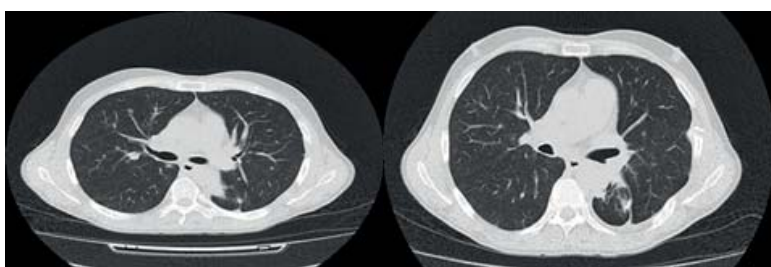
Результат лікування за режимом 6BdqMfxLzdCsDlm (180 доз): «вилікування»



МСКТ: зменшення кількості вогнищево-інфільтративних змін та закриття деструкції, зменшення розмірів внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

Припинення бактеріовиділення через 1 місяць лікування.

Результат через 12 місяців після завершення лікування:



МСКТ зменшення кількості вогнищ, зменшення розмірів внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

КЛІНІЧНІ КЕЙСИ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ДО МОДУЛЯ 4.2.

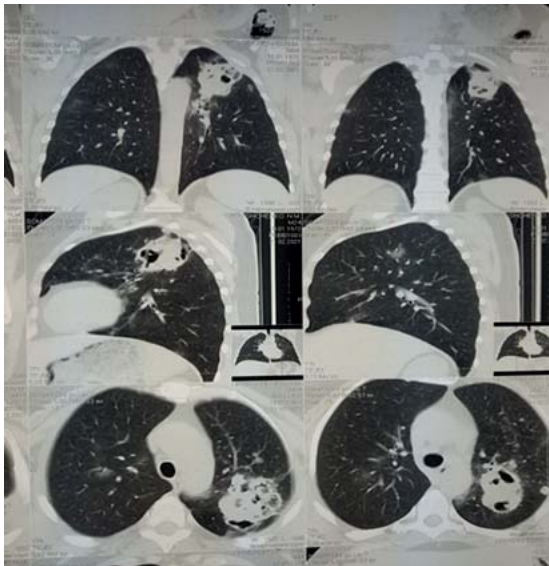
Клінічний кейс № 4.2.2.

- Жінка І., 48 років
- Вага 51 кг, зріст 165 см

Скарги: на кашель з виділенням невеликої кількості в'язкого мокротиння гнійного характеру, схуднення на 5 кг за 6 місяців.

Анамнез: слабкість та схуднення протягом року, за медичною допомогою не зверталась. після прогресування симптомів при обстеженні у сімейного лікаря виявлено: На оглядовій рентгенограмі - ознаки лівобічної пневмонії. Лікування: АБ широкого спектру (цефалоспорины та макроліди) та симптоматична терапія. На тлі лікування температура нормалізувалась, зменшилась кількість мокротиння. На контрольному рентгенологічному обстеженні - залишаються ознаки верхньо- і нижньодольової пневмонії. Направлена до фтизіатра.

Об'єктивно:



МСКТ: ознаки інфільтративного туберкульозу верхньої долі лівої легені в фазі множинних розпадів та відсіву з обох сторін.

Дані перед початком лікування:

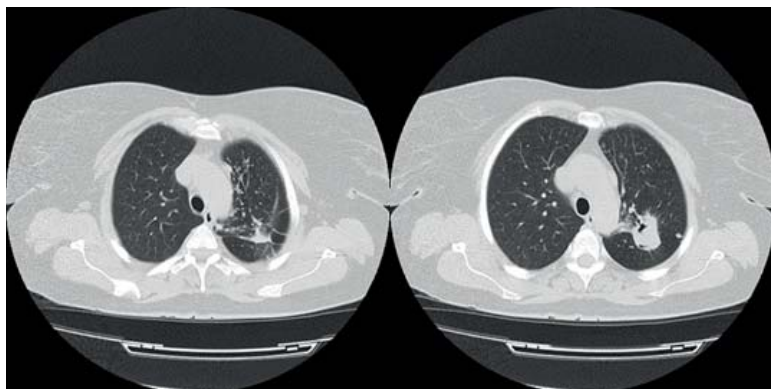
- ІМТ: 18,7, помірні симптоми інтоксикації;
- аналіз мокроти: МГ+Риф+;
- результат гТМЧ: Рез HRLzd;
- поширеність: відсутній ТБ ЦНС, кістково-суглобовий ТБ та міліарний ТБ;
- аналіз крові загальний: Нб – 128 г/л; L – 12,2 x 10⁹/л; ШОЕ – 11 мм/год; Креатинін – 110 мкмоль/л; АЛТ – 36 Од; АСТ – 44 Од; QT – 440 мс;
- ознаки периферичної нейропатії: відсутні;
- супутня патологія Вперше виявлено Цукровий діабет (глюкоза до 26 ммоль/л);
- ФБС – Інфільтративно-горбикова форма туберкульозу бронхів лівої легені.

Дані у процесі лікування:

- ТМЧ резист HREQ.

Лікування:

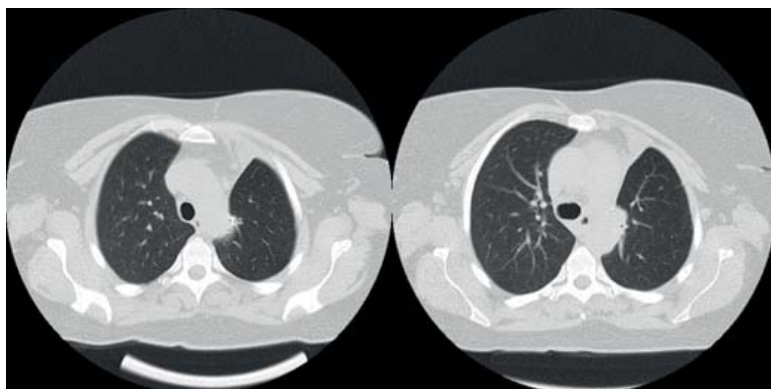
- Пацієнт відповідає критеріям включення та розпочав лікування за режимом НДР А.22.02 66BdqLzdCfzCsDlm;
- Переносимість: задовільна.

Результат лікування за режимом 6BdqLzdCfzCsDlm (150 доз):

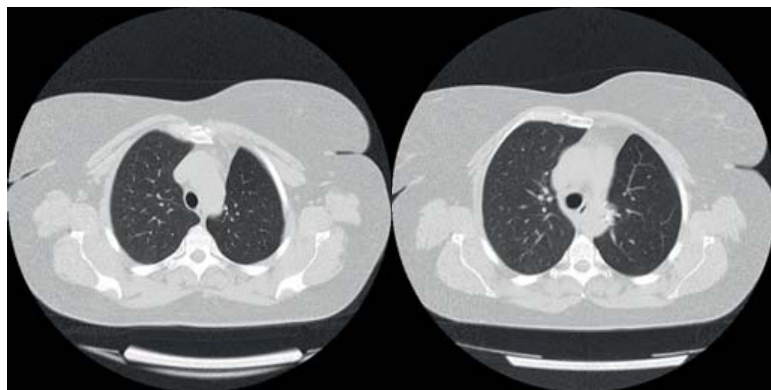
МСКТ через 5 місяців лікування: зменшення розмірів інфільтрату ліворуч та його організація, розсмоктування інфільтратів білатерально, чітка візуалізація вогнищ зліва.

Додатково: культури негативні щомісячно з 1-го міс лікування.

Консультація торакального хірурга: рекомендовано оперативне втручання. Тактика: проведена Верхня лобектомія зліва на 5-му місяці лікування за НДР А.22.02. Операційний період – без ускладнень.

Результат лікування за режимом 6BdqLzdCfzCsDlm (180 доз):

МСКТ: ознаки стану після оперативного втручання ліворуч; вогнищево-інфільтративні зміни не виявляються.

Результат через 12 місяців після завершення лікування:

МСКТ: ознаки стану після оперативного втручання ліворуч; вогнищево-інфільтративні зміни не виявляються. В порівнянні з КТ - обстеженням після завершення лікування рентген-картина стабільна.

100

1. Всі 6-місячні короткострокові режими потрібно призначати пацієнтам, які мають встановлений діагноз Риф-ТБ та які мають свіжі (максимум 3-міс давнини) результати ТМЧ (але відсутність ТМЧ не повинно бути причиною затримки призначення лікування). Пацієнтам з ризиком ЛС-ТБ короткострокові режим не призначаються.
2. Лікування залюбими 6-місячними короткостроковими режимами повинно проходити на фоні обов'язкового щомісячного мікробіологічного моніторингу за культурою (для правильної оцінки результатів лікування) та клініко-лабораторного моніторингу (для своєчасної реєстрації НЯ/СНЯ та їх лікування).
3. Відміна 6-місячного режиму за причин НЯ повинна проводитись не більш ніж на 14 днів поспіль та не більш ніж на 28 діб сумарно; повну відміну окремих препаратів (крім бедаквіліну, претоманіду та деламаніду) або зниження їх дози можна рекомендувати тільки у фіксовані терміни, але не раніше ніж через 8 тижнів від початку лікування.
4. Всі 6-місячні короткострокові режими лікування як на основі претоманіду (BPaL та BPaLM) так і на основі деламаніду (6BdqLzdMfx^{hd}CsDlm та 6BdqLzdCfzCsDlm) є високо ефективними (більше 90% успішного лікування), з гарним профілем безпечності (НЯ були відсутніми у 50-90% пацієнтів).
5. 6-місячні режими на основі претоманіду (BPaL та BPaLM) порівняно з подібними 6-місячними режимами на основі деламаніду (6BdqLzdMfxhdCsDlm та 6BdqLzdCfzCsDlm) виявилися пріоритетними (показник вартості/ефективності був нижчим в 2 рази), за рахунок значно меншої вартості режимів BPaL та BPaLM (близько 50 тис грн) порівняно з режимами 6BdqLzdMfx^{hd}CsDlm та 6BdqLzdCfzCsDlm (близько 140 тис грн), на фоні однаково високої ефективності лікування.
6. 6-місячні короткострокові режими на основі деламаніду потрібно призначати у разі відсутності/непереносимості BPaL та BPaLM, а також у разі протипоказань до їх призначення: діти менше 14 років, вагітні та при грудному вигодовуванні а також у разі резистентності/непереносимості лінезоліду (виключно для МЛС-ТБ випадків).
7. У разі однакових цін на добову дозу претоманіду та деламаніду, короткі режими на основі деламаніду можуть набувати більшої значущості.

This image shows a full page of white paper with horizontal dotted lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, providing a guide for handwriting practice. There are no margins, text, or other markings on the page.



