ВООЗ керівництво з туберкульозу

Модуль 4: лікування та догляд

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ)

ВООЗ керівництво з туберкульозу

Модуль 4: лікування та догляд

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ)

Зведений оперативний посібник ВООЗ з туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд

ISBN 978-92-4-010814-1 (електронна версія)
ISBN 978-92-4-010815-8 (друкована версія)

© Всесвітня організація охорони здоров'я, 2025

Деякі права захищені. Ця робота доступна за ліцензією Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).

Згідно з умовами цієї ліцензії, ви можете копіювати, розповсюджувати та адаптувати твір для некомерційних цілей за умови, що твір буде належним чином процитовано, як зазначено нижче. При будь-якому використанні цієї роботи не повинно бути жодних натяків на те, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукти або послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонено. Якщо ви адаптуєте цю роботу, ви повинні ліцензувати її на умовах тієї ж або еквівалентної ліцензії Creative Commons. Якщо ви створюєте переклад цієї роботи, ви маєте додати наступне застереження разом із запропонованим посиланням: «Цей переклад не був створений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне англійське видання є обов'язковим та автентичним виданням».

Будь-яке посередництво щодо суперечок, що виникають у зв'язку з ліцензією, має здійснюватися відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності (http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/).

Пропоноване цитування. Зведений оперативний посібник ВООЗ з туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2025. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Дані каталогізації документів перед їхньою публікацією (CIP). Дані CIP доступні на сайті https://iris.who.int/.

Продаж, права та ліцензування. Щоб придбати публікації ВООЗ, див. https://www.who.int/publications/book-orders. Інформація щодо подання запитів стосовно комерційного використання, а також стосовно прав і ліцензування міститься за посиланням: https://www.who.int/copyright.

Сторонні матеріали. Якщо ви хочете повторно використовувати матеріал з цієї праці, авторські права на який належать третій стороні, наприклад таблиці, рисунки або зображення, ви несете відповідальність за те, щоб визначити, чи потрібний дозвіл на таке повторне використання, і за отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій, що виникають унаслідок порушення прав на будь-який компонент роботи, що належить третім сторонам, повністю покладається на користувача.

Загальні заяви про відмову від відповідальності. Уживані в цій публікації терміни та подача матеріалу жодним чином не означають висловлення думки з боку ВООЗ щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста чи регіону або їх органів влади, а також щодо визначення їхніх меж чи кордонів. Штрихпунктирні лінії на картах позначають приблизні кордони, щодо яких, можливо, ще не досягнуто повної згоди.

Згадування конкретних компаній або певних продуктів виробників не означає, що ВООЗ підтримує або рекомендує їх на відміну від інших аналогічних, які не згадуються. За виключенням помилок або опущень назви запатентованих виробів вказуються з великої літери.

ВООЗ вжила всіх розумних заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Проте опублікований матеріал розповсюджується без будь-яких явних або певних гарантій. Відповідальність за тлумачення та використання матеріалу покладається на читача. У жодному разі ВООЗ не несе відповідальності за будь-які збитки, що виникають у результаті його використання.

Дизайн виконаний агенцією «Айніс Ком'юнікейшн» (Inis Communication).

Зміст

Слова подяки v

Скорочення та абревіатури viii

Визначення xi

Резюме xiv

Розділ 1. Лікування медикаментозно-чутливого туберкульозу 1

1. Вступ 3
2. Ключові аспекти лікування медикаментозно-чутливого ТБ 5
3. Лікування медикаментозно-чутливого ТБ з використанням 6-місячної схеми 11
4. Лікування медикаментозно-чутливого ТБ з використанням 4-місячної схеми 2HPMZ/2HPM 17
5. Лікування медикаментозно-чутливого ТБ з використанням 4-місячної схеми 2HRZ(E)/2HR 23
6. Лікування медикаментозно-чутливого ТБ у людей, які живуть з ВІЛ 29
7. Лікування позалегеневого туберкульозу 31
8. Лікування медикаментозно-чутливого ТБ в особливих ситуаціях 35
9. Моніторинг результатів лікування 41
10. Визначення результатів лікування 47

Посилання (Розділ 1) 51

Розділ 2. Лікування медикаментозно-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ) 59

1. Вступ 61
2. Рекомендації ВООЗ щодо лікування МС-ТБ 63
3. Ключові аспекти лікування МС-ТБ 67
4. Лікування МС-ТБ з використанням 6-місячних схем 75
5. Лікування медикаментозно-стійкого туберкульозу з використанням 9-місячних схем 101
6. Лікування медикаментозно-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем 125
7. Схема лікування чутливого до рифампіцину та стійкого до ізоніазиду ТБ 143
8. Додаткові засоби до лікування МС-ТБ та супутні захворювання 149
9. Програмне впровадження схем лікування МС-ТБ 157

Посилання (Розділ 2) 169

Розділ 3. Догляд і підтримка при туберкульозі 181
1. Вступ 183
2. Підхід, орієнтований на потреби людей 185
3. Втручання з догляду та підтримки для забезпечення прихильності до лікування ТБ 189
4. Медична освіта та консультування для людей з ТБ 201
5. Моделі надання послуг з лікування ТБ 221
6. Паліативна допомога 233
7. Посилання (Розділ 3) 243

Додаток 1. Інформаційні листки про протитуберкульозні препарати 251

Додаток 2. Моніторинг і ведення побічних реакцій при лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу 307

Додаток 3. Активний моніторинг та управління безпекою протитуберкульозних препаратів для лікування медикаментозно-стійкого туберкульозу 353

Додаток 4. Дозування лікарських засобів у схемах лікування ТБ для дорослих і дітей 371

Подяки

Узагальнення керівництва (2025)

Узагальнення операційного посібника було здійснено Медеєю Гегія, Фуадом Мірзаєвим та Лінь Нгуєн під загальним керівництвом Маттео Зіньйола та Терези Касаєвої.

Розділ 1. Лікування медикаментозно-чутливого ТБ

Підготовку та написання цього розділу про лікування медикаментозно-чутливого туберкульозу (МЧ-ТБ) координував Фуад Мірзаєв за підтримки Медеї Гегіа та Лінь Нгуєн, під керівництвом Маттео Зіньоля та загальним керівництвом Терези Касаєвої, директора Глобальної програми Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) із боротьби з туберкульозом (WHO/GTB). Вагомий внесок у фіналізацію розділу надали Джованні Баттіста Мільйорі (Колабораційний центр ВООЗ з питань туберкульозу та легеневих захворювань), Фундація ім. С. Маугері, Інститут догляду та досліджень, Традіте, Італія; та Лія Д'Амброзіо, Група громадського здоров'я, Лугано, Швейцарія. Також до підготовки посібника долучилися колеги з WHO/GTB: Аннемійке Брандс, Денніс Фальцон, Тіціана Мазіні, Сабіна Веркайль та Керрі Вайні. До складу зовнішньої рецензійної групи увійшли: Анна Крістіна Карвальо, Джеремая Чакая, Ліза Чен, Альберто Маттеллі, Маріо Равільоне та Саймон Тіберай.

WHO/GTB висловлює вдячність усім, хто долучився до цієї роботи, та щиро дякує всім експертам, які взяли участь у створенні цього операційного посібника. Розробка цього документа фінансувалася за рахунок грантів, наданих ВООЗ Агентством США з міжнародного розвитку (USAID).

Розділ 2. Лікування медикаментозно-стійкого туберкульозу

Оновлення 2025 року:

Оновлений у 2025 році розділ операційного посібника щодо лікування медикаментозно-стійкого туберкульозу (МС-ТБ) був розроблений Франческою Конраді, Медеєю Гегія, Лінь Нгуєн та Самуелем Шумахером під координацією Фуада Мірзаєва та загальним керівництвом Маттео Зіньйола і Терези Касаєвої.

До розробки розділу долучилися такі експерти:

- Дженніфер Г'юз — розділ 4.2 щодо використання 6-місячної схеми BDLLfxC та перегляд Додатку 2.
- Майкл Річ — розділ 5.2 щодо модифікованих 9-місячних схем.
- Манса Мбенга, Верико Мірцхулава, Мамел Квелапіо та Фрейзер Веарс (Фундація боротьби з туберкульозом KNCV) — оновлення розділу 4.1 про лікування МС-ТБ за схемою BPaLM, розділу 9.6 щодо підготовки до впровадження нових схем лікування, Додатку 1 (інформаційні листки про препарати) та Додатку 2 (ведення побічних реакцій).
- Олексій Коробіцин, Патрісія Голл-Ейдсон та Карл-Майкл (Чарлі) Натенсон — оновлення розділів, що стосуються діагностики та тестування на чутливість до препаратів.

- Олуфунмілайо Лесі та Марко Антоніо де Авіла Віторія — оновлення розділу 8.4 щодо гепатиту С (HCV) та лікування МС-ТБ
- Анабель Бедделі — оновлення розділів щодо лікування ТБ у пацієнтів з ВІЛ.
- Ясір Вахід, Абдул Гафур та Собія Фейсал — оновлення розділу щодо ведення побічних реакцій (ПР) відповідно до класифікації за ступенем тяжкості в Додатку 2.
- Анемійке Брандс, Тіціана Мазіні, Сабіна Веркайль та Керрі Вайні — оновлення Додатку 4 щодо дозування протитуберкульозних препаратів за масою тіла та перегляд розділів 3, 4, 5 і Додатку 2.
- До складу зовнішньої рецензійної групи увійшли: Ентоні Гарсія-Пратс, Лоренцо Гульєльметті, Ріскі Кісонга, Альберто Маттеллі, Майкл Річ, Марія Родрігес, Рупак Сінгла та Фрейзер Веарс.

Розробка цього розділу була профінансована за рахунок грантів, наданих ВООЗ організацією Unitaid.

Оновлення 2022 року:

Оновлення 2022 року розділу посібника з МС-ТБ було підготовлено Фуадом Мірзаєвим, Медеею Гегія та Лінь Нгуєн під загальним керівництвом Маттео Зіньйола та Терези Касаєвої. Глобальна програма ВООЗ з боротьби з туберкульозом (WHO/GTB) щиро дякує за внесок Тасніму Хасану (Сіднейський університет, Австралія), Дженніфер Г'юз (Центр туберкульозу імені Десмонда Туту, ПАР) та Ігнасіо Монедеро-Рекуеро (міжнародний консультант з питань МС-ТБ та ТБ-ВІЛ, Іспанія) за внесок у розробку та оновлення розділів 4, 5 і 6, а також Додатків 1, 2 і 4. Внесок також зробили колеги з WHO/GTB: Назір Ісмаїл та Олексій Коробіцин — розділ 3.1; Анемійке Брандс, Тіціана Мазіні, Сабіна Веркайль та Керрі Вайні — Додатки 1 і 4. WHO/GTB висловлює вдячність за внесок усім, а також зовнішнім рецензентам, які брали участь у рецензуванні та наданні матеріалів для операційного посібника. До складу зовнішньої рецензійної групи увійшли: Франческа Конраді (Університет Вітватерсранда, ПАР), Фернанда да Коста (Національна програма боротьби з туберкульозом, Бразилія), Ентоні Гарсія-Пратс (Університет Вісконсина, США), Лоренцо Гульєльметті (MSF, Франція), Мухаммад Амір Хан (Асоціація соціального розвитку, Пакистан), Ріскі Кісонга (Національна програма з туберкульозу, Танзанія), Мамел Квелапіо (Фундація KNCV з боротьби з туберкульозом, Філіппіни), Майкл Річ (Partners in Health, США), Марія Родрігес (Національна програма з туберкульозу, Домініканська Республіка), Рупак Сінгла (Національний інститут туберкульозу та респіраторних захворювань, Індія), Зарір Удвадія (Госпіталь Гіндуджа, Індія) та Фрейзер Веарс (Фундація KNCV, Нідерланди).

Це оновлення було профінансовано за рахунок грантів, наданих ВООЗ Агентством США з міжнародного розвитку.

Розділ 3. Догляд за хворими на туберкульоз та підтримка лікування

Цей розділ операційного посібника був підготовлений і скоординований Лінь Нгуєн і Фуадом Мірзаєвим за участі Ернесто Харамільйо та Маттео Зіньйола, під загальним керівництвом Терези Касаєвої, директорки Глобальної програми ВООЗ з боротьби з туберкульозом. Глобальна програма ВООЗ з боротьби з туберкульозом щиро дякує всім експертам, які брали участь у підготовці останніх оновлень розділу настанов ВООЗ з догляду та підтримки при туберкульозі, на яких базується цей розділ посібника, а також іншим учасникам, перелічених нижче.

До підготовки чернетки розділу долучилися наступні експерти:

- Елізабет Хараус — підготовка Розділу 1 (Вступ), Розділу 3 щодо заходів догляду та підтримки для забезпечення дотримання лікування ТБ, зокрема матеріальної підтримки, підтримки супроводу, підтримки лікування, вибору оптимального плану лікування та відповідного пакета допомоги (Розділи 3.1.3, 3.1.4, 3.2.1 та 3.3), а також Розділів 5.1, 5.3 і 5.4 щодо моделей надання послуг із лікування ТБ.

- Асма Хумаюн — підготовка Розділу 2 щодо орієнтованого на людину підходу, Розділу 3.1 щодо соціальної підтримки, включно з вступом, інформаційною та освітньою підтримкою, психологічною та емоційною підтримкою (Розділи 3.1.1 і 3.1.2), а також Розділу 4 щодо інформування та консультування.
- Денніс Фальцон — підготовка Розділу 3.2.2 щодо цифрових медичних технологій.
- Ерік Кракауер — підготовка Розділу 6 щодо паліативної допомоги та внесок у Розділ 4.7.2 щодо консультування з паліативної допомоги.
- Керрі Вайні — адаптація Розділу 5.2 щодо децентралізованих і інтегрованих моделей догляду за дітьми та підлітками з ТБ на основі Розділу з Модуля 5 операційного посібника ВООЗ з питань лікування ТБ у дітей та підлітків. Оригінальний текст Модуля 5 був підготовлений Муріном Секкаде (Національна програма боротьби з туберкульозом і лепрою, Уганда) за участі Аннемійке Брандс, Моніки Діас, Денніса Фальцона, Ернесто Харамільйо, Фарая Мавхунга, Ліани Оганезової, Сабіни Веркайль і Керрі Вайні. Також Керрі Вайні адаптувала Розділ 5.3 щодо моделей надання послуг для людей із ТБ, ВІЛ та супутніми захворюваннями на основі відповідного розділу з «Рамкової стратегії ВООЗ для спільних дій щодо ТБ і супутніх станів», написаного Анабель Бедделі та Анною Карлквіст за участі Керрі Вайні та Фарая Мавхунга.

До складу рецензентів розділу увійшли: Анураг Бхаргава (Медичний коледж Єнепоя, Мангалор, Індія), Юлія Чорна (Громадська робоча група ВООЗ, TB Europe Coalition, Україна), Майк Фрік (Група дій з лікування, США), Керрі Тюдор (Міжнародна рада медсестер, ПАР), а також Вініт Бхатія (Регіональне бюро ВООЗ у Південно-Східній Азії, Індія), Іренеус Себіт Сіндані (Країнове бюро ВООЗ, Сомалі), і Медея Гегія, Ернесто Харамільйо, Авінаш Канчар, Лана Саєд та Керрі Вайні (Глобальна програма ВООЗ з боротьби з туберкульозом, Швейцарія).

Підготовка цієї глави була профінансована за рахунок грантів, наданих ВООЗ Агентством США з міжнародного розвитку (USAID).

Скорочення та абревіатури

aDSM	активний моніторинг безпеки та ведення лікування туберкульозу
ПР	Побічна реакція
СНІД	синдром набутого імунодефіциту
АЛТ	аланінамінотрансфераза
aOR	скориговане відношення шансів
АРТ	антиретровірусна терапія
ARV	антиретровірусний препарат
АСТ	аспартатамінотрансфераза
AUC	площа під кривою
BDLC	схема лікування з бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом і клофазиміном
BDLLfxC	схема лікування з бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом, левофлоксацином і клофазиміном
BLLfxCZ	схема лікування з бедаквіліном, лінезолідом, левофлоксацином, клофазиміном і піразинамідом
BLMZ	схема лікування з бедаквіліном, лінезолідом, моксифлоксацином і піразинамідом
ІМТ	індекс маси тіла
BPaL	схема лікування з бедаквіліном, претоманідом і лінезолідом
BPaLC	схема лікування з бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом і клофазиміном
BPaLM	схема лікування з бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом і моксифлоксацином
СВ	клінічний поріг чутливості
КК	критична концентрація
ДІ	довірчий інтервал
ХЗП	хронічне захворювання печінки
ЦНС	центральна нервова система
СМР	спинномозкова рідина
ХНН	хронічна ниркова недостатність
ЧТП	Шкала Чайлда–Туркотта–П'ю
РГ ОГК	рентгенографія органів грудної клітки
DAA	противірусний засіб прямої дії
DDI	взаємодія між лікарськими засобами
DRS	нагляд за лікарською стійкістю
МС-ТБ	медикаментозно-стійкий туберкульоз
МЧ-ТБ	медикаментозно-чутливий туберкульоз
ТМЧ	тестування на чутливість до лікарських засобів
ЕКГ	електрокардіографія
ЕММ	пристрій моніторингу прийому ліків
КФД	фіксована комбінація доз лікарських засобів

GDF	Глобальний постачальницький механізм лікарських засобів
ГРК	Група з розробки настанов
GRADE	Система оцінювання якості доказів та сили рекомендацій
HBV	вірус гепатиту B
HCV	вірус гепатиту C
HCW	працівник охорони здоров'я
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
HR	ізоніазид-рифампіцин
HRZE	ізоніазид-рифампіцин-етамбутол-піразинамід
(H)RZE	(ізоніазид — за потреби)–рифампіцин–етамбутол–піразинамід
Hr-ТВ	туберкульоз, чутливий до рифампіцину, але стійкий до ізоніазиду
IMCI	інтегроване ведення дитячих захворювань
IPD	індивідуальні дані пацієнтів (або набір даних)
IRIS	синдром імунної реконституції
IV	внутрішньовенний
LC-aNAAT	низькокомплексний автоматизований ТАНК [тест ампліфікації нуклеїнової кислоти]
LC-mNAAT	низькокомплексний мануальний ТАНК
LFT	печінкові проби
LPA	лінійний зондувальний аналіз
LTFU	втрата для подальшого спостереження
MC-aNAAT	середньокомплексний автоматизований ТАНК
MC-mNAAT	середньокомплексний мануальний ТАНК
МЛС-ТБ	мультирезистентний туберкульоз
МЛС/Риф-ТБ	мультирезистентний туберкульоз або туберкульоз із стійкістю до рифампіцину
MGIT	пробірка з індикатором росту мікобактерій
MIC	мінімальна інгібуюча концентрація
mWRD	молекулярна експрес-діагностика туберкульозу, рекомендована ВООЗ
ТАНК	тест ампліфікації нуклеїнової кислоти
NGS	секвенування наступного покоління
NTM	нетуберкульозні мікобактерії
НПБТ	Національна програма боротьби з туберкульозом
PHC	первинна медична допомога
ЛЖВ	люди, які живуть з ВІЛ
перед-ШЛС-ТБ	передекстенсивно-стійкий туберкульоз
ТБ легенів	легеневий туберкульоз
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
rGLC	регіональний Комітет "Зелене світло"
РС-ТБ	туберкульоз, стійкий до рифампіцину
SAM	тяжка гостра недостатність харчування
SDG	Ціль сталого розвитку
SMS	служба коротких повідомлень або текстове повідомлення (SMS)
SoC	стандартна медична допомога

ТВ	туберкульоз
TDM	терапевтичний моніторинг рівня лікарських засобів
TPT	профілактичне лікування туберкульозу
VST	відеопідтримка лікування
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ)
WHO/GTB	Глобальна програма ВООЗ з туберкульозу та захворювань легень
ШЛС-ТБ	туберкульоз із розширеною резистентністю

Протитуберкульозні препарати

Am	амікацин
B чи Bdq	бедаквілін
C або Cfz	клофазимін
Cs	циклосерин
D або Dlm	деламанід
E	етамбутол
Eto	етіонамід
FQ	фторхінолон
H	ізоніазид
Hh	високодозований ізоніазид
Ipm-Cln	іміпенем-циластатин
L або Lzd	інезолід
Lfx	левофлоксацин
M або Mfx	моксифлоксацин
Mpm	меропенем
P або Rpt	рифапентин
Pa	претоманід
PAS	парааміносаліцилова кислота (PAS)
Pto	Протіонамід
R	рифампіцин
S	стрептоміцин
Tr d	терізидон
Z або PZA	піразинамід

Визначення

Побічна реакція: Будь-яке несприятливе медичне явище, яке може виникнути у хворого на туберкульоз (ТБ) під час лікування фармацевтичним препаратом, але яке не обов'язково має причинно-наслідковий зв'язок із лікуванням.

Бактеріологічно підтверджений випадок туберкульозу: випадок, діагностований з використанням біологічного зразка за допомогою мікроскопії мазка або схваленого ВООЗ експрес-тесту (такого як Xpert® MTB/RIF).

Бактеріологічно підтверджений ТБ: коли біологічний зразок є позитивним за результатами мікроскопії мазка, посіву або експрес-тестів на туберкульоз (ТБ), рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ).

Клінічно діагностований ТБ — випадок у людини, яка не відповідає критеріям бактеріологічного підтвердження, але в якої було діагностовано ТБ-хворобу, й було вирішено призначити пацієнтові повний курс протитуберкульозного лікування.

Медикаментозно-стійкий ТБ (МС-ТБ): ТБ-хвороба, спричинена штамом комплексу *Mycobacterium tuberculosis*, резистентним до будь-яких протитуберкульозних препаратів.

Тестування на чутливість до лікарських засобів (ТМЧ): Дослідження in vitro з використанням або молекулярних, генотипічних методів для виявлення мутацій, що надають резистентність, або фенотипічних методів для визначення чутливості до лікарського засобу.[1]

Медикаментозно-чутливий туберкульоз (МЧ-ТБ): Бактеріологічно підтверджений або клінічно діагностований випадок ТБ без ознак інфікування штамами, стійкими до рифампіцину та ізоніазиду.

Запущений (або прогресуючий) туберкульоз легень: Наявність двобічного кавернозного ураження чи великого ушкодження паренхіми на рентгенограмі грудної клітки (РГ ОГК). У дітей віком до 15 років прогресивне захворювання зазвичай визначається за наявністю порожнин або двобічного ураження на РГ ОГК.

Туберкульоз із розширеною резистентністю (РР-ТБ): Форма ТБ, зумовлена штамом комплексу *M. tuberculosis*, стійким до рифампіцину (можливо, також до ізоніазиду), а також щонайменше до одного фторхінолону (левофлоксацину або моксифлоксацину) і щонайменше до одного іншого препарату з «Групи А» (бедаквіліну або лінезоліду).

Мультирезистентний туберкульоз (МР-ТБ): Туберкульоз, спричинений штамами *Mycobacterium tuberculosis*, які стійкі принаймні до рифампіцину та ізоніазиду.

Мультирезистентний або рифампіцин-резистентний туберкульоз (МР/РР-ТБ): термін, що використовується у цьому та інших довідниках для групування випадків МР-ТБ та Риф-ТБ; і МР-ТБ, і Риф-ТБ піддаються лікуванню схемами, призначеними для МР-ТБ. МР/Риф-ТБ зазвичай стосується усіх пацієнтів, уражених МР-ТБ або Риф-ТБ.

Новий випадок: Особа з діагностованим ТБ, яка раніше ніколи не проходила лікування від ТБ або приймала протитуберкульозні препарати менше одного місяця.

---

[1] Впровадження діагностики туберкульозу: політична рамка. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2015(https://apps.who.int/iris/ bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf)

Нетяжкий туберкульоз легень: Форма туберкульозу, що визначається як туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без обструкції дихальних шляхів; неускладнений туберкульозний плеврит; або паукобацилярний, некавернозний туберкульоз, обмежений однією часткою легень і без міліарного малюнка.

Операційне дослідження або **дослідження впровадження:** «використання системних методів дослідження для ухвалення програмних рішень для досягнення конкретного результату».[2] Ці терміну також застосовуються до дослідження, які мають на меті розробити критичну доказову базу щодо ефективного, стійкого та встановленого прийняття втручання в межах системи охорони здоров'я для поліпшення стану здоров'я пацієнтів. Такі дослідження стосуються відсутності даних щодо ефективності та поточної практики для досягнення найбільших успіхів у боротьбі із захворюванням. [3] Оперативні дослідження також надають спеціалістам, які приймають рішення, інформацію для покращення ефективності програм охорони здоров'я.[3]
програм охорони здоров'я.[4]

Орієнтовану на людей (**людиноорієнтовану) допомогу** визначають як «надання допомоги, яка поважає індивідуальні вподобання, потреби й цінності пацієнта та реагує на них, а також забезпечує, щоб цінності пацієнта керували всіма клінічними рішеннями».

Туберкульоз із розширеною резистентністю до лікарських засобів (пре-ШЛС-ТБ): Захворювання на туберкульоз, спричинене штамом *M. tuberculosis*, стійким до рифампіцину (а також може бути стійким до ізоніазиду), а також стійким щонайменше до одного фторхінолону (левофлоксацину або моксифлоксацину).

Рифампіцин-стійкий ТБ (Риф-ТБ): Туберкульоз, спричинений штамами *Mycobacterium tuberculosis,* стійкими до рифампіцину. Ці штами можуть бути чутливими або стійкими до ізоніазиду (наприклад, МР-ТБ) або стійкими до інших протитуберкульозних препаратів першого або другого ряду.

Туберкульоз, чутливий до рифампіцину, але стійкий до ізоніазиду (Hr-ТВ): Туберкульоз, зумовлений штамами *M. tuberculosis*, стійкими до ізоніазиду та чутливими до рифампіцину.

Серйозна побічна реакція: Побічна реакція, яка може призвести до смерті чи небезпечного для життя досвіду, до госпіталізації чи продовження госпіталізації, до стійкої чи значної інвалідності або до вродженої аномалії. Цей термін охоплює серйозні побічні реакції, які не одразу призводять до одного з цих результатів, але потребують втручання для запобігання такого результату.

Тяжка позалегенева форма туберкульозу: наявність міліарного туберкульозу, туберкульозного менінгіту, кістково-суглобового або перикардіального туберкульозу. У дітей і підлітків, молодших за 15 років, до тяжких відносять позалегеневі форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні вузли або ізольовані утворення середостіння без компресії).

Соціальну підтримку в цьому документі визначають як підтримку пацієнтів із ТБ, яка охоплює інформаційно-просвітницьку підтримку (медичне навчання й консультування), психологічну або емоційну підтримку, матеріальну підтримку й підтримку товариства.

Випадок ТБ: випадок захворювання на туберкульоз у людини.

Туберкульоз (ТБ): Захворювання людини, спричинене комплексом *M. tuberculosis*, який включає вісім різних, але близькоспоріднених організмів – *M. bovis, M. caprae, M. africanum, M. microti, M. pinnipedii, M. mungi, M. orygis* та *M. canetti*. Найпоширенішим та найважливішим збудником захворювання у людини є *M. tuberculosis*.

Хворий на ТБ: людина, яка перебуває на лікуванні з приводу ТБ.

Втручання щодо прихильності до лікування включають соціальну підтримку, таку як: навчання пацієнтів або інформаційна підтримка та консультування; матеріальну підтримку (наприклад, їжа, фінансова допомога, оплата проїзду); психологічну підтримку; відстеження, наприклад, відвідування на дому або цифрові медичні комунікації (наприклад, служба коротких повідомлень (SMS)

---

[2] Allotey P, Reidpath DD, Ghalib H, Pagnoni F, Skelly WC. Efficacious, effective, and embedded interventions: implementation research in infectious disease control. BMC Public Health. 2008;8:1-6. doi: https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-343.

[3] Посібник з операційних досліджень у програмах, що підтримуються Глобальним фондом./ Guide to operational research in programmes supported by the Global Fund. Женева: Глобальний фонд та Всесвітня організація охорони здоров'я; 2007 (https://medbox.org/document/guide-to-operational-research-in-programs-supported-by-the-global-fund#GO)

[4] Розширення потенціалу для проведення операційних досліджень у сфері репродуктивного здоров'я: підсумковий звіт консультативної зустрічі, Всесвітня організація охорони здоров'я, Женева, Швейцарія, 10–12 грудня. Женева: World Health Organization; 2003 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/67936).

[SMS], телефонні дзвінки); моніторинг прийому ліків; та навчання персоналу. Втручання слід вибирати на основі оцінки потреб, цінностей і переконань окремого пацієнта, а також ресурсів та умов реалізації надавача послуг.

Варіанти ведення лікування охоплюють: різні підходящі форми підтримки лікування, як-от регулярна підтримка лікування на громадських або домашніх засадах і лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку; і менш рекомендовані форми введення лікування, як-от підтримка лікування на базі закладу охорони здоров'я й самостійне або неконтрольоване лікування.

Підтримка лікування: У цьому документі використовується для опису підходу до підтримки пацієнтів, які приймають дози протитуберкульозних препаратів, щоб допомогти забезпечити прихильність до лікування та максимізувати його ефективність. Підтримка лікування повинна надаватися в контексті пацієнт-орієнтованої медичної допомоги, орієнтованої й має ґрунтуватися на потребах, прийнятності та перевагах окремого пацієнта. Вона охоплює аспекти підтримки, мотивації та розуміння пацієнтів без примусу. Історично ця група втручань була позначена як «лікування під безпосереднім наглядом (DOT)».

Зведена інформація

Оперативний посібник ВООЗ з питань туберкульозу, Модуль 4: лікування та догляд, містить практичні настанови щодо впровадження рекомендацій з метою досягнення національного та глобального впливу в управлінні туберкульозом (ТБ). Посібник об'єднує три ключові складові Консолідованих настанов ВООЗ щодо лікування туберкульозу: лікування туберкульозу з чутливістю до препаратів (Ч-ТБ), лікування туберкульозу з лікарською стійкістю (ЛС-ТБ), а також догляд і підтримку при туберкульозі. Цей зведений оперативний посібник доповнює зведені настанови ВООЗ щодо лікування ТБ, допомагаючи державам-членам, технічним партнерам та іншим зацікавленим сторонам, які залучені до програмного впровадження, адаптації та застосування політик ВООЗ.

Розділ 1. Лікування медикаментозно-чутливого ТБ

У цьому розділі описані стандартні підходи до лікування МЧ-ТБ, включаючи широко використовувану 6-місячну схему лікування та нещодавно запроваджену 4-місячну схему лікування.

Представлені схеми та підходи, що базуються на доказах, покликані сприяти впровадженню поточної та нової політики у різних групах населення, спрямованої на досягнення високих показників виліковності, запобігання невдачам у лікуванні та зниження ризику розвитку резистентності до ліків. Крім того, розділ містить нормативні рекомендації щодо моніторингу відповіді на лікування та визначення його результатів.

Розділ 2. Лікування медикаментозно-стійкого туберкульозу

У цьому розділі розглядаються складності, пов'язані з лікуванням медикаментозно-стійкого туберкульозу (МС-ТБ), і надаються всебічні рекомендації для ефективного ведення всіх форм такого туберкульозу — від рифампіцин-стійкого (Риф-ТБ) і туберкульозу, чутливого до рифампіцину, але стійкого до ізоніазиду, до туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) та складніших форм стійкості. Розділ також містить рекомендації щодо допоміжних засобів до лікування ТБ і окремих особливостей програмного управління.

Розділ 3. Догляд за пацієнтами з туберкульозом і надання їм підтримки

Цілісний підхід, орієнтований на пацієнта, займає центральне місце в цій настанові, з акцентом на задоволенні психосоціальних і харчових потреб осіб, які проходять лікування. Рекомендації охоплюють управління побічними реакціями для покращення прихильності до лікування та його результатів, а також сприяння рівному доступу до медичної допомоги через спільнотно-орієнтовані та інтегровані системи охорони здоров'я.

Додатки

Додатки містять практичні матеріали та технічну інформацію, зокрема інформаційні листки щодо лікарських засобів для лікування ТБ, протоколи з ведення побічних реакцій і настанови з дозування препаратів відповідно до маси тіла для всіх вікових груп.

У цілому цей зведений посібник підкреслює важливість мультидисциплінарного підходу до боротьби з ТБ, поєднуючи ефективні клінічні стратегії з орієнтацією на пацієнта, щоб покращити результати лікування і зменшити глобальний тягар туберкульозу.

Розділ 1
Лікування медикаментозно-чутливого ТБ

1. Вступ

Цей розділ про лікування медикаментозно-чутливого туберкульозу (МЧ-ТБ) доповнює розділ про лікування медикаментозно-чутливого туберкульозу зведених настанов ВООЗ з туберкульозу, Модуль 4: *Лікування та догляд (1)*. Він містить практичні поради, що ґрунтуються на найкращих практиках і знаннях із таких галузей, як фармакокінетика, фармакодинаміка, мікробіологія, фармаконагляд, а також клінічне та програмне управління.

Основна увага в цьому розділі приділяється саме лікуванню туберкульозу (ТБ), оскільки всі питання впровадження догляду та підтримки пацієнтів під час лікування — як при МЧ-ТБ, так і при медикаментозно-стійкому туберкульозі (МС-ТБ) — розглянуто в Розділі 3 «Догляд і підтримка при туберкульозі».

Оновлення настанов і посібника з реалізації щодо лікування МЧ-ТБ є важливим у контексті Стратегії ліквідації ТБ, яка передбачає лікування та підтримку для всіх людей із ТБ *(2)*. Це оновлення, підготовлене ВООЗ, ґрунтується на найкращих наявних доказах щодо лікування МЧ-ТБ і покликане надати підтримку керівникам національних програм з ТБ (НТП), національним політикам та медичним працівникам у найрізноманітніших географічних, економічних і соціальних умовах.

Рекомендації ВООЗ щодо лікування медикаментозно-чутливого туберкульозу (МЧ-ТБ)

Лікування МЧ-ТБ з використанням 6-місячних схем	
1.1	Новим пацієнтам з легеневим туберкульозом слід призначати схему, яка містить рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR. *(Наполеглива рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*
1.2	За можливості, оптимальною частотою дозування для нових пацієнтів з ТБ легень є щоденне введення препарату протягом усього курсу лікування. *(Наполеглива рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*
1.3	У всіх пацієнтів з МЧ-ТБ легень не рекомендується застосовувати триразове дозування як на інтенсивній, так і на фазі продовження терапії, а рекомендованою частотою дозування залишається щоденне дозування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
1.4	Комбіновані таблетки з фіксованою дозою (КФД) рекомендується використовувати замість окремих препаратів у лікуванні пацієнтів з МЧ-ТБ. *(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*
1.5	У нових хворих на ТБ легень, які отримують схему лікування, що містить рифампіцин протягом усього лікування, якщо по завершенні інтенсивної фази виявлено позитивний мазок мокротиння, продовження інтенсивної фази не рекомендується. *(Наполеглива рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*

Лікування МЧ-ТБ з використанням 4-місячних схем	
2.1	Люди віком 12 років і старше з МЧ-ТБ легень можуть отримувати 4-місячну схему із застосуванням ізоніазиду, рифапентину, моксифоксацину та піразинаміду (2HPMZ/2HPM). *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
2.2	У дітей та підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким туберкульозом (без підозри або доказів мультирезистентного туберкульозу або туберкульозу з резистентністю до рифампіцину [МР/РР-ТБ]) слід застосовувати 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR). *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*
Лікування медикаментозно-чутливого туберкульозу (МЧ-ТБ) та антиретровірусна терапія у людей, які живуть з ВІЛ	
3.1	Рекомендується, щоб пацієнти з ТБ, які живуть з ВІЛ, отримували лікування принаймні такої ж тривалості, як і ВІЛ-негативні пацієнти з ТБ. *(Наполеглива рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*
3.2	Антиретровірусну терапію (АРТ) людям, які живуть з ВІЛ, слід розпочинати якомога швидше, протягом 2 тижнів після початку лікування туберкульозу, незалежно від кількості клітин CD4. Дорослі та підлітки (*Настійна рекомендація, докази низького та середнього рівня достовірності*) Діти та немовлята (*Настійна рекомендація, дуже низька достовірність доказів*)
Застосування ад'ювантних кортикостероїдів для лікування туберкульозного менінгіту та перикардиту	
4.1	У пацієнтів з туберкульозним менінгітом слід застосовувати початкову допоміжну терапію кортикостероїдами — дексаметазоном або преднізолоном — зі зниженням дози протягом 6–8 тижнів. *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*
4.2	У пацієнтів із туберкульозним перикардитом може бути застосована початкова допоміжна терапія кортикостероїдами. *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

2. Ключові аспекти лікування медикаментозно-чутливого туберкульозу (МЧ-ТБ)

2.1 Діагностика туберкульозу та тестування на чутливість до препаратів (ТМЧ)

Інноваційні молекулярні експрес-тести для діагностики як ТБ легень, так і позалегеневого ТБ у всіх групах населення настійно рекомендуються замість мікроскопії мазка мокротиння та методів посіву, оскільки експрес-тести можуть дати результати в той самий день *(3)*. Деякі з інноваційних тестів також дають результати на чутливість до рифампіцину (R), ізоніазиду (H) та фторхінолонів (FQ), що дозволяє швидко підтвердити діагноз і вчасно й ефективне призначення лікування. Згідно з даними глобального епіднагляду за стійкістю до протитуберкульозних препаратів рифампіцин-стійкий ТБ (Риф-ТБ) зустрічається рідко, коли людям вперше діагностують ТБ, але в деяких країнах його поширеність досягає загрозливих розмірів. У всьому світі тягар мультирезистентного туберкульозу (МР-ТБ) або РР-ТБ (МР-ТБ/РР-ТБ) залишається стабільним *(4)*. Понад 10 років найкраща оцінка частки людей з уперше діагностованим туберкульозом, які мали МР ТБ/РР ТБ, залишається на рівні 3-4%, а найкраща оцінка серед тих, хто раніше лікувався від туберкульозу, залишається на рівні 18-21% *(3)*. Найвищі показники (>50% у раніше лікованих випадках) спостерігаються в країнах Східної Європи та Центральної Азії *(4)*.

Резистентність до протибурекульозних препаратів у нових хворих на ТБ без резистентності до рифампіцину зустрічається рідко в більшості країн з наявними даними (1,0-1,2%), хоча в деяких країнах спостерігається вища частка (3,4-11,2%) *(5-9)*. Ізоніазидорезистентний та чутливий до рифампіцину туберкульоз є найпоширенішою формою медикаментозної резистентності в усьому світі (окрім стрептоміцинової резистентності): за оцінками, вона зростає до 7% серед вперше діагностованих хворих і 8-11% серед тих, хто раніше отримував лікування *(4, 10)*. Ізоніазидорезистентний туберкульоз пов'язаний з вищим ризиком набуття подальшої медикаментозної резистентності та переходу в МР ТБ, який визначається резистентністю як до ізоніазиду, так і до рифампіцину *(11-13)*.

Ці дані підтверджують важливість повного переходу від мікроскопії мазка мокротиння до широкого використання діагностичних експрес-тестів, особливо в пацієнтів із рецидивним ТБ. Регулярні національні звіти, що подаються до ВООЗ, й декілька опитувань чітко демонструють, що політика використання молекулярних діагностичних експрес-тестів на ТБ широко застосовується в країнах із значним тягарем ТБ. Однак використання швидких тестів на ТБ ще не перевершило використання мікроскопії мазка *(14-16)*.

З огляду на наявний спектр протитуберкульозних препаратів і схем лікування, тестування на чутливість до препаратів (ТМЧ) щодо ключових лікарських засобів є вирішальним для вибору належної стратегії лікування. Для лікарських засобів з високою ефективністю проти *Mycobacterium tuberculosis* - рифампіцину, моксифлоксацину (M) та ізоніазиду - зараз доступні експрес-тести на чутливість до препаратів, а доказові рекомендації щодо їх застосування наведені у відповідних документах ВООЗ *(3, 17)*.

Резистентність до рифампіцину робить неефективними всі наявні схеми лікування МЧ-ТБ, а застосування рифампіцину може призвести як до невдачі лікування, так і до розвитку додаткової резистентності до інших препаратів у схемі. Цей висновок свідчить про необхідність зміни стратегії лікування МС-ТБ. Серед нових хворих на ТБ без резистентності до рифампіцину резистентність до ПТП дуже низька, що дозволяє застосовувати загальну стратегію початку лікування таких пацієнтів за схемами ПТП (включаючи 4-місячну схему з моксифлоксацином, описану в Розділі 4), без обов'язкового ТМЧ на ПТП. Цю загальну стратегію слід регулярно переглядати та оновлювати відповідно до даних національного або локального

нагляду за лікарською стійкістю, щоб запобігти потенційному неправильному використанню моксифлоксацину (важливого препарату для лікування МС-ТБ) та зростанню антимікробної стійкості. стійкість до ізоніазиду знижує ефективність 6-місячної схеми лікування (описаної в Розділі 3) і потребує застосування спеціалізованих схем, що включають ПТП. Вплив моностійкості до ізоніазиду на ефективність 4-місячної схеми лікування рифапентином (P) та моксифлоксацином не вивчався; однак очікується, що моностійкість до ізоніазиду впливає на ефективність 4-місячної схеми лікування для дітей (2HRZ(E)/2HR, описана в розділі 5).

У підсумку, у середовищах, де доступне швидке молекулярне ТМЧ, результати тестування мають визначати вибір схеми лікування. Хоча універсальне ТМЧ є цільовим орієнтиром, першочергову увагу слід приділяти обстеженню пацієнтів, які підлягають повторному лікуванню — на момент або до його початку — принаймні на стійкість до ізоніазиду та рифампіцину. У разі підтвердженої стійкості до рифампіцину, тестування на стійкість до ПТП є важливим для формування ефективної схеми лікування.

У середовищах, де результати швидкого тестування ТМЧ не є рутинно доступними для ведення індивідуальних пацієнтів, вибір схеми лікування може базуватись на клінічному рішенні з урахуванням епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу та його медикаментозно-стійких форм у конкретному контексті. У пацієнтів з ТБ, лікування яких не дало результатів, або в інших групах пацієнтів з високою ймовірністю МР/РР-ТБ, рішення лікаря може схилятися до емпіричної схеми лікування МР-ТБ *(17)*.

2.2 Догляд та підтримка під час лікування ТБ

Усе лікування має відповідати рекомендованим стандартам ВООЗ, включаючи орієнтований на пацієнта догляд і підтримку, надання інформованої згоди (у разі потреби), дотримання принципів належної клінічної практики та регулярний моніторинг пацієнта для оцінки ефективності схеми та безпеки для пацієнта (див. Розділ 3). Клінічний моніторинг осіб, які перебувають на лікуванні, є важливою складовою, і цей посібник містить інформацію як про моніторинг під час лікування, так і про доцільність постлікувального спостереження у спеціальних випадках (наприклад, тривалі ускладнення ТБ або його наслідки).

2.3 Варіанти лікування медикаментозно-чутливого туберкульозу (МЧ-ТБ)

У пацієнтів з імовірним або підтвердженим МЧ-ТБ можна застосовувати кілька схем відповідно до чинної політики ВООЗ. 6-місячна схема лікування стала стандартом лікування в усьому світі, але докладаються зусилля для розробки ефективних коротших схем лікування МЧ-ТБ. Було проведено кілька клінічних досліджень для оцінки, чи може коротша схема зберігати високу ефективність без додаткових проблем із безпекою. На основі результатів останніх рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) ВООЗ рекомендувала дві різні 4-місячні схеми: одну, засновану на Дослідженні 31[5] , і другу, засновану на дослідженні SHINE[6] *(1)*.

Чинні рекомендації охоплюють схеми, які відрізняються за тривалістю, складом і дозуванням компонентів. Крім того, цільові популяції (відповідно до наявних доказів) відрізняються за віком і тяжкістю перебігу ТБ. Три рекомендовані схеми включають:

- 6-місячну схему (2HRZ(E)/4HR, описано в Розділі 3), яка передбачає 2 місяці застосування ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду (Z) та етамбутолу (E), після чого слідують 4 місяці лікування ізоніазидом і рифампіцином. Ця схема рекомендована для всіх категорій пацієнтів. У дітей (зазвичай — віком до 10 років) етамбутол у перші 2 місяці лікування рекомендується в умовах високої поширеності ВІЛ (7), наявності стійкості до ізоніазиду або у дітей, які живуть з ВІЛ (CLHIV), але в інших випадках може бути виключений, утворюючи схему 2HRZ/4HR (19).

---

[5] Дослідження 31 — це клінічне випробування фази III: Дослідження TBTC 31/ACTG A5349 *(1)*, також називається S31/A5349.

[6] SHINE — це клінічне випробування «Коротке лікування мінімального ТБ у дітей», велике дослідження фази III для оцінювання тривалості лікування ТБ у дітей з нетяжким МЧ-ТБ.

[7] Визначаються як країни, субнаціональні адміністративні одиниці або окремі заклади, в яких поширеність ВІЛ серед дорослих вагітних жінок становить ≥1% або серед хворих на ТБ ≥5% *(18)*.

- 4-місячна схема лікування HPMZ (описана в розділі 4) включає 2 місяці ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду, а потім 2 місяці рифапентину, ізоніазиду та моксифлоксацину. Ця схема рекомендована всім людям віком старше 12 років, незалежно від тяжкості ТБ-хвороби.
- 4-місячна схема HRZ(E) (описана в розділі 5) включає 2 місяці ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду з етамбутолом або без нього, потім ізоніазид і рифампіцин протягом 2 місяців для осіб віком від 3 місяців до 16 років, з нетяжким ТБ легень або ТБ периферичних лімфатичних вузлів. Застосування етамбутолу в перші 2 місяці лікування рекомендується в умовах високої поширеності ВІЛ, в умовах резистентності до ізоніазиду[8] або у дітей та підлітків, які живуть з ВІЛ.

Критерії вибору схем лікування для різних вікових груп узагальнено у **Таблиці 1.2.1**.

Таблиця 1.2.1 Орієнтовний довідник з вибору схем лікування медикаментозно-чутливого туберкульозу (МЧ-ТБ)

<table>
<tr><th rowspan="2">Схема лікування</th><th colspan="5">Вік</th></tr>
<tr><th>0-3 місяців</th><th>3 місяці - 10 років</th><th>10-12 років</th><th>12-16 років</th><th>>16 років</th></tr>
<tr><td>2HRZ(E)/4HR</td><td colspan="2">Етамбутол слід додавати в умовах з високою фоновою поширеністю стійкості до ізоніазиду або ВІЛ-інфекції, або у CLHIV (дітей, які живуть з ВІЛ)</td><td colspan="3">Незалежно від тяжкості захворювання або ВІЛ-статусу</td></tr>
<tr><td>2HRZ(E)/2HR</td><td colspan="5">Нетяжкий ТБ, вага понад 3 кг; додати етамбутол в умовах з високою поширеністю стійкості до ізоніазиду або ВІЛ-інфекції, або у CALHIV (дітей і підлітків, які живуть з ВІЛ)</td></tr>
<tr><td>2HPMZ/2HPM</td><td colspan="4"></td><td>Незалежно від тяжкості захворювання або ВІЛ-статусу</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Додаткові чинники, які слід враховувати, якщо можливі кілька схем</td><td colspan="5">Тяжкість захворювання</td></tr>
<tr><td colspan="5">Бажання пацієнта чи родини</td></tr>
<tr><td colspan="5">Доступність і вартість компонентів схем лікування</td></tr>
</table>

CALHIV: діти та підлітки, які живуть з ВІЛ; CLHIV: діти, які живуть з ВІЛ; DS-TB: туберкульоз з чутливістю до лікарських препаратів; HIV: вірус імунодефіциту людини; TB: туберкульоз

Примітка: усі схеми передбачають щоденне застосування всіх препаратів.

Як показано в **Таблиці 1.2.1**, вікові діапазони, що містяться в поточних рекомендаціях, є такими: від 3 місяців до 16 років — для однієї 4-місячної схеми (2HRZ(E)/2HR), від 12 років і старше — для іншої 4-місячної схеми (2HPMZ/2HPM), та будь-який вік — для 6-місячної схеми (2HRZ(E)/4HR). Між віковими категоріями існує деякий збіг; наприклад, доступні декілька варіантів схем для вікового діапазону від 3 місяців до 12 років (тобто 2HRZ(E)/2HR і 2HRZ(E)/4HR) і для вікового діапазону 12–16 років (тобто 2HRZ(E)/4HR, 2HPMZ/2HPM і 2HRZ(E)/2HR). На обрання схеми лікування також можуть впливати клінічні чинники (наприклад, тяжкість захворювання, печінкова або ниркова недостатність, неконтрольований цукровий діабет та ВІЛ-статус), ситуативні чинники (наприклад, ВІЛ або поширеність стійкості до ізоніазиду) та чинники доступності (наприклад, наявність рифапентину та моксифлоксацину й вартість схеми лікування). Наприклад, тяжкість туберкульозу (відповідно до визначення нетяжкого ТБ, наведеного у **Вставці 2.1**) визначає вибір схеми лікування у пацієнтів віком від 3 місяців до 16 років.

[8] ВООЗ не має наміру встановлювати порогові значення для низького, помірного або високого рівнів поширеності стійкості до ізоніазиду; НТП повинні встановити визначення для своїх країн.

Вставка 2.1. Визначення нетяжкого ТБ легень

Для визначення тривалості лікування МЧ-ТБ, нетяжкий легеневий туберкульоз визначається як будь-який із наступних станів:

- внутрішньогрудний туберкульоз лімфатичних вузлів без обструкції дихальних шляхів;
- ТБ легень, обмежений однією часткою без каверн і без міліарного малюнка; або
- неускладнений плеврит (без пневмотораксу або емпієми).

Усім пацієнтам вагою понад 3 кг і віком від 3 місяців до 16 років із нетяжким туберкульозом, визначеним згідно з критеріями у Вставці 2.1, слід призначати 4-місячну схему лікування 2HRZ(E)/2HR — з етамбутолом або без нього. Перевагу слід надавати схемі з етамбутолом у перші 2 місяці лікування для дітей, які живуть з ВІЛ (CLHIV) і отримують 4-місячну схему лікування, незалежно від рівня поширеності ВІЛ-інфекції в популяції. Крім того, наполегливо рекомендується додавати етамбутол у перші 2 місяці 4-місячної схеми в умовах високої поширеності стійкості до ізоніазиду або ВІЛ-інфекції.

6-місячна схема, що включає 2HRZ(E)/4HR, може призначатися всім пацієнтам у всіх вікових категоріях, незалежно від тяжкості захворювання та ВІЛ-статусу. Однак серед пацієнтів віком до 10 років етамбутол також можна не призначати ВІЛ-негативним пацієнтам або в умовах низької фонової поширеності ВІЛ та стійкості до ізоніазиду.

Для пацієнтів із МЧ-ТБ віком від 12 років і старше можливою альтернативною схемою є 2HPMZ/2HPM. Цю схему можна застосовувати як при тяжких, так і при нетяжких формах захворювання, а також у людей, які живуть з ВІЛ (PLHIV). Втім, доступність, кількість таблеток і вартість схеми HPMZ можуть бути перешкодою для її впровадження, доки рифапентин не стане ширше доступним за ціною, співставною з рифампіцином, та не буде розроблена і доступна таблетка з фіксованою комбінацією доз (FDC). Якщо після врахування всіх інших чинників пацієнту підходять декілька варіантів схем, у деяких випадках уподобання пацієнта та родини також можуть керувати обранням схеми лікування.

У підсумку, для лікування МЧ-ТБ ВООЗ рекомендує: 6-місячну схему або, для певних підгруп пацієнтів — одну з двох нових 4-місячних схем (як показано в **Таблиці 1.2.1**).

У пацієнтів, які потребують повторного лікування туберкульозу, слід проводити швидке ТМЧ, щоб визначити, чи має бути застосована схема для МЧ-ТБ чи МС-ТБ. У 2017 році Група з розробки настанов ВООЗ (ГРК) погодилася скасувати колишню стандартну 8-місячну схему категорії II (2HRZES/1HRZE/5HRE), яка включала інтенсивну фазу тривалістю 3 місяці (2 місяці ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу й стрептоміцину, а потім 1 місяць без стрептоміцину), а потім фазу продовження лікування тривалістю 5 місяців із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу. Група з розробки настанов (ГРК) висловила рекомендацію щодо належної практики, згідно з якою 8-місячну схему більше не слід призначати, а тестування на чутливість до препаратів (ТМЧ) має проводитися для обґрунтування вибору схеми лікування.

Нижче наведено три поточні схеми лікування та їхню тривалість.

6-місячна схема

Нові хворі на ТБ легень повинні отримувати рифампіцин протягом 6 місяців (у складі наведеної нижче схеми). Ця 6-місячна схема лікування, 2HRZ(E)/4HR, включає ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та етамбутол протягом 2 місяців, а потім ізоніазид і рифампіцин протягом 4 місяців.

4-місячні схеми

Пацієнти віком від 12 років із МЧ-ТБ можуть отримувати 4-місячну схему 2HPMZ/2HPM, яка включає рифапентин, ізоніазид, піразинамід і моксифлоксацин (2 місяці ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразоніазиду, а далі 2 місяці ізоніазиду, рифапентину та моксифлоксацину).

Діти та підлітки віком від 3 місяців до 16 років із нетяжким медикаментозно-чутливим туберкульозом (МЧ-ТБ) повинні отримувати 4-місячну схему лікування 2HRZ(E)/2HR, яка включає ізоніазид, рифампіцин і піразинамід — з етамбутолом або без нього — протягом перших 2 місяців, а далі — ізоніазид і рифампіцин протягом наступних 2 місяців.

Тяжкі форми ТБ, такі як туберкульозний менінгіт та кістково-суглобовий ТБ, можуть потребувати додаткового клінічного обстеження та оцінювання, а також триваліших схем лікування. У разі призначення ізоніазиду пацієнтам з такими формами ТБ рекомендується щоденний або щотижневий прийом піридоксину.

3. Лікування МЧ-ТБ з використанням 6-місячних схем

Усім пацієнтам із МЧ-ТБ, у яких не виявлено документально підтвердженої стійкості до ізоніазиду та рифампіцину, може бути призначена 6-місячна схема лікування, що містить рифампіцин — 2HRZ(E)/4HR, яка включає ізоніазид, рифампіцин, піразинамід і етамбутол протягом перших 2 місяців, а далі — ізоніазид і рифампіцин протягом наступних 4 місяців *(1)*.

Ця схема ґрунтується на історичних дослідженнях лікування ТБ, проведених Радою медичних досліджень Великої Британії в 1980-х роках *(20)*; вона отримала широке поширення в усьому світі. Схема забезпечує успішний результат у приблизно 85% пацієнтів у глобальному масштабі та характеризується низьким рівнем несприятливих наслідків і побічних реакцій (ПР), хоча рівень успішності відрізняється між регіонами ВООЗ і є нижчим серед людей, які живуть з ВІЛ (PLHIV) *(1, 4)*. За підрахунками, ця схема дозволила уникнути 66 мільйонів смертей протягом 20 років у період 2000–2020 років.

Основні рекомендації ВООЗ щодо лікування МЧ-ТБ за 6-місячною схемою наведено нижче з відповідними примітками.

№	Рекомендація
1.1	**Новим пацієнтам з легеневим туберкульозом слід призначати схему, яка містить рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR** ***(Наполеглива рекомендація, високий рівень достовірності доказів)***

Коментар:

A: Ця рекомендація також стосується позалегеневого ТБ, за винятком ТБ центральної нервової системи, кісток або суглобів, у разі якого деякі групи експертів пропонують тривалішу терапію.

B: ВООЗ рекомендує, щоб національні програми з боротьби з ТБ забезпечували нагляд і підтримку для всіх хворих на ТБ, щоб забезпечити завершення повного курсу терапії.

C: ВООЗ рекомендує проводити дослідження (або спостереження) щодо медикаментозної стійкості для моніторингу ефективності програми лікування та для розробки стандартних схем.

ВООЗ рекомендує щоденне дозування як найкращу частоту протягом усього курсу лікування, як зазначено в наведеній нижче рекомендації:

№	Рекомендація
1.2	**Скрізь, де це можливо, оптимальна частота дозування для нових хворих із ТБ легень становить щодня протягом усього курсу терапії** **(Наполеглива рекомендація, високий рівень достовірності доказів)**

Щоденне застосування знижує частоту виникнення набутої лікарської стійкості до 3,3 раза у порівнянні з пацієнтами, які отримували інтермітуюче дозування, якщо розглядати повну тривалість курсу лікування (1). Ефект від пропуску пацієнтом однієї або кількох доз (випадково або через нестачу) є набагато значнішим, якщо схема є переривчастою. Термін «щоденно» означає прийом протитуберкульозних

препаратів 7 днів на тиждень У пацієнтів із медикаментозно-чутливим туберкульозом (МЧ-ТБ) ВООЗ не рекомендує дозування тричі на тиждень — ані в інтенсивній фазі, ані у фазі продовження лікування, як зазначено в цій рекомендації:

№	Рекомендація
1.3	**У всіх пацієнтів із медикаментозно-чутливим туберкульозом легень не рекомендується застосування дозування тричі на тиждень ані в інтенсивній, ані у фазі продовження лікування, і щоденне дозування залишається рекомендованою частотою прийому.** **(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)**

ВООЗ також рекомендує застосування таблеток з фіксованою комбінацією доз (FDC), як зазначено в наступній рекомендації:

№	Рекомендація
1.4	**Застосування таблеток з фіксованою комбінацією доз рекомендовано замість окремих лікарських форм при лікуванні пацієнтів з медикаментозно-чутливим туберкульозом.** **(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)**

ВООЗ рекомендує не продовжувати фазу продовження лікування за 6-місячною схемою у нових хворих на ТБ легень, якщо мазок мокротиння виявляється позитивним наприкінці інтенсивної фази лікування, як зазначено в наведеній нижче рекомендації:

№	Рекомендація
1.5	**У нових пацієнтів із легеневим туберкульозом, які лікуються за схемою, що містить рифампіцин протягом усього курсу, у разі виявлення позитивного мазка мокротиння після завершення інтенсивної фази лікування подовження цієї фази не рекомендується.** **(Наполеглива рекомендація, високий рівень достовірності доказів)**

3.1 Відповідність пацієнтів критеріям призначення

Будь-який пацієнт — як дитина, так і дорослий — з медикаментозно-чутливим туберкульозом (МЧ-ТБ) є кандидатом для застосування даної схеми лікування. Схема вважається безпечною для вагітних; її також можна застосовувати дітям різного віку, хоча етамбутол можна не включати до схеми для пацієнтів, які є ВІЛ-негативними, або в умовах низької поширеності ВІЛ або стійкості до ізоніазиду. Пацієнти без ТБ в анамнезі та без лікування рідше мають штами, стійкі до препаратів першого ряду, хоча інфікування стійкими штамами часто не можна виключити, особливо в умовах обмежених ресурсів. Якщо можливо, краще визначити чутливість до використовуваних лікарських засобів; особливо важливою є чутливість до ізоніазиду та рифампіцину (найпотужніших препаратів у схемі).

Цю схему не можна застосовувати пацієнтам з ознаками стійкості до ізоніазиду або рифампіцину; натомість необхідно розробити особливу схему, як описано в матеріалі *(17)*.

3.2 Склад і тривалість схеми лікування 2HRZE/4HR

Згідно з настановами ВООЗ, лікування пацієнтів із МЧ-ТБ слід проводити за 6-місячною схемою, яка складається з чотирьох основних протитуберкульозних препаратів: ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу *(1)*. Схема являє собою комбінацію цих чотирьох препаратів (тобто HRZE) протягом 2 місяців з подальшим застосуванням ізоніазиду та рифампіцину (тобто HR) протягом 4 місяців, усі з яких вводяться щодня. У дітей (зазвичай визначають як віком до 10 років), які проживають у середовищах із високою поширеністю стійкості до ізоніазиду або ВІЛ-інфекції, або у CLHIV (дітей, які живуть з ВІЛ), етамбутол слід використовувати у перші 2 місяці лікування. В усіх інших випадках етамбутол можна не застосовувати, що утворює схему 2HRZ/4HR *(19)*.

Як правило, ВООЗ не рекомендує продовжувати курс лікування понад 6 місяців *(1)*, оскільки є докази того, що пролонгація цієї схеми не підвищує ефективність зі статистичною значущістю. Перші 2 місяці лікування, які включають чотири препарати, зазвичай забезпечують достатню бактерицидну активність цієї схеми. Отже, наявність одного або кількох результатів мазка мокротиння, які залишаються позитивними через 2 місяці, зазвичай свідчить про наявність загиблих бацил, однак у деяких випадках це може бути пов'язано з невиявленою стійкістю до одного або кількох препаратів. Якщо клінічне або рентгенологічне покращення не спостерігається, а також є підозра на лікарську стійкість або можливу терапевтичну невдачу, необхідно терміново провести швидке діагностичне тестування, щоб виключити ці варіанти, а також посів і ТМЧ, що дозволить скоригувати стратегію лікування *(21)*.

Було проведено систематичні огляди літератури щодо доз препаратів першого ряду (рифампіцин, ізоніазид, етамбутол, піразинамід), які застосовуються для лікування чутливого ТБ в дорослих та дітей. За результатами оглядів, рекомендовані ВООЗ дози рифампіцину, ізоніазиду, етамбутолу і піразинаміду залишаються чинними для дорослих і дітей. (**Додатки 1 та 2**)

3.3 Міркування щодо впровадження

6-місячна схема, що містить рифампіцин, є стандартною схемою лікування медикаментозно-чутливого туберкульозу (МЧ-ТБ) у багатьох країнах і використовується протягом багатьох років; отже, існує значний практичний досвід застосування цієї схеми.

Швидка діагностика та універсальне тестування на чутливість до препаратів (ТМЧ) — це рекомендована ціль для всіх національних програм з туберкульозу (НТП) *(3)*. У середовищах, де результати ТМЧ ще не доступні на регулярній основі для ведення індивідуальних пацієнтів, рішення про емпіричне застосування цієї схеми ухвалюється на основі анамнезу та клінічного судження.

Діагностичні проблеми охоплюють віддаленість пацієнтів від ЗОЗ, де здійснюється якісна діагностика ТБ, технічні складнощі в проведенні цих тестів та складнощі з доступом до медичних послуг. Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) ще більше ускладнила швидкий і універсальний доступ до якісної діагностики ТБ. Крім того, діагностика ТБ в дітей є особливо складною.

НТП повинні збирати та використовувати національні дані епіднагляду за лікарською стійкістю (DRS), щоб оцінити рівень МР/РР-ТБ . Періодичні дослідження медикаментозної стійкості або постійний нагляд у кожній країні є важливими для моніторингу впливу схеми та загальної програми лікування *(1)*.

Щоб підвищити прихильність до лікування та мінімізувати набуття МР/РР-ТБ , НТП мають забезпечити належну підтримку лікування в контексті пацієнт-орієнтованої допомоги. Впровадження підтримки лікування та такої медичної допомоги потребує ресурсів для забезпечення оптимальної прихильності до лікування та забезпечення просвіти та консультування пацієнтів *(1)*. Важливо проводити просвіту та підтримувати пацієнтів, щоб забезпечити завершення лікування всіма призначеними дозами протягом запланованого періоду *(1)*.

Оптимальним вважається щоденне дозування, оскільки воно знижує ймовірність виділення стійких мутантних мікроорганізмів. Однак забезпечення щоденної підтримки лікування може бути складним завданням для НТП.

Використання таблеток із фіксованою комбінацією доз (КФД) може принести організаційні переваги, зокрема: КФД з доведеною біодоступністю також можуть надавати додаткові переваги, особливо в умовах, де є багато хворих на ТБ та обмежена кількість медичних працівників, оскільки КФД зменшують потребу в додатковому медичному персоналі та в навчанні щодо дозування та відпуску препаратів, водночас сприяючи меншій кількості таблеток, що приймаються, для пацієнтів. Разом з тим, КФД не дають такої гнучкості, як роздільні лікарські форми, і не завжди дозволяють індивідуально підібрати дозування *(1)*.

НТП мають закуповувати певну кількість роздільних або монопрепаратів для конкретних ситуацій лікування. Наявність однокомпонентних лікарських форм також була б корисною для програм у випадках побічних реакцій на протитуберкульозні препарати, коли необхідно повторно вводити лікарські засоби по одному (див. подробиці в розділі 8) *(1)*.

3.4 Підгрупи пацієнтів

Цю 6-місячну схему можна застосовувати у всіх підгрупах, включно з PLHIV та дітьми. Ця схема також може бути використана в пацієнтів із позалегеневим ТБ, за винятком пацієнтів із ТБ, що вражає центральну нервову систему, або з кістково-суглобовими формами ТБ.

3.4.1 Люди, які живуть з ВІЛ

Взаємодія рифампіцину (основного засобу лікування ТБ) з антиретровірусною терапією (АРТ) викликає занепокоєння в разі ВІЛ-асоційованого ТБ. У разі застосування 6-місячної схеми, що містить рифампіцин, ці взаємодії між лікарськими засобами можуть призвести до зниження концентрації антиретровірусних препаратів. У 2016 році ВООЗ опублікувала ключові міркування щодо одночасного ведення терапії ТБ і ВІЛ *(22)*. Стандартне протитуберкульозне лікування, що містить рифампіцин, було рекомендовано в комбінації з АРТ на основі ефавіренцу. І навпаки, ключовими протипоказаними комбінаціями препаратів були рифампіцин з невірапіном та інгібіторами протеази. У людей з ВІЛ-асоційованим ТБ, які отримують ці препарати, рифабутин (якщо доступний) був запропонований як доречна заміна рифампіцину.

Відомо, що рифампіцин знижує плазмові концентрації препаратів проти ВІЛ долутегравір. Це призвело до занепокоєння щодо ефективності та розвитку стійкості ВІЛ через нижчі рівні долутегравіру. У таких випадках настанови ВООЗ рекомендують коригувати дозу, призначаючи 50 мг долутегравіру двічі на день (замість разової добової дози 50 мг) *(22)*. Ці рекомендації все ще діють, хоча з'являються докази того, що розділення дози долутегравіру на два прийоми може не знадобитися. Дослідження в Ботсвані продемонструвало ефективність та безпеку стандартної дози долутегравіру при одночасному прийомі ефавірензовмісної схеми у ВІЛ-позитивних пацієнтів із ТБ, які отримували рифампіцин *(23)*.

3.4.2 Діти

Діти з підозрюваним або підтвердженим туберкульозом легень або туберкульозним ураженням периферичних лімфатичних вузлів, які проживають у середовищах із низькою поширеністю ВІЛ-інфекції або стійкості до ізоніазиду, або діти, які є ВІЛ-негативними, можуть лікуватися за схемою: три препарати (HRZ) протягом 2 місяців, два препарати (HR) протягом наступних 4 місяців, з дозуванням, наведеним у **Додатку 4**. Лікування може потребувати корекції дози, щоб узгодити вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят *(19)*.

Зменшення кількості таблеток, що приймаються, якезабезпечується використанням рекомендованих КФД, може бути особливо цінним у пацієнтів із супутніми захворюваннями (зокрема, ВІЛ-інфекцією) та в пацієнтів дитячого віку (які можуть мати певні складнощі з ковтанням великої кількості таблеток). Тому доступність приємних на смак лікарських форм, що диспергуються, спеціально розроблених для дітей, має першочергове значення.

Пацієнти з деякими специфічними захворюваннями (наприклад, непереносність деяких протитуберкульозних препаратів або порушення функції печінки або нирок), ймовірно, потребують індивідуальної корекції дози препаратів; однак це можна зробити лише за допомогою окремих лікарських форм.

3.5 Моніторинг лікування

Слід забезпечити стандартний моніторинг лікування для оцінки відповіді на терапію та виявлення можливих побічних реакцій (ПР).

Доступні інструменти моніторингу лікування включають: бактеріологічні обстеження (мазок мокротиння, посів, ТМЧ), рентгенографію органів грудної клітини (РГ ОГК), клінічний огляд лікарем, який веде пацієнта.

Ключові часові точки для обов'язкових обстежень з моніторингу ТБ: через 2 місяці лікування (особливо якщо немає покращення і є підозра на лікарську стійкість або можливу невдачу лікування), та по завершенні курсу лікування.

Якщо мазок мокротиння після інтенсивної фази лікування (тобто наприкінці 2-го місяця) позитивний, а пацієнт не демонструє клінічного або рентгенологічного покращення, слід провести посів мокротиння та ТМЧ. На підставі цих результатів необхідно провести повторне оцінювання пацієнта для виявлення можливих чинників ризику невдачі лікування і, в разі потреби, змінити стратегію лікування.

Посів та ТМЧ важливі для визначення, чи життєздатні бацили, і чи існує раніше невиявлена лікарська стійкість.

Може виникнути мальабсорбція ліків та лікарська взаємодія (ЛВ), особливо у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), пацієнтів із цукровим діабетом, тих, хто перебуває у відділенні інтенсивної терапії, або отримує супутнє лікування. Якщо клініцист підозрює мальабсорбцію, корисно провести обстеження та моніторинг рівнів у крові препаратів, що входять до схеми; це можна зробити за допомогою терапевтичного моніторингу лікарських засобів *(24)*. Розділ 9 містить додаткову інформацію щодо: клінічного моніторингу у випадках побічних реакцій на протитуберкульозні препарати, та моніторингу лікування з використанням мазка мокротиння, посіву та рентгенології.

4. Лікування МЧ-ТБ з використанням 4-місячної схеми 2HPMZ/2HPM

Три дослідження III фази (REMoxTB, OFLOTUB і RIFAQUIN) не змогли довести не менш ефективність коротших схем лікування МЧ-ТБ *(25–27)*. Натомість, нове дослідження III фази Study 31 *(1)* оцінило ефективність і безпеку двох 4-місячних схем лікування МЧ-ТБ *(28)*. Пацієнтів із 13 країн було залучено до багатоцентрового, відкритого, трирукавого рандомізованого дослідження не менш ефективності (RCT), яке проводилось серед підлітків та дорослих (віком ≥12 років) із позитивними мазком і посівом мокротиння при МЧ-ТБ легень *(28)*.

4-місячна схема, що містить рифапентин і моксифлоксацин, продемонструвала не менш ефективність порівняно зі стандартною схемою (рекомендованою ВООЗ 2HRZE/4HR). Первинною кінцевою точкою *ефективності* дослідження 31 було виживання без захворювання на туберкульоз через 12 місяців після рандомізації, тоді як первинною кінцевою точкою безпеки була частка учасників з ПР 3-го ступеня або вище під час лікування препаратами дослідження.

Частка пацієнтів, які вилікувалися, становила 84,5%, водночас показник утримання в лікуванні дорівнював 99,7%, смертність від усіх причин була 0,4% за 14 днів після закінчення лікування. Побічні реакції 3 ступеня або вище: У групі рифапентин–моксифлоксацин — 18,8%. У стандартній групі 2HRZE/4HR — 19,3% *(28)*.

Незначні відмінності в загальній смертності, частоті побічних реакцій і трохи вища прихильність до лікування, порівняно з 6-місячною схемою, дозволили ВООЗ рекомендувати цю коротшу 4-місячну схему, як зазначено нижче:

№	Рекомендація
2.1	**Особи віком від 12 років і старше з легеневим туберкульозом з чутливістю до препаратів (Ч-ТБ) можуть отримувати 4-місячну схему лікування, що включає ізоніазид, рифапентин, моксифлоксацин і піразинамід[9]** **(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)**

4.1 Відповідність пацієнтів критеріям призначення

Дорослі та діти віком від 12 років із масою тіла понад 40 кг, які хворіють на медикаментозно-чутливий туберкульоз легень, можуть отримувати цю схему лікування, включаючи осіб, які також живуть з ВІЛ і мають рівень CD4 понад 100 клітин/мм³, а також пацієнтів із цукровим діабетом. Наступні винятки, докладно описані в підрозділі 4.4.2, заслуговують на увагу:

- пацієнти з масою тіла менш як 40 кг;
- пацієнти з тяжким позалегеневим туберкульозом (наприклад, туберкульозний менінгіт, дисемінований туберкульоз, остеоартикулярний або абдомінальний туберкульоз);
- ЛЖВ (PLHIV) з кількістю CD4 менше 100 клітин/мм³;
- діти та підлітки віком до 12 років;
- вагітні, жінки, які годують грудьми, та жінки в післяпологовий період.

[9] Два місяці ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду, далі два місяці ізоніазиду, рифапентину та моксифлоксацину.

4.2 Склад і тривалість схеми лікування

Схема, оцінена в Дослідженні 31, включала 8 тижнів щоденного прийому ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду, а потім 9 тижнів щоденного прийому ізоніазиду, рифапентину та моксифлоксацину (2HPMZ/2HPM).

Для цієї схеми рекомендоване щоденне дозування (тобто 7 днів на тиждень, як у Дослідженні 31), з можливістю використання супроводу з боку асистента з лікування або лікування з відеопідтримкою (VST).

Доза рифапентину становила фіксовано 1200 мг, а моксифлоксацину — 400 мг. Інші препарати застосовувалися у стандартних рекомендованих дозах (див. **Додаток 4**). Дослідження базувалося на схемі з моксифлоксацином, тому заміна моксифлоксацину іншим ПТП не рекомендується.

Як і для інших схем, ВООЗ не рекомендує подовжувати схему понад заплановану тривалість у 4 місяці.

Перші 2 місяці лікування, які включають чотири препарати, зазвичай забезпечують достатню бактерицидну активність цієї схеми. Отже, наявність одного або кількох результатів мазка мокротиння, які залишаються позитивними через 2 місяці, зазвичай свідчить про наявність загиблих бацил, однак у деяких випадках це може бути пов'язано з невиявленою стійкістю до одного або кількох препаратів. Якщо пацієнт не демонструє клінічного та рентгенологічного покращення, і є підозра на лікарську стійкість або можливу невдачу лікування, слід якнайшвидше провести швидке діагностичне тестування для виключення такої ймовірності, а також посів і ТМЧ, щоб мати підстави для корекції лікувальної стратегії.

4.3 Міркування щодо впровадження

Під час прийняття рішення щодо впровадження цієї схеми необхідно враховувати кілька чинників: ТМЧ, підтримку лікування, пігулкове навантаження, вартість препаратів, прийом короткої схеми разом із їжею, навчання медичних працівників та критерії, які визначають вибір схеми лікування. Ці аспекти розглядаються нижче.

ТМЧ

Хоча використання ТМЧ у принципі має бути універсальним, воно все ще не є доступним у всіх умовах. Однак швидка ТМЧ для ключових препаратів, включно з ізоніазидом, рифампіцином і фторхінолонами, стрімко розширюється. ВООЗ рекомендує проводити швидке генотипове тестування на ТБ та РР-ТБ як початковий тест при діагностиці; якщо ТМЧ на фторхінолони та ізоніазид можна виконати одночасно, це може полегшити призначення найбільш відповідної схеми лікування, хоча таке тестування має наслідки для витрат, логістики та навантаження на лабораторії.

З практичного погляду, хоча це й бажано, вихідна ТМЧ на ПТП не є необхідною у пацієнтів із підтвердженим рифампіцин-чутливим ТБ за надійним швидким молекулярним тестом, рекомендованим ВООЗ. Поширеність стійкості до ПТП у пацієнтів без підтвердженої стійкості до рифампіцину зазвичай є низькою *(5–9)*, але може сягати 15% у пацієнтів з документованим МС-ТБ *(4)*. У регіонах, де поширеність стійкості до ПТП у пацієнтів з МЧ-ТБ є вищою через широке використання цих препаратів для інших станів, вихідна ТМЧ на ПТП є вкрай рекомендованою для виключення стійкості.

Підтримка лікування

У Дослідженні 31 пацієнти отримували лікування 7 днів на тиждень. На початкових етапах впровадження цієї схеми підтримка лікування з наглядом може мати важливе значення з огляду на нинішнє пігулкове навантаження та відсутність форми фіксованої комбінації (КФД). Чинні рекомендації ВООЗ підтримують використання нагляду, а також інших форм підтримки пацієнтів; загалом, навіть попри те, що ця схема є коротшою, підтримка пацієнтів залишається ключовим елементом програм протитуберкульозного лікування.

Пігулкове навантаження

На даний момент загальне пігулкове навантаження буде високим для пацієнтів, які отримують цю 4-місячну схему, оскільки наразі не існує таблетки у формі КФД для цієї схеми. Це може впливати на сприйняття схеми пацієнтами; втім, ситуація може змінитися із поширенням використання цієї схеми, що створить попит на схему та її складові препарати.

Вартість препаратів

Наразі вартість коротшої схеми значно вища, ніж у 6-місячної схеми 2HRZE/4HR, переважно через включення рифапентину. Ця ситуація також може змінитися із поширенням застосування цієї схеми, що створить попит на неї та її складники. Кілька фармацевтичних компаній готові вивести на ринок якісний рифапентин, включаючи генеричні форми. Доступність рифапентину для цієї схеми також може залежати від впровадження схем профілактики ТБ, що містять рифапентин.

Прийом коротшої схеми лікування з їжею

У деяких умовах призначення коротшої схеми разом із їжею може бути ускладненим. У Дослідженні 31 щодня призначалася фіксована доза рифапентину 1200 мг разом із їжею. Фармакокінетичне та фармакодинамічне моделювання передбачило, що доза рифапентину 1200 мг без їжі забезпечить площу під кривою (AUC), подібну до AUC при дозі 900 мг із високожирною їжею. Оскільки цільове значення AUC для рифапентину перебуває між рівнем, досягнутим із дуже жирною їжею, та рівнем при дозі 900–1200 мг, було запропоновано стратегію застосування дози 1200 мг рифапентину з помірною кількістю їжі, виходячи з того, що споживання дуже жирної їжі може бути нереалістичним в умовах стандартної протитуберкульозної допомоги, тоді як прийом препарату з їжею загалом є здійсненним. Для деяких препаратів (наприклад, моксифлоксацину) їжа може затримувати абсорбцію.

Навчання медичних працівників

Навчання буде необхідним під час впровадження 4-місячної схеми в програмний контекст. Однак це є типовою умовою для будь-якої нової програмної інтервенції, і можливість скоротити тривалість лікування та потенційно охопити більше пацієнтів може компенсувати початкові інвестиції в навчання.

Критерії, що визначають вибір схеми лікування

Критерії відповідності для призначення цієї схеми, вік пацієнта та його уподобання мають бути основними орієнтирами при виборі між 6-місячною та 4-місячною схемами. Інші місцеві фактори також можуть відігравати роль, зокрема наявність і вартість рифапентину.

4.4 Підгрупи

Дані Дослідження 31 дозволили провести аналіз чотирьох груп пацієнтів: осіб, які живуть з ВІЛ (PLHIV), осіб із цукровим діабетом, осіб із низькою масою тіла (тобто індекс маси тіла [ІМТ] <17,9 кг/м²) та пацієнтів із поширеним ураженням легеневої тканини (за критерієм >50% паренхіми легень РГ ОГК) Хоча статистично значущих відмінностей між 4-місячною схемою та чинною стандартною схемою 2HRZE/4HR не виявлено, кількість пацієнтів у деяких із цих підгруп була невеликою *(1).*

Додаткові фармакокінетичні аналізи, які наразі проводяться дослідниками, стануть доступними в майбутньому та можуть надати додаткову інформацію про рівні впливу лікарських засобів у цих групах. Інші підгрупові аналізи, проведені в рамках дослідження, включали аналіз за віковою групою, статтю, наявністю карієсу, розміром карієсу, ступенем очищення мазка мокротиння, історією куріння, пороговими значеннями циклу Xpert® та часом до позитивного результату (дні) за допомогою автоматизованої системи рідких культур індикаторної трубки росту мікобактерій (MGIT).

4.4.1 Підгрупи, у яких можна використовувати коротшу схему лікування

Коротшу схему лікування можна використовувати у ЛЖВ, осіб із цукровим діабетом (хоча наявні докази є обмеженими), пацієнтів із поширеним ураженням легень, а також у дітей і підлітків (*1*).

Люди, які живуть з ВІЛ

У Дослідженні 31 взяла участь достатня кількість осіб, які живуть з ЛЖВ (приблизно 8%), більшість з яких отримували антиретровірусну терапію (АРТ). Таким чином, наявні достатні докази на користь застосування цієї схеми, якщо рівень CD4 не нижчий за 100 клітин/мм³.

Люди з цукровим діабетом

Існує небагато даних щодо використання цієї схеми серед осіб із цукровим діабетом, проте додаткова інформація з фармакокінетичних досліджень стане доступною в майбутньому. Отже, хоча коротшу схему можна розглядати як варіант, доцільно уважно моніторити цю групу пацієнтів на предмет гепатотоксичності, а за наявності підозри на мальабсорбцію (через діабет або взаємодію з гіпоглікемічними препаратами) за можливості розглянути питання про терапевтичний моніторинг концентрацій лікарських засобів. Додаткова інформація щодо ефективності цієї схеми в цій групі буде важливою, оскільки діабет є поширеним у деяких країнах. Додаткові відомості про ведення пацієнтів із порушенням функції печінки наведено в Розділі 8.

Люди з поширеною формою туберкульозу легень

У дослідженні оцінювали наявність каверн та ступінь ураження за даними рентгенографії органів грудної клітини (РГ ОГК), включаючи відсоток ураження та розмір каверн (відсутні, <4 см або ≥4 см). Для деяких підгруп існують обмежені або відсутні докази щодо використання коротшої схеми, проте її можна розглядати як варіант, оскільки були зареєстровані сприятливі результати в пацієнтів із поширеним ураженням легень.

Діти та підлітки

4-місячна схема, що включає рифапентин і моксифлоксацин (2HPMZ/2HPM), може бути призначена підліткам віком від 12 років і з масою тіла щонайменше 40 кг, які мають легеневу форму ТБ, незалежно від тяжкості захворювання *(29)*. Фактори, які слід врахувати перед вибором цієї схеми:

- її не слід використовувати у дітей і підлітків віком до 12 років;
- її не слід призначати підліткам із позалегеневими формами ТБ, такими як туберкульозний менінгіт, дисемінований (міліарний) ТБ, остеоартикулярний ТБ або абдомінальний ТБ.

4.4.2 Підгрупи, у яких схема не рекомендована

У деяких підгрупах доказів немає, оскільки вони були виключені з участі у клінічному випробуванні. Використання коротшої схеми поза межами досліджень не рекомендовано у таких підгрупах:

Пацієнти з масою тіла менш як 40 кг

Низька маса тіла може вказувати на тяжкі форми ТБ; тому в цій підгрупі доцільно проводити ретельний нагляд і використання 6-місячної схеми, з якою набуто більше досвіду.

Пацієнти із позалегеневим ТБ

У пацієнтів із туберкульозом мозкових оболонок, дисемінованим (міліарним) ТБ, остеоартикулярним або абдомінальним ТБ застосування цієї схеми не рекомендоване.

ЛЖВ із кількістю CD4 менш ніж 100 клітин/мм^3

Низький рівень CD4 вказує на тяжкий імунодефіцит, що підвищує ризик рецидиву в цій групі.

Діти та підлітки віком до 12 років

Наразі немає доказів щодо застосування цієї схеми в цій віковій групі.

Вагітні, жінки, які годують грудьми, та жінки в післяпологовий період

На сьогодні немає доказів щодо безпеки та ефективності цієї схеми в цих групах.

4.5 Моніторинг лікування

Чинні рекомендації щодо моніторингу відповіді на лікування медикаментозно-чутливого туберкульозу (МЧ-ТБ) залишаються без змін. ВООЗ не рекомендує проводити електрокардіограму (ЕКГ) на етапі призначення коротшої схеми (якщо лише на це немає клінічних показань), а лабораторний моніторинг, зокрема тестування функції печінки (LFT), однаковий для обох схем лікуванням *(1)*. У деяких країнах можуть бути інші вимоги до LFT і ЕКГ, пов'язані з попередженням типу "чорна скринька" для моксифлоксацину (що стосується подовження інтервалу QTc). У ряді країн рекомендовано клінічний моніторинг щодо рідкісних, але можливих побічних реакцій, пов'язаних із моксифлоксацином, спільних для всіх ПТП (наприклад, тендиніт, діарея, спричинена *Clostridium difficile*, та периферична нейропатія). Такий моніторинг слід проводити відповідно до національних протоколів.

Національні програми боротьби з ТБ (НПТ) мають здійснювати клінічне спостереження за пацієнтами, регулярно проводити огляди, а також проводити щонайменше мікроскопію мазка мокротиння після 2 місяців лікування для оцінки бактеріологічної відповіді. Відсутність клінічної або бактеріологічної відповіді може бути підставою для проведення додаткової клінічної та рентгенологічної оцінки, доповненої посівом мокротиння та ТМЧ. Хоча лікування можна продовжувати під час очікування результатів, після їх надходження лікар отримає необхідні дані для корекції схеми лікування або стратегії терапії. Додаткову інформацію щодо моніторингу лікування наведено в Розділі 9.

5. Лікування МЧ-ТБ за 4-місячною схемою 2HRZ(E)/2HR

Як і в дорослих, лікування ТБ у дітей і підлітків включає інтенсивну фазу тривалістю 2 місяці, після якої йде фаза продовження тривалістю 2–4 місяці. Під час інтенсивної фази туберкульозні бацили швидко знищуються для запобігання прогресуванню хвороби, передачі інфекції та розвитку лікарської стійкості. У фазі продовження усуваються сплячі бацили з метою досягнення вилікування і профілактики рецидиву. Вибір схеми лікування ТБ залежить від тяжкості захворювання та віку пацієнта. Рішення щодо включення четвертого препарату — етамбутолу — до інтенсивної фази залежить від ВІЛ-статусу пацієнта або поширеності ВІЛ-інфекції чи ізоніазид-резистентності у конкретному середовищі. У дітей і підлітків віком від 3 місяців до 16 років із нетяжким ТБ рекомендовано застосовувати 4-місячний курс лікування. Ця рекомендація ґрунтується на доказах, отриманих у рамках дослідження SHINE — великого дослідження III фази, спрямованого на оцінку тривалості лікування ТБ у дітей із нетяжким медикаментозно-чутливим ТБ. У дослідженні було встановлено, що 4-місячна схема лікування (2 місяці ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду з етамбутолом або без нього, далі 2 місяці ізоніазиду та рифампіцину — 2HRZ(E)/2HR) не поступається стандартній 6-місячній схемі (2HRZ(E)/4HR) *(1, 30)*.

№	Рекомендація
2.2	**У дітей та підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак МР/РР-ТБ) треба використовувати 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR)** **(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)**

5.1 Відповідність пацієнтів критеріям призначення

Критерії придатності для дітей і підлітків узагальнено у **Вставці 5.1** *(31)*.

Вставка 5.1. Критерії придатності для 4-місячної схеми лікування (2HRZ(E)/2HR) у дітей і підлітків віком від 3 місяців до 16 років у різних умовах

А. У дітей і підлітків, яким проведено бактеріологічне тестування та рентгенографію органів грудної клітини (РГ ОГК), 4-місячну схему лікування слід розпочинати у разі відповідності наступним трьом критеріям:

➔ Висновки РГ ОГК, що відповідають нетяжкому ТБ (РГ ОГК бажано виконати на початку лікування):
- внутрішньогрудний лімфаденіт без значущої обструкції дихальних шляхів; або
- ТБ легень, обмежений однією часткою без порожнин та без міліарного патерну; або
- неускладнений плеврит (без пневмотораксу або емпієми);

- Результати Xpert MTB/RIF або Ultra — негативні, "trace", "дуже низький" або "низький", або негативна мазокова мікроскопія (якщо Xpert недоступний);
- Дитина або підліток має легкі симптоми, що не потребують госпіталізації.

B. У разі відсутності доступу до РГ ОГК, можна застосовувати 4-місячну схему, якщо виконуються такі критерії:

- ТБ, який є негативним, слідовим, дуже низьким або низьким за допомогою Xpert MTB/RIF або Ultra, або негативним за мазком (якщо Xpert MTB/RIF або Ultra недоступні); І дитина або підліток має легкі симптоми, які не потребують госпіталізаціїа .
  АБО
- ізольований туберкульоз позагрудних (периферичних) лімфатичних вузлів, без підтвердженого або підозрюваного ураження інших позалегеневих локалізацій хвороби; І дитина або підліток має легкі симптоми, які не потребують госпіталізації.

C. За відсутності бактеріологічного тестування та РГ ОГК, 4-місячну схему можна починати, якщо виконується одна з наступних умов:

- ізольований туберкульоз позагрудних (периферичних) лімфатичних вузлів, без підтвердженого або підозрюваного ураження інших позалегеневих локалізацій хвороби; І дитина має легкі симптоми, які не потребують госпіталізації;
  АБО
- у дитини є клінічний діагноз туберкульозу легень І дитина має легкі симптоми, які не потребують госпіталізації.

[a] Легкі симптоми, що не потребують госпіталізації, означають:

- відсутність будь-яких ознак небезпеки або ознак високого пріоритету, зазначених у Таблиці 4.5 (підрозділ 4.3.9.2).

Діти та підлітки, у яких розпочато лікування за 4-місячною схемою без РГК, повинні перебувати під щомісячним спостереженням:

- симптоми ТБ повинні зникнути протягом одного місяця після початку лікування;
- очікується, що дитина або підліток буде повністю здоровим, включно з відновленням нормального харчового статусу (як до початку захворювання на ТБ) після 4 місяців лікування.

Лікування слід подовжити до 6 місяців, якщо після 4 місяців у дитини або підлітка не спостерігається клінічного покращення (збільшення маси тіла та/або зникнення симптомів ТБ). Їх слід обстежити на наявність МР-ТБ і захворювань, не пов'язаних з туберкульозом (наприклад, злоякісних новоутворень або захворювань легенів, пов'язаних з ВІЛ), а також на предмет поганої прихильності до лікування.

5.2 Склад і тривалість схеми лікування

Схема, що вивчалася у випробуванні SHINE, складалася з 2 місяців щоденного прийому ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду, з етамбутолом або без нього (2HRZ(E)), після чого – щоденний прийом ізоніазиду та рифампіцину (2HR).

У випробуванні SHINE етамбутол застосовувався в перші 2 місяці лікування відповідно до місцевої політики в пункті набору учасників як для 4-місячної схеми, так і для порівняльної 6-місячної

схеми. Усі ДІТИ ТА ПІДЛІТКИ, які живуть з ВІЛ, у дослідженні SHINE отримували етамбутол протягом перших 2 місяців лікування (незалежно від того, яку схему лікування вони отримували Таким чином, переважним є призначення етамбутолу в перші 2 місяці лікування дітям і підліткам, які живуть з ВІЛ і отримують 4-місячну схему, незалежно від поширеності ВІЛ в популяції. Крім того, етамбутол рекомендується додавати до 4-місячної схеми лікування на перші 2 місяці у країнах з високою поширеністю ізоніазидостійкості або ВІЛ-інфекції. Для цієї схеми також рекомендований щоденний прийом препаратів (тобто 7 днів на тиждень), бажано під наглядом (безпосереднім або відеоспостереженням за лікуванням – VST).

Дози відповідають тим, які рекомендовані для 6-місячної схеми 2HRZE/4HR (див. **Додаток 4**).

Лікування слід подовжити до 6 місяців або змінити, якщо діти або підлітки не демонструють клінічного покращення після 4 місяців лікування (тобто не набрали вагу або не зникли симптоми ТБ). Ці люди повинні бути ретельно обстежені на наявність МС-ТБ, захворювань, не пов'язаних з ТБ (наприклад, злоякісних новоутворень або захворювань легенів, пов'язаних з ВІЛ), а також поганої прихильності до лікування. Перші 2 місяці лікування, які включають три або чотири препарати, зазвичай є достатніми для досягнення сильної бактерицидної дії цієї схеми. Якщо пацієнти є негативними за мазком (або мають пауцибактеріальний процес), і на РГ ОГК немає каверн, то позитивний результат мазка після 2 місяців лікування може свідчити про нерозпізнану лікарську стійкість. Якщо немає клінічного або рентгенологічного покращення (наприклад, з'являються каверни), і підозрюється стійкість або потенційна неефективність лікування, слід негайно провести експрес-діагностику, а також посів та тестування на лікарську чутливість (ТМЧ), щоби мати підстави для корекції стратегії лікування.

5.3 Особливості впровадження

Оцінювання тяжкості захворювання

Доступ до рентгенографії грудної клітки (РГ ОГК) є важливим фактором впровадження для оцінки тяжкості туберкульозу (ТБ) у дітей та підлітків молодшого віку, а також корисним для ухвалення рішення щодо тривалості лікування *(1)*. На нижчих рівнях системи охорони здоров'я доступ до РГ ОГК часто обмежений, або ж якість рентгенограм та здатність їх інтерпретувати можуть бути недостатніми; це може мати наслідки для рівності, оскільки викликає додаткові витрати з боку пацієнтів. Таким чином, реалізація РГ ОГК залежить від умов. Важливо чітко визначити, що означає "нелегеневий перебіг" захворювання, і НТП слід заохочувати розширювати доступ до якісної РГ ОГК та навчати медичних працівників її інтерпретації. Якщо тяжкість ТБ у дітей можна належно оцінити в рамках програми, тоді впровадження 4-місячної схеми є цілком реальним.

Можливість оцінки тяжкості ТБ є ключовим аспектом впровадження, особливо у місцях, де немає доступу до РГ ОГК або кваліфікованих фахівців для її оцінки, а також у регіонах, де відсутні рекомендовані ВООЗ діагностичні тести. РГ ОГК є критично важливим інструментом для оцінки тяжкості внутрішньогрудного ураження. Поширений або запущений туберкульоз легень у дітей віком до 15 років зазвичай визначається за наявністю каверн або двостороннього ураження на рентгенограмі легень *(17)*. Як зазначено вище, до форм нелегеневого ТБ відносяться ТБ периферичних лімфовузлів, внутрішньогрудний лімфовузловий ТБ без обструкції дихальних шляхів, неускладнений туберкульозний плеврит або пауцибактеріальний, безкавернозний процес, обмежений однією часткою легень, без міліарного малюнка.

Докладні вказівки щодо впровадження наведено в операційному довіднику щодо ведення ТБ у дітей і підлітків *(31)*. У них враховано особливості системи охорони здоров'я та національного контексту, включно з наявністю діагностичних інструментів для постановки діагнозу та оцінки тяжкості захворювання. Цей посібник містить критерії для оцінки тяжкості захворювання, у тому числі клінічні критерії в разі відсутності РГ ОГК, швидкої діагностики чи бактеріологічних тестів, для визначення придатності пацієнта до призначення короткої схеми лікування.

Континуум між інфікуванням та захворюванням на ТБ

Континуум між інфікуванням та захворюванням на ТБ є важливою складовою для впровадження. Використання 4-місячної схеми лікування нелегеневої форми ТБ звужує відмінності між нещодавно рекомендованими схемами профілактичного лікування ТБ (ТРТ) (32) та лікування нелегеневих форм ТБ у дітей. Це особливо актуально щодо профілактичної схеми 3HR, яка передбачає прийом ізоніазиду та рифампіцину протягом 3 місяців у дітей.

Розслідування контактів

Розширення підходів до розслідування контактів є ще одним аспектом впровадження. Це може покращити раннє виявлення випадків нелегеневого ТБ у дітей, які можуть отримати користь від 4-місячної схеми лікування.

Придатні для дітей форми препаратів

Національним програмам боротьби з ТБ (НПТ) рекомендується надавати пріоритет дитячим формам фіксованих комбінацій (КФД) для лікування дітей із масою тіла до 25 кг; наприклад, 3-КФД HRZ 50/75/150 мг (з додаванням або без диспергованого етамбутолу) та 2-КФД HR 50/75 мг*(19)*.

Навчання медичних працівників

Іншим ключовим чинником успішного впровадження коротшої схеми лікування є нарощування потенціалу медичних працівників усіх рівнів системи охорони здоров'я щодо діагностичних підходів (включаючи алгоритми прийняття рішень), критеріїв відбору на 4-місячну схему і моніторингу дітей, які отримують лікування першого ряду. Навчання буде необхідним при впровадженні цієї схеми на програмному рівні. Утім, це стандартна вимога до будь-якого нового втручання, і можливість скоротити тривалість лікування й охопити більше пацієнтів може компенсувати початкові інвестиції в навчання.

5.4 Підгрупи

5.4.1 Підгрупи, для яких рекомендовано схему лікування

Діти з туберкульозом периферичних лімфатичних вузлів

Хоча кількість дітей з туберкульозом периферичних лімфатичних вузлів у дослідженні SHINE була невеликою (N = 19 у групі з 16-тижневим лікуванням та N = 21 у групі з 24-тижневим лікуванням), різниці у частоті несприятливих наслідків між цими групами не виявлено. Дослідження SHINE також показало, що 16-тижневе лікування не було менш ефективним за 24-тижневе у дітей із поєднанням туберкульозу периферичних лімфатичних вузлів і легеневого туберкульозу (N = 182 у 16-тижневій групі та N = 171 у 24-тижневій групі). Ці результати можуть бути запевненням для клініцистів у разі, коли спостерігається начебто відстрочена клінічна відповідь на лікування туберкульозу, що часто зустрічається у дітей з ураженням периферичних лімфатичних вузлів (коли лімфатичні вузли залишаються збільшеними навіть після завершення лікування).

Діти та підлітки, які живуть з ВІЛ

Діти та підлітки, які живуть з ВІЛ, могли бути включені у дослідження SHINE; у 16-тижневу групу було залучено 65 (11%) таких учасників, а в 24-тижневу — 62 (10%), з яких 49% у 16-тижневій групі та 43% у 24-тижневій на момент включення вже отримували антиретровірусну терапію (АРТ). Серед цієї підгрупи 20% мали рівень CD4 нижче 200 клітин/мм³ в обох групах, а 51% у 16-тижневій та 63% у 24-тижневій групах були класифіковані як «тяжкі»

відповідно до імунологічної класифікації ВООЗ щодо прогресуючої ВІЛ-інфекції *(33)*. У цій підгрупі також було показано, що 16-тижнева схема не поступається 24-тижневому, хоча 95% довірчий інтервал (ДІ) для різниці з контрольною групою за частотою несприятливих результатів був широким (різниця ризиків –4,3; 95% ДІ: –14,9 до 6,2).

Клініцисти можуть розглядати можливість призначення 4-місячного лікування дітям і підліткам, які живуть з ВІЛ і мають нетяжкий туберкульоз, з урахуванням ступеня імуносупресії, статусу АРТ та наявності інших опортуністичних інфекцій *(34)*. Ці пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом, особливо на четвертому місяці лікування, і у разі недостатнього прогресу курс лікування має бути подовжений до 6 місяців.

5.4.2 Підгрупи, для яких схема не рекомендується

Діти з тяжким гострим недоїданням

У межах дослідження SHINE не проводився окремий аналіз підгрупи дітей із тяжким гострим недоїданням (ТГН)[10] через незначну кількість таких учасників (30 дітей із ТГН у 16-тижневій групі та 33 — у 24-тижневій). Оскільки ТГН вважається одним із тривожних симптомів, навіть якщо у таких дітей діагностовано нетяжку форму туберкульозу, перевагу слід надавати 6-місячному курсу лікування ТБ.

5.5 Моніторинг лікування

Усім дітям та підліткам, яким розпочато лікування туберкульозу (ТБ), слід проводити оцінку ефективності лікування принаймні за таким графіком:

- *Діти та підлітки без ВІЛ-інфекції* — через 2 тижні та 4 тижні після початку лікування, по завершенні інтенсивної фази (через 2 місяці) та після завершення повного курсу лікування (через 4 місяці);
- *Діти та підлітки, які живуть з ВІЛ* — через 2 тижні та 4 тижні після початку лікування, а надалі щомісяця до завершення лікування (через 4 або 6 місяців залежно від обраної схеми).

Вимоги до клінічного моніторингу для коротшої схеми лікування є такими самими, як і для 6-місячної схеми. Результати лікування визначаються наприкінці лікування; тобто для коротшої схеми — за 4 місяці.

Мінімальний перелік компонентів моніторингу включає:

- Оцінювання усунення або збереження симптомів ТБ, симптомів побічних реакцій на препарати та інших симптомів;
- вимірювання ваги та в разі потреби корекції дозування залежно від збільшення ваги;
- оцінювання прихильності до лікування; тобто перегляд медичної картки та обговорення з пацієнтом, особами, які здійснюють за ним догляд, й іншими співробітниками ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування; і
- збирання контрольних зразків мокротиння для мікроскопії мазка за 2 місяці після початку лікування та після завершення лікування у будь-якої дитини, яка була позитивною за тестуванням Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, мікроскопією мазка або посівом на момент постановки діагнозу, якщо ЗОЗ, де надається лікування, має можливість для виконання такого аналізу.

Симптоматичне покращення та збільшення ваги є найціннішими маркерами успіху або невдачі лікування *(29)*. У разі позитивного контрольного мазка пацієнт має пройти додаткове обстеження для виявлення лікарської стійкості (Xpert MTB/RIF або Ultra, посів на ТБ та тестування чутливості до протитуберкульозних препаратів (ТМЧ) або молекулярні тести). Можливі причини недостатньої відповіді на лікування включають (29):

- неправильне дозування препаратів;
- зниження прихильності до лікування через побічні реакції (ПР); або

---

[10] Визначається як Z-показник маси тіла до зросту нижче -3 або окружність середньої частини плеча менше 115 мм (33).

- дитина або підліток:
  - не приймає ліки відповідно до призначення або має погане шлунково-кишкове всмоктування одного чи кількох препаратів;
  - живе з ВІЛ і має синдром імунної реконституції (IRIS) або опортуністичну інфекцію;
  - має (тяжкий) дефіцит харчування, при цьому тяжке гостре недоїдання (ТГН) не коригується належним чином; або
  - має супутню патологію чи інше захворювання.

У дітей, які не можуть відкашлювати мокротиння, повторний забір зразка наприкінці лікування не потрібен, якщо зразок, зібраний через 2 місяці, є негативним. Повторний забір зразка через 2 місяці у дітей із непідтвердженим ТБ не показаний, якщо лише клінічна відповідь є недостатньою і немає симптоматичного або нутритивного покращення. Контрольна РГ ОГК не потрібна, якщо дитина демонструє позитивну клінічну динаміку під час лікування туберкульозу. У дітей часто спостерігається повільна рентгенологічна відповідь на лікування, і рентгенологічні відхилення можуть зберігатися після завершення лікування (29), однак це не свідчить про відсутність відповіді на лікування.

6. Лікування медикаментозно-чутливого ТБ (МЧ-ТБ) у людей, які живуть з ВІЛ

Рекомендації щодо лікування МЧ-ТБ та АРТ у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ):

№	Рекомендація
3.1	**Пацієнтам із туберкульозом, які живуть з ВІЛ, слід призначати таку ж тривалість щоденного лікування ТБ, як і ВІЛ-негативним пацієнтам з ТБ.** **(Наполеглива рекомендація, високий рівень достовірності доказів)**

№	Рекомендація
3.2	АРТ слід розпочинати якомога раніше – протягом перших двох тижнів після початку лікування ТБ, незалежно від кількості CD4-клітин у людей, які живуть з ВІЛ. **Дорослі та підлітки** **(Настійна рекомендація, низька або помірна достовірність доказів)** **Діти та немовлята** **(Настійна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)**

[a] За винятком випадків, коли присутні ознаки та симптоми менінгіту.

Пацієнти з ВІЛ-інфекцією та туберкульозом мають підвищений ризик смерті, невдалого лікування та рецидиву *(4)*. Існують докази, що люди з ЛЖВ/ТБ, які отримують АРТ, мають значно кращу відповідь на протитуберкульозну терапію та поліпшені результати лікування. Отже, АРТ має вирішальне значення для таких пацієнтів (22, 35).

6.1 Відповідність пацієнтів критеріям призначення

Рекомендацію щодо початку АРТ для пацієнтів із ТБ нещодавно було розширено на всіх пацієнтів, незалежно від рівня CD4-клітин. Хоча всі три схеми лікування (див. Таблицю 1.2.1) можуть бути призначені людям, які живуть з ЛЖВ, 6-місячна схема є переважною для пацієнтів із рівнем CD4 менше 100 клітин/мм³.

6.2 Склад і тривалість схеми лікування

Усіх людей, які живуть з ВІЛ та мають МЧ-ТБ, можна лікувати такою ж тривалістю протитуберкульозної терапії, як і ВІЛ-негативних пацієнтів. Є значний клінічний досвід у застосуванні 6-місячної схеми, що містить рифампіцин: 2HRZE/4HR (1, 36). Також показано, що 4-місячна схема з рифапентином та моксифлоксацином ефективна в лікуванні ВІЛ-позитивних пацієнтів (1). Однак докази щодо застосування цієї 4-місячної схеми в осіб, які живуть з ВІЛ, обмежені тими, хто мав рівень CD4 >100 клітин/мм³, тому цей поріг наразі використовується як виключальний критерій для короткої схеми. Для пацієнтів із CD4 вище 100 клітин/мм³ можуть застосовуватися обидві схеми.

Діти, які живуть з ВІЛ, мали право на участь у дослідженні SHINE. З огляду на обмеженість даних, клініцисти можуть розглядати можливість лікування дітей із неважкою формою ТБ протягом 4 місяців за схемою 2HRZE/2HR, залежно від ступеня імуносупресії, статусу АРТ і наявності інших опортуністичних інфекцій. Ці діти та підлітки потребують ретельного спостереження, особливо на 4-му місяці лікування.

Як зазначалося вище, всі люди, які живуть з ВІЛ (особливо з ко-інфекцією ТБ), повинні отримувати АРТ. Пацієнти з ВІЛ-асоційованим ТБ, які відповідають на АРТ, не повинні очікувати гірших результатів лікування, ніж ВІЛ-негативні пацієнти. Отже, люди, які живуть з ВІЛ та МЧ-ТБ, можуть отримати користь від чинних рекомендованих схем лікування. Для детальнішої інформації див.: В*ООЗ «Застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» (22)*,*зведене керівництво ВООЗ з туберкульозу: Модуль 6: туберкульоз та супутні захворювання, друге видання (37) та ВООЗ з туберкульозу: модуль 6: туберкульоз та супутні захворювання (38).*

6.3 Міркування щодо впровадження

Нових міркувань щодо впровадження, окрім чинних стандартів догляду за людьми, які живуть з ВІЛ, немає. Національним програмам з туберкульозу (НПТ) слід тісно співпрацювати з програмами з ВІЛ для подальшого розширення охоплення тестуванням на ВІЛ та антиретровірусною терапією (АРТ) серед пацієнтів з ТБ. Окреме виключення, яке підкреслено в рекомендаціях щодо часу початку АРТ, стосується ситуацій, коли наявні ознаки та симптоми менінгіту. Загалом, рекомендовано розпочинати АРТ протягом 2 тижнів після початку лікування ТБ; однак обережність необхідна для людей, які живуть з ВІЛ і мають туберкульозний менінгіт, оскільки негайний початок АРТ суттєво пов'язаний із серйознішими побічними реакціями. У таких випадках можна розглядати відтермінування початку АРТ на 4–8 тижнів після початку лікування ТБ. У пацієнтів, які розпочинають АРТ з рівнем CD4 менше ніж 100 клітин/мм³, хоча стероїди можуть знижувати ризик розвитку ТБ-асоційованого синдрому імунної реконституції (IRIS), необхідні додаткові дані щодо їх використання для профілактики IRIS у пацієнтів з низьким рівнем CD4.

6.4 Моніторинг лікування

Немає нових міркувань щодо моніторингу та оцінки ефективності, окрім чинних стандартів догляду за людьми, які живуть з ВІЛ. З огляду на особливості підгруп, НПТ можуть розглянути доцільність специфічного моніторингу рецидивів у цієї групи пацієнтів із ТБ. Детальнішу інформацію щодо моніторингу лікування наведено в розділі 9.

7.Лікування позалегеневого ТБ

Позалегеневий ТБ — це активна форма ТБ інших органів, крім легень. Близько 15% із 7 мільйонів зареєстрованих у 2018 році нових випадків ТБ у світі становив ПЛТБ; за регіонами ВООЗ, поширеність коливалась від 8% у Західно-Тихоокеанському регіоні до 15–17% в Африці, Америці, Європі та Південно-Східній Азії, і до 24% у Східному Середземномор'ї *(4)*. Європейський регіон ВООЗ фіксує зростання частки ПЛТБ серед усіх випадків ТБ: у цьому регіоні сім країн (Фінляндія, Нідерланди, Норвегія, Швеція, Туреччина, Сполучене Королівство та Узбекистан) повідомляли про понад 30% таких випадків (*40*).

Загалом, як серед дорослих, так і серед дітей, приблизно два з кожних трьох випадків позалегеневого ТБ представлені ТБ плеври та лімфатичних вузлів *(41)*. В умовах високої поширеності ВІЛ-інфекції ТБ лімфатичних вузлів становить близько 10% усіх випадків ТБ *(42)*. Рідше зустрічається кістково-суглобовий, урогенітальний, внутрішньочеревний, перикардіальний та менінгеальний ТБ *(41)*. Туберкульозний менінгіт важливий не тільки тим, що він клінічно важкий, але й тим, що його можна значною мірою попередити у дітей шляхом вакцинації бацилою Кальметта-Герена (БЦЖ), в ідеалі - при народженні (*43*).

У порівнянні з ТБ легень позалегеневий ТБ важче діагностувати, оскільки він може імітувати інші органоспецифічні захворювання, клінічні зразки для бактеріологічних ситуацій важко отримати для посіву, а цифрові методи візуалізації не завжди доступні. Крім того, позалегеневий ТБ часто має малу кількість бактерій (41). Перикардіальні, менінгеальні та дисеміновані (міліарні) форми ТБ мають вищу ймовірність летального наслідку.

7.1 Критерії придатності

Дорослі з позалегеневим ТБ можуть отримувати 6-місячну схему 2HRZE/4HR, за винятком пацієнтів із ТБ центральної нервової системи, кісток або суглобів, для яких деякі експертні групи рекомендують триваліше лікування (тобто 9–12 місяців).

Діти віком від 3 місяців до 16 років із позалегеневим ТБ, обмеженим периферичними лімфатичними вузлами (тобто без ураження інших осередків захворювання), повинні отримувати 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR).

У дітей та підлітків із туберкульозним менінгітом можуть використовуватися дві альтернативні схеми: 12-місячна (рекомендована) та 6-місячна схема, описану нижче (умовна рекомендація). 6-місячна схема для туберкульозного менінгіту наразі не рекомендується для застосування у дітей та підлітків, які живуть з ВІЛ.

7.2 Склад та тривалість схеми лікування

Легеневий і позалегеневий туберкульоз у дорослих можна лікувати за однаковими схемами, з основною схемою 6-місячного лікування 2HRZE/4HR. Поза рекомендаціями ВООЗ деякі експерти пропонують подовжене лікування: 9–12 місяців для туберкульозного менінгіту (з огляду на серйозний ризик інвалідності та смертності) (41) та 9 місяців для остеоартикулярного туберкульозу (через складнощі з оцінкою ефективності лікування) (41, 44–46).

Лікування позалегеневого туберкульозу подібне до лікування легеневого ТБ і також базується на 6-місячній схемі 2HRZE/4HR. Водночас ця схема може бути подовжена до 12 місяців у випадках туберкульозного

менінгіту, остеоартикулярного ТБ або інших форм ПЛТБ — за рішенням лікаря. Схема 4-місячного лікування 2HPMZ/2HPM не вивчалася для позалегеневих форм ТБ, тому наразі не може бути рекомендована. Крім того, позалегеневий ТБ зазвичай важче діагностувати, а оцінювання його результатів може бути складнішим через відсутність бактеріологічних доказів у більшості пацієнтів і потреби у поперечного візуалізаційного дослідження; отже, є мало якісних доказів щодо цього типу ТБ.

Після зараження *M. tuberculosis* діти молодшого віку мають високий ризик розвитку найтяжчих форм захворювання; найруйнівнішим є туберкульозний менінгіт, який вражає переважно дітей молодшого віку (піковий вік початку захворювання — 2–4 роки). ВООЗ наразі рекомендує 12-місячну схему лікування туберкульозного менінгіту в дітей, що складається з ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу, які призначаються щодня протягом перших 2 місяців, а потім — ізоніазид і рифампіцин щодня протягом ще 10 місяців (2HRZE/10HR) (19). Рекомендовані дози для цієї схеми такі ж, як і для лікування легеневого ТБ. Цю схема можна застосовувати для всіх дітей і підлітків, включно з ВІЛ-позитивними.

Також умовно рекомендовано альтернативну, коротшу схему. Ця коротша схема лікування рекомендована дітям і підліткам з бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим туберкульозним менінгітом (без підозри або ознак МР/Риф ТБ); це 6-місячна інтенсивна схема, яка включає ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та етіонамід (6HRZEto) *(19)*. За можливості слід надавати перевагу дитячим формам ліків — диспергованим та комбінованим (КФД).

У випадках нетяжкого ТБ можна застосовувати 4-місячну схему 2HRZ(E)/2HR (див. розділ 5), зокрема для дітей і підлітків із: периферичним лімфатичним ТБ, внутрішньогрудним лімфатичним ТБ без обструкції дихальних шляхів, неускладненим плевральним випотом при ТБ (1).

Діти з ТБ периферичних лімфатичних вузлів були включені до дослідження SHINE; результати показали, що 4-місячну схему (2HRZ(E)/2HR) можна використовувати в дітей і підлітків віком від 3 місяців до 16 років із позагрудним ТБ лімфатичних вузлів, що підпадає під визначення нетяжкого ТБ *(1)*. Ці результати повинні заспокоїти клініцистів щодо начебто уповільненої клінічної відповіді на лікування ТБ, що часто спостерігається в дітей з периферичним лімфатичним ТБ (коли лімфовузли залишаються збільшеними навіть після завершення терапії).

7.3 Застосування допоміжних стероїдів у лікуванні туберкульозного менінгіту та перикардиту

Лікування кортикостероїдами рекомендується в разі туберкульозного менінгіту та перикардиту, оскільки користь від кортикостероїдної терапії перевищує потенційну шкоду *(1, 22, 38, 44, 47)*.

У пацієнтів із туберкульозним менінгітом результати рандомізованих контрольованих досліджень (48–52) показали зниження рівня смертності, летального чи тяжкого інвалідизуючого результату та рецидивів захворювання при використанні стероїдів на додачу до протитуберкульозної терапії. Позитивний ефект на виживаність зростає зі збільшенням тяжкості захворювання. Крім того, частота побічних реакцій (ПР) та тяжких побічних ефектів, включаючи тяжкий гепатит, була нижчою серед пацієнтів, які отримували стероїди; отже, стероїди слід призначати незалежно від тяжкості менінгіту.

У пацієнтів із туберкульозним перикардитом систематичний огляд (*53–60*) показав користь від застосування стероїдів щодо зниження смертності, ризику констриктивного перикардиту та покращення дотримання лікування. Якщо дослідження розглядалися окремо, найбільше (1400 пацієнтів) та останнє дослідження — дослідження «Дослідження лікування перикардиту» (IMPI) — не показало жодної користі кортикостероїдів *(55)*. Водночас фактором, що ускладнює інтерпретацію, є наявність ВІЛ-інфекції. У дослідженні IMPI 67% учасників були ВІЛ-позитивними, а лише 14% отримували АРТ. Це викликає питання, чи не мали імуносупресовані пацієнти іншої реакції на стероїди порівняно з ВІЛ-негативними або тими, хто отримував АРТ. У додатковому аналізі IMPI лише серед ВІЛ-негативних учасників спостерігалося незначне зниження смертності при застосуванні стероїдів. Натомість інше невелике дослідження із 58 учасниками, усі

з яких були ВІЛ-позитивними, показало, що стероїди зменшували смертність (*56*). Інші дослідження в рамках огляду не аналізували зв'язок між ВІЛ-інфекцією та смертністю.

Що стосується застосування кортикостероїдів у разі туберкульозного перикардиту, то в одному дослідженні спостерігалося збільшення випадків раку, пов'язаного з ВІЛ (неходжкінської лімфоми та саркоми Капоші) *(55)*. Однак це підвищення, ймовірно, було пов'язане з одночасним застосуванням імунотерапії (*M. indicus pranii*), а не лише стероїдів. В іншому дослідженні цей ризик не був підтверджений (39). Клініцисти повинні індивідуально оцінювати, коли необхідне застосування внутрішньовенних стероїдів, а коли пероральні форми можуть бути не менш ефективними.

7.4 Міркування щодо впровадження

Рекомендується ініційоване медичним працівником тестування на ВІЛ у межах обстеження всіх пацієнтів з ТБ, а також тих, у кого підозрюється туберкульоз. Тестування на ВІЛ є особливо важливим у пацієнтів із підозрою на позалегеневий ТБ або з підтвердженим позалегеневим ТБ, оскільки у людей з імуносупресією частіше виявляється позалегеневе ураження. Позалегеневий туберкульоз вважається ознакою 4-го клінічного стадію ВІЛ-захворювання за класифікацією ВООЗ.

Залежно від тяжкості клінічних проявів і ймовірності потенційних ускладнень, пацієнтам може знадобитися частий моніторинг під час лікування, після завершення терапії або обидва варіанти.

Хоча хірургічне втручання іноді використовується для встановлення діагнозу, воно майже не застосовується для лікування позалегеневого ТБ. Його слід зарезервувати лише для лікування пізніх ускладнень, таких як: гідроцефалія, обструктивна уропатія, констриктивний перикардит, неврологічні ускладнення хвороби Пота (спінальний туберкульоз). У разі великих, флуктуючих лімфатичних вузлів, які, ймовірно, незабаром прорвуться самостійно, може бути корисним аспірування або розтин з дренуванням. Щоб запобігти подальшим ускладненням і своєчасно реагувати на подібні випадки, клінічний моніторинг може бути необхідним для окремих категорій пацієнтів.

Окрім зазначених специфічних ситуацій, немає додаткових рекомендацій, що виходили б за межі стандартної медичної практики. Додаткову інформацію про моніторинг лікування наведено в розділі 9 цього документа.

8. Лікування МЧ-ТБ в особливих ситуаціях.

Лікування чутливого до ліків туберкульозу (Ч-ТБ) супроводжується особливими викликами в окремих підгрупах пацієнтів, зокрема серед: осіб із цукровим діабетом, вагітних жінок, осіб віком понад 65 років, пацієнтів із хронічною хворобою нирок або печінки.

8.1 Діабет

Діабет є поширеним захворюванням, особливо в деяких країнах, де до 30–40% пацієнтів з ТБ також мають діабет. Частка населення, пов'язана з цукровим діабетом як чинником ризику ТБ, становить понад 10% у всіх регіонах ВООЗ, за винятком Африки та Західно-Тихоокеанського регіону *(4)*. За підрахунками, на цукровий діабет припадає понад 10% смертей у хворих на ТБ у світі серед ВІЛ-негативних людей *(61)*.

Гіперглікемія спричиняє порушення як вродженої, так і адаптивної імунної відповіді на *M. tuberculosis*, а цукровий діабет збільшує ризик (у два-чотири рази), що ТБ-інфекція переросте в ТБ-хворобу; крім того, відповідь на лікування часто гірша у хворих на цукровий діабет. Серед залучених механізмів розпізнавання бактерій і фагоцитоз менш ефективні в разі цукрового діабету з порушенням рекрутингу антиген-презентуючих клітин і затримкою активації клітинної імунної відповіді *(62)*. Клінічно це призводить до збільшення частки пацієнтів із позитивним результатом мікроскопії мазка мокротиння, з обширнішим двобічним захворюванням легень, більшою кількістю каверн і збільшенням лімфатичних вузлів, а також «атиповими» ознаками ураження нижніх часток (особливо в пацієнтів з неналежним глікемічним контролем). Люди з цукровим діабетом також мають вищі показники невдачі лікування та смертності, а також ризику рецидиву *(62)*.

Цукровий діабет негативно впливає на фармакологію деяких протитуберкульозних препаратів (наприклад, рифампіцину), з більшим ризиком розвитку медикаментозної резистентності *(62)*. Рифампіцин — це потужний індуктор печінкових ферментів, який посилює печінковий метаболізм похідних сульфонілсечовини і, отже, знижує їхній рівень у плазмі крові. Про ефекти рифампіцину на експозицію агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 відомо лише про незначний вплив на інгібітори дипептидилпептидази-4. Хоча метформін не метаболізується ферментною системою Р450, його гіпоглікемічний ефект може посилюватися рифампіцином, збільшуючи експресію транспортера органічних катіонів і поглинання метформіну печінкою. Оскільки інсулін не метаболізується, фармакокінетична взаємодія з протитуберкульозними препаратами не відбувається; тому деякі автори рекомендують використовувати його на початку лікування ТБ, щоб прискорити бактеріологічну конверсію мокротиння та запобігти взаємодії лікарських засобів *(62)*.

У хворих на ТБ з цукровим діабетом описано більшу частку, а інколи й більшу тяжкість побічних реакцій (наприклад, периферична нейропатія через ізоніазид та очна нейропатія через етамбутол) *(62)*.

Існують дані, що всі ці ускладнення зменшуються при належному контролі діабету. Отже, ефективний контроль діабету та співпраця між службами ТБ та діабету мають вирішальне значення, особливо в країнах з високою поширеністю діабету.

Практичні аспекти впровадження

- Хоча препарати, що застосовуються для лікування МЧ-ТБ, зазвичай добре переносяться і навряд чи спричиняють серйозні ПР у людей з діабетом, моніторинг лікування є важливим для забезпечення швидкого повідомлення та оперативного лікування будь-яких побічних ефектів, які з часом з'являються.
- Менеджмент таких пацієнтів вимагає мультидисциплінарного підходу, зважаючи на потребу контролю діабету та можливу необхідність корекції дозування лікарських засобів. У специфічних випадках може бути корисною участь національного або субнаціонального консиліуму з ведення пацієнтів із труднощами в лікуванні туберкульозу (тобто консиліуму) (63).
- Підтримка прихильності до лікування є ключовим компонентом ведення пацієнтів із МЧ-ТБ і діабетом. Тому співпраця з представниками громади — включаючи членів родини, доглядальників, медичних працівників і соціальних працівників — є необхідною.
- Координація програм боротьби з туберкульозом (НТП) зі службами діабету може мати суттєве значення в країнах із високим рівнем поширеності туберкульозу.

8.2 Вагітність

Епідеміологічна інформація щодо туберкульозу під час вагітності є обмеженою. У Великобританії жінки в ранньому післяпологовому періоді мали вдвічі вищу ймовірність захворіти на ТБ, ніж невагітні жінки (64).

Недавнє популяційне дослідження в Мозамбіку виявило, що поширеність ТБ серед вагітних була подібною до загальної популяції, хоча значно вищою серед ВІЛ-інфікованих жінок (65): Загальна поширеність ТБ: 505 (95% ДІ: 242–926) на 100 000 вагітних жінок та 297 (95% ДІ: 61–865) на 100 000 жінок у післяпологовому періоді Серед ВІЛ-позитивних вагітних жінок поширеність ТБ становила 1626 на 100 000 (95% ДІ: 782-2970), а серед породіль, які були ВІЛ-позитивними, поширеність ТБ становила 984 на 100 000 (95% ДІ: 203-2848).

На додаток до ризиків, пов’язаних з ТБ для матері, ТБ під час вагітності асоціюється з високою перинатальною смертністю, малим розміром плода для гестаційного віку, недоношеними новонародженими та новонародженими з низькою вагою *(66)*. Захворювання на ТБ в матері пов’язане з гіршими неонатальними результатами, частково через соціальну депривацію та інші чинники, які пов’язані з підвищеним ризиком ТБ під час вагітності *(67)*. Дисемінований ТБ в матері може спричиняти вроджений ТБ в немовляти, але це рідкісний стан *(68)*. Діагностика ТБ часто затримується під час вагітності через його неспецифічні симптоми та збігання з іншими інфекційними захворюваннями. Негативні перинатальні результати ще виразніші в жінок із запущеним захворюванням, пізньою діагностикою та неповним або нерегулярним лікуванням лікарськими засобами. Багато жіночих консультацій не готові до діагностики ТБ *(69)*. Оскільки вагітність зазвичай вважається критерієм невключення в РКВ, відсутні дані клінічних випробувань, включно з цією важливою категорію пацієнтів. Стандартне лікування МЧ-ТБ вважається безпечним під час вагітності та переважає серйозні ризики, пов’язані з нелікованим ТБ. Вимірювання функції печінки перед початком лікування є корисним і, якщо виявлено порушення функції печінки, проводиться відповідне лікування *(70, 71)*. Основні питання, пов’язані з лікуванням під час вагітності, стосуються безпеки дитини до та після народження, враховуючи як ризик передання (тобто від матері до дитини), так і потенційну тератогенну дію протитуберкульозних препаратів.

ТБ в новонароджених найчастіше виникає через вдихання туберкульозних паличок. Якщо мати отримала принаймні 2 тижні лікування від Ч ТБ, ізоляція немовляти не потрібна *(72)*. Це особливо актуально через важливість грудного вигодовування для здоров’я дитини. Рання діагностика та лікування допомагають забезпечити найкращий можливий результат ТБ під час вагітності як для матері, так і для дитини.

Вагітних жінок зазвичай лікують за стандартною 6-місячною схемою 2HRZE/4HR. Докази щодо застосування 4-місячної схеми 2HPMZ/2HPM під час вагітності відсутні *(1)*. Експерти запропонували використовувати піридоксин як доповнення до протитуберкульозної схеми під час вагітності, оскільки в цій популяції дефіцит вітамінів групи В частіше виникає, ніж у загальній популяції *(73)*.

Міркування щодо впровадження

- Потреби матері в ізоляції повинні бути зведені до мінімуму, необхідного для запобігання передання інфекції дитині, щоб не переривати грудного вигодовування.
- Важливим компонентом лікування МЧ-ТБ під час вагітності є санітарна просвіта з основ інфекційного контролю з особливим наголосом на засоби індивідуального захисту та вентиляції легень.
- Попри те, що ліки для лікування МЧ-ТБ зазвичай добре переносяться і малоймовірно, що вони спричинять побічні ефекти у матері чи дитини, моніторинг небажаних реакцій є важливим для забезпечення швидкого реагування і належного ведення у разі їх виникнення.
- Лікування пацієнтів, перерахованих у цьому розділі (тобто вагітних жінок та інших), передбачає мульти дисциплінарний підхід; для підтримки лікування людей з ТБ, який важко піддається лікуванню, може бути корисним консиліум з ТБ *(63, 74)*.
- Координація Національної програми з ТБ (НТП) з дородовими клініками та службами ВІЛ має важливе значення для швидкої діагностики та ефективного лікування ТБ під час вагітності.

8.3 Літні люди

ТБ в людей похилого віку особливо актуальний у країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ в регіонах ВООЗ в Америці та Європі та є дедалі більшою проблемою в Азії через дедалі більше старіння населення *(4, 75)*. Часто описуються спалахи в будинках престарілих, особливо в країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ *(76, 77)*. Виникнення ТБ серед літніх людей також пов'язане з вищою поширеністю супутніх захворювань (наприклад, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, куріння) у цій віковій групі. Кількість років життя, скоригованих з непрацездатності через ТБ, в пацієнтів віком від 65 років, коливається від 8,2% у Європі до 18,7% у Східній та Центральній Азі *(78)*.

Основні труднощі в лікуванні літніх пацієнтів: Погана переносимість ліків, Побічні ефекти (ПЕ), Погане дотримання режиму лікування – усе це може призводити до несприятливих результатів лікування.

За останніми даними з Японії щодо пацієнтів, у яких ТБ був зареєстрований у 2017 році, летальність зростає з віком: 3,1% – у віці 0–64 роки; 15,3% – у віці 65–74 роки; 27,0% – у віці 75–84 роки; 47,4% – у віці 85 років і старше (*44, 75*). Дослідження, проведене в Нігерії, показало нижчу конверсію мазка мокротиння після інтенсивної фази лікування в пацієнтів віком від 60 років, хоча лише позалегеневий ТБ та супутня ВІЛ-інфекція були значущими предикторами гірших результатів *(73)*.

Шлунково-кишкові розлади та гепатит є найпоширенішими ПР у людей похилого віку (79, 80). У Японії у пацієнтів віком понад 80 років, які отримували 6-місячну схему лікування Ч-ТБ, гепатит частіше траплявся серед тих, хто отримував ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та етамбутол, ніж серед тих, хто приймав ізоніазид, рифампіцин та етамбутол; однак результати лікування були подібними (*81*).

Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами, які приймають піразинамід, щоб вчасно виявити та усунути побічні реакції. У настановах Американського торакального товариства розглядається можливість виключення піразинаміду в пацієнтів віком понад 80 років *(44)*.

Етамбутол виводиться нирками. Низька швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) (тобто <30 мл/хв$^{-1}$) має поганий прогноз під час лікування ТБ *(82)*. У людей похилого віку дозу потрібно зменшити відповідно до оціненої ШКФ, але час між прийомами також потрібно збільшити, щоб гарантувати, що не зберігаються високі рівні препарату в крові *(83)*.

Літні люди, як правило, мають кілька супутніх захворювань і, відповідно, приймають інші лікарські засоби; отже, існує ризик лекарських взаємодій (DDIs) (84). Взаємодія між антикоагулянтом варфарином і рифампіцином є особливо проблематичною, а взаємодія гепарину або перорального антикоагулянта без вітаміну К є значно безпечнішою. Інші важливі потенційні взаємодії включають препарати: статини, анальгетики (наприклад, целекоксиб і лозартан),

пероральні протидіабетичні засоби, стероїди блокатори кальцієвих каналів, теофіліни. Призначаючи лікування ТБ людям похилого віку, завжди важливо оцінити потенційну взаємодію між різними препаратами, які призначаються для лікування супутніх захворювань *(73)*.

У людей похилого віку також необхідна особлива обережність, щоб забезпечити правильну прихильність до призначеного лікування в межах мультидисциплінарного та пацієнт-орієнтованого підходу до надання медичної допомоги *(44, 85)*.

Практичні аспекти впровадження

- Хоча препарати, що використовуються для лікування МЧ-ТБ, зазвичай добре переносяться і рідко викликають серйозні побічні реакції у літніх людей, моніторинг побічних реакцій є важливим для швидкого виявлення та своєчасного реагування на можливі ускладнення.
- Лікування людей похилого віку з ТБ передбачає мультидисциплінарний підхід з огляду на додаткові методи лікування, які часто необхідні для лікування супутніх захворювань, і потенційну потребу в корекції дозування препарату. Для підтримки лікування людей з ТБ, який важко піддається лікуванню, може бути корисним консиліум з ТБ *(63)*.
- Підтримка прихильності до лікування, беручи до уваги вікові фізичні та психологічні недоліки, є важливим компонентом лікування Ч-ТБ у людей похилого віку. Отже, важливою є співпраця з партнерами в громаді, включно з членами сім'ї, особами, які здійснюють догляд, медичними та соціальними працівниками.
- Координація НТП із геріатричними службами може бути актуальною в країнах, де все частіше повідомляють про ТБ в людей похилого віку.

8.4 Хронічна ниркова недостатність

Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю (ХНН) частіше мають побічні ефекти та вищі показники смертності, ніж пацієнти без ХНН. Це пояснюється підвищеною сприйнятливістю господаря до клітинних імуносупресивних ефектів ХНН та соціальними детермінантами здоров'я серед тих, хто страждає на ХНН *(86)*.

Ступінь тяжкості ниркової недостатності класифікується за кліренсом креатиніну: *легка* — з кліренсом креатиніну 60-120 мл/хв, *помірна* — з кліренсом креатиніну 30-59 мл/хв, *тяжка* — з кліренсом креатиніну 10–29 мл/хв, дуже *тяжка — з кліренсом креатиніну* 10 мл/хв. Згідно з деякими експертними рекомендаціями, пацієнтам із МЧ-ТБ, які перебувають на діалізі, слід призначати піразинамід та етамбутол тричі на тиждень після сеансу діалізу (62, 86). Кліренс креатиніну обчислюється за такою формулою:

(Маса тіла (кг) × (140 – вік у роках) × 0,85 (для жінок)) / (72 × значення креатиніну)

Корекція дози для дорослих з кліренсом креатиніну менш ніж 30 мл/хв здійснюється так (якщо не вказано інше):

- *Піразинамід:* 25–35 мг/кг на дозу тричі на тиждень після діалізу.
- *Етамбутол:* 15–25 мг/кг на дозу тричі на тиждень після діалізу.
- *Рифапентин та моксифлоксацин*, які також використовуються в схемах для лікування МЧ-ТБ, не потребують коригування дози при нирковій недостатності (*17, 87*).

Експерти рекомендують ретельно контролювати рівень креатиніну щотижня або кожні 2 тижні, а також достатню гідратацію *(71)*. Враховуючи часте виникнення електролітних порушень у разі ХНН, також рекомендується щотижневий контроль електролітів.

У разі тяжкої гіпокаліємії — внутрішньовенне введення калію хлориду (KCl) зі швидкістю 10 мЕкв/год (10 мЕкв KCl підвищують рівень калію в сироватці на 0,1 мЕкв/л). Якщо рівень калію знижений, варто перевірити магній; якщо це неможливо —

емпіричне призначення магнію (наприклад, магнію глюконат по 1000 мг двічі на день) є доцільним. У рефрактерних випадках рекомендується застосування спіронолактону в дозі 25 мг на добу *(71)*.

Через ризик подовження інтервалу QT (особливо через моксифлоксацин) та електролітного дисбалансу слід виконати ЕКГ, враховуючи, що гіпокаліємія може бути рефрактерною, якщо одночасно не коригується гіпомагніємія. Ризик підвищується, якщо інтенсивну фазу лікування доводиться подовжити. Електролітні порушення зворотні, але можуть тривати тижнями або навіть місяцями.

Практичні аспекти впровадження

- Як діагностика ХНН, так і лікування ТБ в пацієнтів із ХНН є складним завданням. Існує мало доказів, що підтверджують доказові рекомендації для цих пацієнтів.
- Враховуючи складність лікування ТБ в пацієнтів із ХНН, необхідна тісна співпраця між інфекціоністами, пульмонологами та нефрологами в цій групі пацієнтів. Для підтримки лікування людей з ТБ, який важко піддається лікуванню, може бути корисним консиліум з ТБ *(63, 74)*.

8.5 Хронічне захворювання печінки

Ізоніазид, рифампіцин або піразинамід можуть спричиняти гепатотоксичність. Під час лікування ТБ у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки (ХЗП) експерти рекомендують контролювати показники амінотрансфераз (наприклад, аланінамінотрансферази [АЛТ] та аспартатамінотрансферази [АСТ]) щотижня на початку та раз на два тижні після другого місяця лікування. У випадках, коли якась амінотрансфераза в п’ять або більше разів перевищує верхню межу норми (ВМН) (з симптомами або без них), або в три або більше разів вища, ніж ВМН за наявності симптомів або жовтяниці (тобто білірубін >3 мг/дл$^{-1}$), лікування потрібно негайно припинити. Необхідно визначити відповідальні препарати та здійснити послідовне повторне введення після нормалізації рівня ферментів. Повторне введення препарату потрібно проводити по одному препарату за раз, починаючи з препарату, який вважається найменш гепатотоксичним, а саме:

- якщо рівень амінотрансфераз відновлюється менше ніж у два рази вище за ВМН, рифампіцин можна відновити з етамбутолом;
- за 3–7 днів після аналізу на амінотрансферази ізоніазид можна повторно ввести з подальшим повторним аналізом на ферменти печінки;
- якщо симптоми повторюються або амінотрансферази знову підвищуються, останній доданий препарат потрібно скасувати та замінити іншим зі списку рекомендованих препаратів *(71)*.

Якщо клінічна картина вказує на холестаз, відповідальним препаратом може бути рифампіцин. Якщо у пацієнта спостерігається тривала або тяжка гепатотоксичність, але він переносить ізоніазид та рифампіцин, повторне введення піразинаміду може бути небезпечним. У цій ситуації прийом піразинаміду може бути назавжди припинений, а час лікування продовжений до 9 місяців *(71)*. У пацієнтів із розвиненим ХЗП необхідно ретельно контролювати фактори згортання крові (44, 88–90).

НТП повинні розглянути можливість створення додаткового запасу лікарських засобів для зміни схеми HRZE під час лікування ТБ в особливих ситуаціях, таких як пацієнти ХХП. До препаратів, які вважаються безпечними для застосування при ХЗП, належать: Етамбутол та ПТП (71) Враховуючи їхню важливу бактерицидну та стерилізаційну дію, якщо це можливо, потрібно включити ізоніазид або рифампіцин (або обидва) *(71)*.

Статус N-ацетилтрансферази (NAT) пацієнта впливає на його профіль ризику. Повільні ацетилятори мають більшу ймовірність ураження печінки, тому для таких пацієнтів може бути достатньою доза ізоніазиду 2,5–5 мг/кг/добу; у швидких ацетиляторів, навпаки, доза ізоніазиду може бути збільшена до 7,5 мг/кг/добу.

Система класифікації Чайлда—Тюркотта—П'ю (ЧТП) ґрунтується на альбуміні, білірубіні, протромбіновому часі/міжнародному нормалізованому відношенні (ПЧ/МНВ), асциті та енцефалопатії. Система класифікації ЧТП може бути використана як предиктор переносності протитуберкульозних препаратів і результату лікування, як показано в таблиці 8.1 *(91)*.

Таблиця 1.8.1. Параметри оцінювання балу ЧТП

Параметр	1 бал	2 бали	3 бали
Асцит	Відсутній	Помірний	Від помірного до тяжкого
Сироватковий альбумін (г/дл)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Білірубін, загальний (мг/дл)	<2	2-3	>3
Печінкова енцефалопатія	Відсутній	Клас I–II	Клас III–IV
Протромбіновий час (МНВ)	<1,7	1,7-2,3	>2.3

ЧТП — Система класифікації Чайлда—Тюркотта—П'ю; МНВ — міжнародне нормалізоване відношення.

Таблиця 2.8.1. Розрахункова виживаність за 1 та 2 роки на підставі ЧТП

Клас	Набрані бали	Виживаність за 1 рік (%)	Виживаність за 2 роки (%)
A	5-6	100	85
B	7-9	80	60
C	10-15	45	35

ЧТП — Шкала Чайлда–Туркотта–П'ю.

У хворих на туберкульоз із чутливим збудником (Ч-ТБ) та стабільним хронічним захворюванням печінки (ХЗП) (оцінка за шкалою Чайлда — Тюркотта — П'ю (CTP) ≤7), лікувальна схема, що включає ізоніазид, рифампіцин та етамбутол, ймовірно буде добре переноситися, за умови виключення піразинаміду, який є найгепатотоксичнішим препаратом серед стандартної 6-місячної схеми. Деякі експерти пропонують у цій ситуації пролонгацію фазу продовження ізоніазиду та рифампіцину до 7 місяців після 2-місячної інтенсивної фази з трьома препаратами *(91)*.

Пацієнтам із тяжчою ХХП (ЧТП 8–10) доцільно використовувати лише один потенційно гепатотоксичний препарат, бажано рифампіцин; однак, якщо ХХП є дуже прогресуючою (ЧТП ≥11), бажано не використовувати будь-які гепатотоксичні препарати *(71, 86)*. Деякі автори радять використовувати тимчасову щадну для печінки схему на початку лікування, щоб зменшити бацилярне навантаження та ризики передання під час очікування зниження рівня трансаміназ.

Якщо є потреба розробити схему для особливих ситуацій, рекомендуються співпраця з клініцистами, які мають специфічний досвід щодо ХХП, й підтримка комітету експертів (наприклад, консиліум з ТБ) *(44, 63)*.

Практичні аспекти впровадження

- У людей з ТБ із лікарською чутливістю та хронічним захворюванням печінки необхідна оцінка ступеня порушення функції печінки для підбору найбільш ефективної й водночас безпечної для печінки схеми лікування. Враховуючи тяжкість клінічної картини цих пацієнтів, рекомендуються співпраця з клініцистами, які мають специфічний досвід щодо ХХП, й підтримка комітету експертів (наприклад, консиліум з ТБ).
- НТП має забезпечити запас індивідуальних препаратів для лікування пацієнтів із ХХП, які не можуть переносити стандартні рекомендовані схеми лікування.
- У пацієнтів з ХХП результати лікування часто менш сприятливі, ніж у пацієнтів без ХХП.

9. Моніторинг відповіді на лікування

У цьому розділі розглядається спостереження за перебігом лікування та виявлення можливих проблем під час лікування МЧ-ТБ. Прикладами таких проблем є побічні реакції на препарати або відстрочена відповідь на лікування, що може потребувати додаткових досліджень, щоб вирішити, продовжувати терапію чи змінювати стратегію лікування.

Усі пацієнти повинні перебувати під наглядом для оцінювання їхньої відповіді на терапію. Регулярний моніторинг за пацієнтами також сприяє прихильності до лікування та завершенню лікування.

Хоча пацієнти з ТБ із лікарською чутливістю значно рідше за хворих на ТБ із лікарською стійкістю мають невдачу лікування, важливо окреслити принципи ефективного моніторингу в ситуаціях, коли підозрюється стійкість до препаратів або можливе лікувальне фіаско. Регулярне клінічне обстеження (з контролем ваги), РГ ОГК та лабораторний моніторинг дозволяють легше визначити, чи щось не так, й, отже, швидко вжити заходів.

Усім пацієнтам, їхнім співробітникам ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування, й медичним працівникам в ідеалі потрібно доручити повідомляти про збереження або повторну появу симптомів ТБ (включно з втратою ваги), повільне клінічне покращення, симптоми побічних реакцій на препарати або переривання лікування. Щомісяця потрібно контролювати вагу пацієнта та коригувати дозування у разі зміни ваги. Якщо можливо, радіологічний моніторинг також може бути корисним. Регулярні клінічні обстеження повинен проводити лікуючий лікар.

Для кожного хворого на туберкульоз у картці лікування туберкульозу слід вести письмовий облік усіх призначених ліків, бактеріологічної відповіді та ПР.

9.1 Клінічне обстеження

Класичні симптоми ТБ — кашель, виділення мокротиння, гарячка та втрата ваги — зазвичай покращуються протягом перших кількох тижнів лікування. Кашель і виділення мокротиння можуть зберігатися після конверсії мокротиння в пацієнтів зі значним ураженням легень (часто через пізню діагностику), але навіть у пацієнтів із значним ураженням легень покращення зазвичай спостерігається протягом 1–2 місяців ефективного лікування. Постійна гарячка, втрата ваги або рецидив будь-якого з класичних симптомів ТБ повинні спонукати до дослідження можливої невдачі лікування, невиявленої стійкості до одного або кількох препаратів у поточній схемі лікування або нелікованих супутніх захворювань. Поновлення симптомів ТБ після конверсії мокротиння може бути першою ознакою невдачі лікування. Для дітей зріст і вагу потрібно вимірювати щомісяця, щоб переконатися, що вони ростуть нормально. Нормальна швидкість росту зазвичай відновлюється через декілька місяців успішного лікування. Для дорослих вагу також потрібно вимірювати щомісяця (зріст вимірюється лише на початку лікування, щоб обчислити ІМТ).

Частота відвідувань ЗОЗ для клінічного обстеження залежить від клінічного стану та прогресування пацієнта. У середньому для амбулаторного пацієнта без особливих проблем клінічне обстеження зазвичай проводиться щотижня протягом першого місяця й один раз на місяць після цього, якщо пацієнт стабільний. Залежно від клінічного стану пацієнта може знадобитися частіше клінічне обстеження.

Під час кожного візиту пацієнта слід опитувати щодо появи побічних ефектів; також необхідно обговорювати можливі труднощі з дотриманням режиму лікування з пацієнтом та його прихильником лікування.

Клінічні візити мають збігатися з графіком бактеріологічних та клініко-лабораторних обстежень, щоб мінімізувати часові та транспортні обмеження для пацієнта.

У разі позалегеневого ТБ, чутливого до протитуберкульозних препаратів, важливо відстежувати клінічну динаміку для оцінки ефективності лікування, оскільки, як правило, бактеріологічний моніторинг є утрудненим.

9.2 Рентгенографія органів грудної клітки

Протягом перших кількох місяців лікування рентгенограма грудної клітки пацієнта може виглядати без змін або показувати лише незначне покращення. Хоча офіційних рекомендацій щодо цього немає, доцільно проводити РГ ОГК на вихідному рівні, наприкінці другого місяця лікування та наприкінці лікування, щоб задокументувати прогрес і використовувати його для порівняння, якщо клінічний стан пацієнта зміниться в будь-який. час після досягнення успіху лікування *(92)*. Рентгенографія органів грудної клітки наприкінці лікування також корисна для оптимального керування наслідками ТБ легень після лікування *(92)*.

Для позалегеневого ТБ (зокрема ТБ кісток або суглобів) як рентгенологічне дослідження, так і комп'ютерна томографія (КТ) можуть надати інформацію про розвиток захворювання. Однак деякі зміни, виявлені за допомогою РГ ОГК, можуть ніколи не повернутися до вихідного рівня; отже, відповідь на лікування часто необхідно оцінювати на підставі клінічних і рентгенологічних даних. На відміну від лікування ТБ легень, важко визначити, що є вилікуванням позалегеневого ТБ.

9.3 Мікроскопія мазка та посів мокротиння

Відповідь на лікування у хворих на ТБ легень також контролюється за допомогою бактеріологічного дослідження мазка мокротиння та посіву. Для МЧ-ТБ легень найважливішим доказом покращення є перехід культури мокротиння в негативний стан. У разі позалегеневого ТБ мікроскопію мазка та посів мокротиння проводять лише під час моніторингу, якщо в пацієнта з'являються легеневі ознаки, або в рідкісних випадках, коли матеріали, прийнятні для мікробіологічного дослідження, забираються з позалегеневої ділянки.

У пацієнтів із МЧ-ТБ мазок мокротиння може бути виконаний наприкінці другого місяця лікування. Зразки мокротиння також слід збирати для дослідження мазка під час кожної наступної перевірки мокротиння. Збирання зразків не має переривати лікування, а зразки потрібно негайно транспортувати до лабораторії; якщо затримки в транспортуванні не уникнути, зразки потрібно охолодити або зберігати в якомога прохолодніших умовах.

Позитивний мазок мокротиння наприкінці другого місяця може вказувати на будь-яке з такого:

- попри те, що відповідь на лікування була належною, нежиттєздатні бактерії залишаються присутніми й помітні під час мікроскопії;
- повільна динаміка через те, що у пацієнта були значні каверни та велике початкове бактеріальне навантаження (часто при пізній діагностиці);
- неналежна відповідь на лікування виникла з однієї з таких причин:
- початкову фазу лікування погано контролювали, і пацієнт погано дотримувався режиму;
- протитуберкульозні препарати були недостатньої якості;
- дози препаратів були нижчими за рекомендовані;
- наявні супутні захворювання, які заважають дотриманню режиму або знижують ефективність лікування (наприклад, діабет або рак);
- у пацієнта може бути недіагностований МС-ТБ, що не реагує на препарати першого ряду;
- хоча це трапляється рідко, пацієнт може не всмоктувати або погано всмоктувати один або кілька препаратів (74).

Для моніторингу лікування можна використовувати посів мокротиння. Хоча щомісячний посів рекомендований при МР/РР-ТБ (*17, 74, 93, 94*), він також може бути корисним при МЧ-ТБ, особливо наприкінці другого місяця лікування і наприкінці лікування, якщо немає клінічного покращення, або в будь-який момент при підозрі на неефективність лікування через ймовірну лікарську стійкість. При підозрі на лікарську стійкість необхідно провести тестування на лікарську стійкість (ТМЧ), зокрема на ізоніазид, рифампіцин і моксифлоксацин (якщо використовувався), а також, за можливості, швидке тестування на препарати другого ряду (*92*).

Причини позитивного посіву під час моніторингу лікування такі самі, що й згадані вище для мікроскопії мазка мокротиння; однак відмінність полягає в тому, що позитивний посів свідчить про наявність життєздатних бацил.

Молекулярні тести, такі як Xpert MTB/RIF, не використовуються для моніторингу відповіді на лікування.

Хоча мікроскопія мазка мокротиння корисна через набагато коротший час обробки, посів мокротиння набагато чутливіший для виявлення триваючого активного захворювання або невдачі лікування. Тому посів корисний для контролю за ходом лікування. Мікроскопія мазка мокротиння та посів також залежать від якості мокротиння, тому треба подбати про отримання належних зразків та транспортування їх до лабораторії відповідно до стандартних процедур, щоб підтримувати життєздатність бацил для отримання дійсного результату посіву. Для всіх зразків, надісланих для посіву, має бути встановлена система відстеження, доки результати не будуть отримані закладом або клініцистом.

Якщо мікроскопія мазка та посів мокротиння постійно позитивні на кислотостійкі бактерії, необхідно провести оцінювання на наявність нетуберкульозних мікобактерій (НТМ), оскільки колонізація або інфікування НТМ внаслідок ТБ в уражених легенях не є рідкістю. У таких випадках, навіть якщо ТБ лікується належно, лікування, можливо, також має бути спрямоване на НТМ. Необхідно розглянути додаткові візуалізаційні дослідження та, можливо, бронхоскопію, щоб підтвердити діагноз NTM-інфекції, яка призводить до захворювання *(95)*.

Конверсія культури не еквівалентна вилікуванню. Деякі пацієнти можуть спочатку мати негативну культуру мокротиння, а згодом — знову позитивну, зазвичай у разі наявності нерозпізнаної лікарської стійкості. У рідкісних випадках причиною може бути мальабсорбція.

ТМЧ потрібно повторити для пацієнтів, у яких мікроскопія мазка та посів залишаються позитивними, або в яких є підозра на невдачу лікування. У таких випадках здебільшого немає потреби в повторному ТМЧ протягом 2–3 місяців після попереднього ТМЧ. **Таблиця 1.9.1** узагальнює заходи та частоту моніторингу.

Таблиця 1.9.1. Резюме заходів для моніторингу відповіді на лікування

Вид оцінювання в межах моніторингу	Рекомендована частота
Оцінка лікарем та моніторинг ПР	*Протягом перших 2 місяців лікування:* Кожен день протягом перших тижнів, якщо пацієнт перебуває в лікарні (наприклад, з приводу станів, що загрожують життю, або тяжких супутніх захворювань) і, якщо це можливо, принаймні раз на тиждень, якщо пацієнт лікується амбулаторно, доки лікування не буде добре переноситися. Щойно стан здоров'я стабілізується, рекомендують відвідувати ЗОЗ щомісяця. *Після другого місяця лікування*: Щомісячні обстеження, якщо немає медичної необхідності частіше бачити пацієнта. Співробітник ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування, має щодня відвідувати пацієнта між консультаціями та повідомляти клініциста про будь-які проблеми. VST дозволяє безперервний моніторинг. *Для моніторингу побічних реакцій:* щодня під час кожного контакту з пацієнтом з боку особи, що підтримує лікування, або за можливості — під час проведення відео-спостереження за лікуванням (ВСТ).

Вид оцінювання в межах моніторингу	Рекомендована частота
Мікроскопія мазка і посів мокротиння	Контроль мазків і посівів важливий після другого місяця лікування (під час госпіталізації можна проводити частіше). Посів можна проводити щомісяця, якщо це можливо. Важливо провести посів наприкінці лікування.
Рентгенографія органів грудної клітки	На вихідному рівні, після другого місяця лікування та наприкінці лікування, за винятком випадків, коли клінічні потреби передбачають більшої частоти.
Вага	На вихідному рівні, під час відвідувань ЗОЗ для клінічного обстеження й на основі клінічних потреб. У разі необхідності потрібно оцінити необхідність корекції дозування.
Зріст	На вихідному рівні для всіх (щоб можна було оцінити ІМТ протягом усього лікування) та щомісяця для дітей (для оцінювання росту).
Молекулярне експрес-тестування	Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra на вихідному рівні (рекомендовано) для забезпечення швидкої діагностики та виключення ЛС-ТБ. Ці тести не можна використовувати для моніторингу лікування.
ТМЧ	Здійснюється, де це можливо. Його потрібно повторити для пацієнтів, у яких стан клінічно та рентгенологічно не покращується, в котрих мікроскопія мазка мокротиння та посів залишаються позитивними або повертаються до позитивного статусу після конверсії.

ПР: побічна реакція; ІМТ: індекс маси тіла; МС-ТБ: медикаментозно-стійкий туберкульоз; ТМЧ: тест на медикаментозну чутливість; ТБ: туберкульоз; ВСТ: відео-спостереження за лікуванням.

9.4 Обстеження пацієнтів у разі підозри на невдачу лікування

Будь-якого пацієнта, який клінічно не відповідає на терапію через декілька тижнів, потрібно розглядати як групу ризику невдачі. Зокрема, пацієнтів потрібно вважати такими, що мають високий ризик невдачі лікування, якщо вони мали принаймні 3 місяці повної прихильності до того, що вважалося ефективною схемою лікування препаратами гарантованої якості, але мають ознаки активної форми захворювання — клінічні, рентгенологічні або бактеріологічні (ТМЧ або посів) — або повторна поява захворювання. У такій ситуації рекомендується виконати такій дії.

Підтвердження лікування

Медичну картку потрібно переглянути, щоб підтвердити, що пацієнт цілковито дотримувався лікування.

Пошук невиявлених супутніх захворювань

Деякі невиявлені супутні захворювання імітують невдачу лікування як погіршення клінічної картини та результатів рентгенологічного дослідження грудної клітки, що виникає одночасно з повторними негативними результатами посіву та результатами мікроскопії мазка. Ці супутні захворювання (наприклад, НТМ, грибкові інфекції, інфекції легень або злоякісні новоутворення легень) потрібно належно діагностувати та лікувати. Також потрібно виключити захворювання, які можуть зменшити всмоктування препаратів (наприклад, хронічна діарея) або призвести до пригнічення імунітету (наприклад, ВІЛ-інфекція).

Перегляд бактеріологічних даних

Один позитивний посів за наявності в іншому належної клінічної відповіді може бути зумовлений лабораторною контамінацією або помилкою. У таких випадках наступні негативні культури допомагають довести, що

нібито позитивний результат не свідчив про невдачу лікування. Позитивні результати мікроскопії мазка з негативними результатами посіву можуть бути спричинені наявністю мертвих бацил і, отже, не обов'язково вказують на невдачу лікування.

Перегляд ТМЧ

Якщо з'являється стійкість, якої раніше не було або яка не виявлялася, пацієнта слід розглядати як такого, що має ЛС-ТБ або МЛС-ТБ, із призначенням нової схеми лікування, і необхідно швидко вжити заходів для належного контролю інфекції.

Перегляд РГ ОГК

Якщо порівняння РГ ОГК на вихідному рівні та на поточний момент не показує покращення або погіршення зображення РГ ОГК, це може свідчити про невдачу лікування ТБ.

Перегляд схеми лікування

Схему лікування потрібно переглянути з огляду на історію хвороби, контакти та всі звіти ТМЧ. Якщо з'являється будь-яка стійкість, якої раніше не було або котра не була очевидною, пацієнтів потрібно лікувати як ЛС-ТБ або МЛС-ТБ за новою схемою лікування та вжити швидких кроків для забезпечення належних заходів інфекційного контролю.

Перегляд мальабсорбції

Якщо з'являється стійкість, якої раніше не було або яка не була очевидною, пацієнта слід лікувати як такого, що має ЛС-ТБ або МЛС-ТБ, із призначенням нової схеми лікування, і необхідно оперативно впровадити належні заходи інфекційного контролю. Терапевтичний моніторинг лікарських засобів, що ґрунтується на зборі висохлої краплі крові (яку можна легко відправити звичайною поштою в одну з лабораторій, що проводять дослідження), дає змогу оцінити рівень препарату в крові та, зрештою, скоригувати дозу. Хоча цей тест ще не рекомендований ВООЗ, інші клінічні настанови рекомендують його в окремих випадках (*44*).

Абсорбція препаратів знижена у тяжкохворих пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії з такими станами, як туберкульоз центральної нервової системи або гострий респіраторний дистрес-синдром. У таких випадках потрібно розглянути можливість внутрішньовенного протитуберкульозного лікування, доки ситуація не покращиться й не можна буде використовувати назогастральний зонд.

10. Визначення результатів

Чутливий до препаратів туберкульоз (Ч-ТБ) здебільшого виліковний за допомогою доступного та широко застосовуваного лікування. Якщо схема протитуберкульозного лікування призначено неправильно, це може призвести до невдачі терапії без стійкої ремісії, що, своєю чергою, сприяє підвищенню рівня передачі інфекції та **прискорює** виникнення лікарської стійкості. Отже, моніторинг ефективності лікування ТБ є надзвичайно важливим як у клінічній практиці, так і в епіднагляді, щоб максимізувати якість індивідуального догляду за пацієнтами та ефективність заходів громадського здоров'я. Отже, стандартизовані визначення результатів лікування ТБ були характерною рисою політики ВООЗ та національних систем епіднагляду за ТБ протягом багатьох років як наріжний камінь ефективних стратегій боротьби з ТБ. Ця стандартизація дозволила відстежувати результати лікування ТБ протягом тривалого часу на національному та глобальному рівнях.

Стандартизовані визначення результатів лікування Ч ТБ широко використовуються понад 3 десятиріччя, а визначення результатів лікування ХВ ТБ вперше було запропоновано у 2005 році *(96)*. Розробка визначень результатів лікування МС-ТБ ґрунтувалася на чинних на той час визначеннях результатів лікування МЧ-ТБ. Невдовзі ВООЗ затвердила визначення результатів лікування ТБ та залишалося в основі незмінним до 2013 року, коли ВООЗ оновила свої визначення та систему звітності щодо ТБ *(97)*. Оскільки схеми лікування МС-ТБ суттєво змінилися за складом і тривалістю, виникла необхідність оновити визначення результатів лікування та параметри моніторингу.

10.1 Визначення результатів лікування

У листопаді 2020 року Глобальна програма ВООЗ із туберкульозу (WHO/GTB) провела онлайн-консультацію та оприлюднила нові визначення результатів лікування ТБ, однакові як для чутливого до препаратів туберкульозу (Ч-ТБ), так і для медикаментозно-стійкого туберкульозу (МС-ТБ) (*98–100*).

Принципи, які керували переглядом визначень, були такими:

- застосовність до схем лікування різної тривалості;
- зменшення традиційного поділу між інтенсивною фазою та фазою продовження;
- визначення відповідних критеріїв бактеріологічної конверсії (або реверсії) стосовно визначень «невдача лікування», «вилікування» та «лікування завершено», які ґрунтуються на мікробіологічних обстеженнях;
- розгляд використання відповідної діагностики для моніторингу лікування;
- встановлення чітких параметрів для визначення невдачі лікування на основі достовірних доказів відсутності відповіді або інших причин, які призводять до рішення змінити або припинити лікування;
- забезпечення практичного клінічного та програмного моніторингу та можливості впровадження.

Нове необов'язкове визначення «тривалий успіх лікування» також було запропоновано для використання лише в операційних дослідженнях. Подальше спостереження після лікування може бути корисним, коли або якщо це можливо, для пацієнтів, які страждають від наслідків після лікування, наприклад *(101)*.

Нові визначення результатів лікування узагальнено в **Таблиці 1.10.1**.

Визначення результатів лікування 2020 року дозволяють фіксувати результат лікування всім пацієнтам — як із МЧ-ТБ, так і з МС-ТБ — як у разі завершення лікування (одужання або успішне лікування), так і при несприятливих наслідках (наприклад, переривання лікування, невдача чи смерть).

Попри гармонізацію визначень, незначні відмінності між ними залишаються (наприклад, моніторинг лікування за посівами мокротиння при МС-ТБ та за мікроскопією мазків мокротиння при МЧ-ТБ).

Хоча деякі поточні схеми лікування й досі передбачають поділ на фази, загальна тенденція полягає в переході до монофазних схем. Отже, краще уникати пов'язування визначень із фазами лікування; тому, були переглянуті граничні терміни для оголошення вилікування або невдачі лікування.

Незважаючи на врахування нових бактеріологічних тестів, моніторинг лікування, як і раніше, ґрунтується на наявних інструментах (тобто посіви мокротиння для МС-ТБ і мікроскопія мокротиння для МЧ-ТБ), попри їхні обмеження.

10.2 Міркування щодо впровадження

Для НТП важливо й доцільно визначити вилікування наприкінці лікування. Поняття одужання без рецидиву або стійкого успіху лікування після його завершення є критично важливим; однак воно виходить за межі можливостей рутинного програмного моніторингу й є здійсненним лише в умовах операційних досліджень (наприклад, у спеціальних когортних групах, серед пацієнтів, які проходять реабілітацію, або під час післялікувального спостереження за хворобами легень після ТБ). З цієї причини було запропоновано конкретне операційне визначення «стійкий успіх лікування» (див. **Таблицю 1.10.1**), яке дозволяє оцінити кількість пацієнтів, які залишаються живими та вільними від ТБ через 6 місяців (для МЧ-ТБ та МС-ТБ) і через 12 місяців (лише для ЛС-ТБ) після успішного лікування.

Таблиця 1.10.1. Нові визначення результатів лікування ТБ як для МЧ-ТБ, так і для МС-ТБ

Результат	Визначення
Невдача лікування	Пацієнт, схему лікування якого необхідно було припинити або змінити назавжди[a] на нову схему або стратегію лікування.
Вилікування	Пацієнт з легеневим ТБ, у якого бактеріологічно підтверджено ТБ на початку лікування, який завершив лікування відповідно до національної політики, з підтвердженою бактеріологічною відповіддю[b] і без ознак невдачі.
Лікування завершено	Пацієнт, який завершив лікування, рекомендоване національною політикою, але чий результат не відповідає визначенню вилікування або невдачі лікування.
Помер	Пацієнт, який помер[c] перед початком лікування або під час курсу лікування.
Втрачений для подальшого спостереження.	Пацієнт, який не розпочав лікування або лікування якого було перервано на 2 місяці поспіль або більше.
Не було оцінено	Пацієнт, якому не було призначено результатів лікування.[d]
Успіх лікування	Сума всіх пацієнтів, які вилікувалися та лікування завершено.
Додаткове визначення також було запропоновано для використання лише в операційних дослідженнях.	
Тривалий успіх лікування	Особа, яку оцінено через 6 місяців (для МЧ-ТБ та МС-ТБ) або через 12 місяців (тільки для стійкого туберкульозу) після успішного лікування туберкульозу, яка є живою та вільною від туберкульозу.

МС-ТБ: стійкий до протитуберкульозних препаратів туберкульоз; МЧ-ТБ: чутливий до протитуберкульозних препаратів туберкульоз; ТБ: туберкульоз.

[a] Причини зміни режиму лікування включають:
- відсутність клінічної відповіді або бактеріологічної відповіді, або те й інше (див. примітку «б»);
- побічні реакції на препарати; або
- докази додаткової медикаментозної стійкості до препаратів у схемі.

[b] «Бактеріологічна відповідь» означає бактеріологічну конверсію без реверсії:
- «бактеріологічна конверсія» — при підтвердженому бактеріологічно туберкульозі щонайменше два послідовні негативні результати культури (для МС-ТБ та МЧ-ТБ) або мазків (лише для МЧ-ТБ), взяті з інтервалом не менше 7 днів;
- «Бактеріологічна реверсія» описує ситуацію, коли принаймні два послідовні посіви (на МС-ТБ і МЧ-ТБ) або мікроскопії мазків (тільки для МЧ-ТБ), виконані в різний час з інтервалом принаймні 7 днів, є позитивними або після бактеріологічної конверсії, або в пацієнтів без бактеріологічного підтвердження ТБ.

[c] Пацієнт помер з будь-якої причини.

[d] Включає випадки «переведених» до іншої лікувальної установи з невідомим результатом лікування, але не включає втрачених для подальшого спостереження.

Джерела (Розділ 1)

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment and Geneva: World Health Organization; 2025.
2. The End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2015.19). Geneva: World Health Organization; 2015 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19).
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331).
4. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021).
5. Ismail NA, Mvusi L, Nanoo A, Dreyer A, Omar S V, Babatunde S et al. Prevalence of drug-resistant tuberculosis and imputed burden in South Africa: a national and sub-national cross-sectional survey. Lancet Infect Dis. 2018;18:779–87 (https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30222-6).
6. Kayomo MK, Mbula VN, Aloni M, André E, Rigouts L, Boutachkourt F et al. Targeted next-generation sequencing of sputum for diagnosis of drug-resistant TB: results of a national survey in Democratic Republic of the Congo. Sci Rep. 2020;10:10786 (https://doi.org/10.1038/s41598-020-67479-4).
7. Lim DR, Dean AS, Taguinod-Santiago MR, Borbe-Reyes A, Cabibbe AM, Zignol M et al. Low prevalence of fluoroquinolone resistance among patients with tuberculosis in the Philippines: results of a national survey. Eur Respir J. 2018;51:1702571 (https://doi.org/10.1183/13993003.02571-2017).
8. Mesfin AB, Araia ZZ, Beyene HN, Mebrahtu AH, Suud NN, Berhane YM et al. First molecular-based anti-TB drug resistance survey in Eritrea. Int J Tuberc Lung Dis. 2021;25:43–51 (https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0558).
9. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. Lancet Infect Dis. 2016;16:1185–92 (https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30190-6).
10. Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, Falzon D, Glaziou P, Cirillo DM et al. Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: a multicountry analysis of cross-sectional data. PLoS Med. 2020;17:e1003008 (https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003008).
11. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Madhukar P, Burman W et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2009;6:e1000150 (https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000150).
12. Jacobson KR, Theron D, Victor TC, Streicher EM, Warren RM, Murray MB. Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province, South Africa. Clin Infect Dis. 2011;53:369–72 (https://doi.org/10.1093/cid/cir406).
13. Gegia M, Cohen T, Kalandadze I, Vashakidze L, Furin J. Outcomes among tuberculosis patients with isoniazid resistance in Georgia, 2007–2009. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16:812–6 (https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0637).
14. Namugenyi J, Musaazi J, Katamba A, Kalyango J, Sendaula E, Kambugu A et al. Baseline Xpert MTB/ RIF ct values predict sputum conversion during the intensive phase of anti-TB treatment in HIV infected patients in Kampala, Uganda: a retrospective study. BMC Infect Dis. 2021;21:513 (https://doi.org/10.1186/ s12879-021-06220-6).

15. Step Up for TB 2020. Geneva: Stop TB Partnership; 2020 (https://www.stoptb.org/what-we-do/advocate-endtb/step-tb-national-tb-policies).

16. Cazabon D, Pande T, Kik S, Van Gemert W, Sohn H, Denkinger C et al. Market penetration of Xpert MTB/ RIF in high tuberculosis burden countries: a trend analysis from 2014 – 2016. Gates Open Res. 2018;2:35 (https://doi.org/10.12688/gatesopenres.12842.2).

17. WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997).

18. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf).

19. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764).

20. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3:S231–79 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10529902/).

21. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2010;10:621–9 (https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70139-0).

22. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/208825).

23. Modongo C, Wang Q, Dima M, Matsiri O, Kgwaadira B, Rankgoane-Pono G et al. Clinical and virological outcomes of TB/HIV coinfected patients treated with dolutegravir-based HIV antiretroviral regimens: programmatic experience from Botswana. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019;82:111–5 (https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002126).

24. Alffenaar J-WC, Akkerman OW, Bothamley G. Monitoring during and after treatment. In: Migliori G, Bothamley G, Duarte R & Rendon A (eds.), In: Tuberculosis (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2018:308–25 (https://doi.org/10.1183/2312508X.10022217).

25. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371:1577–87 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407426).

26. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371:1588–98 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315817).

27. Jindani A, Harrison TS, Nunn A J, Phillips PPJ, Churchyard GJ, Charalambous S et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371:1599–608 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314210).

28. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova E V, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. N Engl J Med. 2021;384:1705–18 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033400).

29. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://iris.who.int/handle/10665/352523).

30. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. N Engl J Med. 2022;386:911–22 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104535).

31. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment – tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022.

32. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170).

33. Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241506328).

34. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: World Health Organization; 2007 (https://iris.who.int/handle/10665/43699).

35. Khan FA , Minion J, Pai M, Royce S, Burman W, Harries AD et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2010;50:1288–99 (https://doi.org/10.1086/651686).

36. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/255052).

37. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 6: Tuberculosis and comorbidities, 2nd ed. Geneva, World Health Organization. 2024 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240087002).

38. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 6: Tuberculosis and comorbidities, 2nd ed. Geneva, World Health Organization. 2024 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240091290).

39. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Schutz C, Buyze J et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. N Engl J Med. 2018;379:1915–25 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800762).

40. Holden IK, Lillebaek T, Andersen PH, Bjerrum S, Wejse C, Johansen IS. Extrapulmonary tuberculosis in Denmark from 2009 to 2014; characteristics and predictors for treatment outcome. Open Forum Infect Dis. 2019;6:ofz388 (https://doi.org/10.1093/ofid/ofz388).

41. Bruchfeld J, Forsman LD, Fröberg G, Niward K. Extrapulmonary tuberculosis. In: Migliori GB & Raviglione MC (eds.), In: Essential tuberculosis. Switzerland: Springer, Cham; 2021:259–66 (https://doi. org/10.1007/978-3-030-66703-0_29).

42. Fontanilla J-M, Barnes A, von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. Clin Infect Dis. 2011;53:555–62 (https://doi.org/10.1093/cid/cir454).

43. Rieder HL. Epidemiological basis of tuberculosis control. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 1999 (https://tbrieder.org/publications/books_english/epidemiology_en.pdf).

44. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63:e147–e95 (https://doi.org/10.1093/cid/ciw376).

45. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). London: National Collaborating Centre for Chronic Conditions; 2006 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45802/).

46. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America; 2003 (https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm). Licence: Morbidity and Mortality Weekly Report.

47. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/44165).

48. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. J Med Assoc Thai. 1996;79:83–90 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8868018/).

49. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. Int J Tuberc Lung Dis. 1994;75:203–7 (https://doi.org/10.1016/0962-8479(94)90009-4).

50. Malhotra HS, Garg RK, Singh MK, Agarwal A, Verma R. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis. Ann Trop Med Parasitol. 2009;103:625-34 (https://doi.org/10.1179/000349809X12502035776315).

51. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. Pediatrics. 1997;99:226–31 (https://doi.org/10.1542/peds.99.2.226).

52. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TTO, Nguyen TCT et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med. 2004;351:1741–51 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa040573).

53. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. Cochrane Database Syst Rev. 2002:CD000526 (https://doi.org/10.1002/14651858.CD000526).

54. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013;13:223–37 (https://doi. org/10.1016/S1473-3099(12)70321-3).

55. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. N Engl J Med. 2014;371:1121–30 (https://doi.org/10.1056/ NEJMoa1407380).

56. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. Heart. 2000;84:183–8 (https://doi.org/10.1136/heart.84.2.183).

57. Reuter H, Burgess L J, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. Cardiovasc J S Afr. 2006;17:233–8 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17117227/).

58. Schrire V. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town: an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. S Afr Med J. 1959;33:810–7 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14443596/).

59. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. Lancet. 1988;2:759–64 (https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92415-4).

60. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn A J, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. Lancet. 1987;2:1418–22 (https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91127-5).

61. GBD Tuberculosis Collaborators. The global burden of tuberculosis: results from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis. 2018;18:261–84 (https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30703-X).

62. Magis-Escurra C, Carvalho ACC, Kritski AL, Girardi E. Comorbidities. In: Migliori G, Bothamley G, Duarte R & Rendon A (eds.), In: Tuberculosis (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2018:276– 90 (https://doi.org/10.1183/2312508X.10022017).

63. Tiberi S, Pontali E, Tadolini M, D'Ambrosio L, Migliori GB. Challenging MDR-TB clinical problems – The case for a new Global TB Consilium supporting the compassionate use of new anti-TB drugs. Int J Infect Dis. 2019;80S:S68–S72 (https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.040).

64. Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, Abubakar I. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. Am J Respir Crit Care. 2012;185:779–84 (https://doi.org/10.1164/rccm.201106-1083OC).

65. Nguenha D, Acacio S, Murias-Closas A, Ramanlal N, Saavedra B, Karajeanes E et al. Prevalence and clinical characteristics of pulmonary tuberculosis among pregnant and post-partum women in Mozambique. Int J Tuberc Lung Dis. 2022;26:641–9 (https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0567).

66. Jana N, Barik S, Arora N, Singh AK. Tuberculosis in pregnancy: the challenges for South Asian countries. J Obstet Gynaecol Res. 2012;38:1125–36 (https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.01856.x).

67. LaCourse SM, Greene SA, Dawson-Hahn EE, Hawes SE. Risk of adverse infant outcomes associated with maternal tuberculosis in a low burden setting: a population-based retrospective cohort study. Infect Dis Obstet Gynecol. 2016;2016:6413713 (https://doi.org/10.1155/2016/6413713).

68. Chang C-W, Wu PW, Yeh C-H, Wong K-S, Wang C-J, Chang C-C. Congenital tuberculosis: case report and review of the literature. Paediatr Int Child Health. 2018;38:216–9 (https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1315912).

69. Sulis G, Gnanou S, Roggi A, Konseimbo A, Giorgetti PF, Castelli F et al. Active tuberculosis case finding among pregnant women: a pilot project in Burkina Faso. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20:1306–8 (https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0132).

70. Caminero JA, Scardigli A, van der Werf T, Tadolini M. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. In: Migliori G, Bothamley G, Duarte R & Rendon A (eds.), In: Tuberculosis (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2018:152–78 (https://research.rug.nl/en/publications/ treatment-of-drug-susceptible-and-drug-resistant-tuberculosis).

71. Caminero JA, Lasserra P, Piubello A. Adverse anti-tuberculosis drug events and their management. In: Migliori G, Bothamley G, Duarte R & Rendon A (eds.), In: Tuberculosis (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2018:205–27 (https://doi.org/10.1183/2312508X.10021617).

72. Schaaf HS, Marais BJ, Carvalho I. Challenges in childhood tuberculosis. In: Migliori G, Bothamley G, Duarte R & Rendon A (eds.), In: Tuberculosis (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2018:234–62 (https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=214582).

73. Repossi A, Bothamley G. Tuberculosis in pregnancy and the elderly. In: Migliori G, Bothamley G, Duarte R & Rendon A (eds.), In: Tuberculosis (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2018:263– 75 (https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=214583).

74. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200:e93–e142 (https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST).

75. Kawatsu L, Yoshiyama T, Kato S. Tuberculosis in the elderly. In: Migliori GB & Raviglione MC (eds.), In: Essential Tuberculosis. Cham, Switzerland: Springer; 2021:253–8 (https://doi.org/10.1007/978-3-030-66703-0_28).

76. Stead WW, Lofgren J P, Warren E, Thomas C. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. N Engl J Med. 1985;312:1483–7 (https://doi.org/10.1056/NEJM198506063122304).

77. Prevention and control of tuberculosis in facilities providing long-term care to the elderly. Recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. MMWR. 1990;39:7–13 (https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001711.htm).

78. Global burden of disease [website]. Institute for Health Metrics Evaluation; 2019 (https://www.healthdata.org/gbd/2019).

79. Department of Epidemiology and Clinical Research [website]. Tokyo: The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association; 2022 (https://jata.or.jp/english/decr.html).

80. Lin H-S, Cheng C-W, Lin M-S, Chou Y-L, Chang P-J, Lin J-C et al. The clinical outcomes of oldest old patients with tuberculosis treated by regimens containing rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide. Clin Interv Aging. 2016;11:299–306 (https://doi.org/10.2147/CIA.S95411).

81. Yoshiyama T. Tuberculosis treatment for patients more than 80 years old. Kekkaku: [Tuberculosis]. 2017;92:485–91

82. Igari H, Imasawa T, Noguchi N, Nagayoshi M, Mizuno S, Ishikawa S et al. Advanced stage of chronic kidney disease is risk of poor treatment outcome for smear-positive pulmonary tuberculosis. J Infect Chemother. 2015;21:559–63 (https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.04.008).

83. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Pharmacokinetic considerations in the treatment of tuberculosis in patients with renal failure. Clin Pharmacokinet. 2005;44:221–35 (https://doi.org/10.2165/00003088-200544030-00001).

84. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? Lancet. 2007;370:173–84 (https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61091-5).

85. Matsumoto K, Komukai J, Kasai S, Hirota S, Koda S, Terakawa K et al. [Evaluation of risk factors for failed/defaulted on treatment outcomes of pulmonary tuberculosis in Osaka City]. Kekkaku: [Tuberculosis]. 2014;89:593–9

86. Palmero D, Mendoza A. Clinical and programmatic aspects of kidney and liver failure and its impact on tuberculosis. In: Migliori GB & Raviglione MC (eds.), In: Essential Tuberculosis. Cham, Switzerland: Springer; 2021:267–74 (https://doi.org/10.1007/978-3-030-66703-0_29).

87. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2014.11). Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf).

88. Sonika U, Kar P. Tuberculosis and liver disease: management issues. Trop Gastroenterol. 2012;33:102–6 (https://doi.org/10.7869/tg.2012.25).

89. Dhiman RK, Saraswat VA, Rajekar H, Reddy C, Chawla YK. A guide to the management of tuberculosis in patients with chronic liver disease. J Clin Exp Hepatol. 2012;2:260–70 (https://doi.org/10.1016/j.jceh.2012.07.007).

90. Bosch A, Valour F, Dumitrescu O, Dumortier J, Radenne S, Pages-Ecochard M et al. A practical approach to tuberculosis diagnosis and treatment in liver transplant recipients in a low-prevalence area. Med Mal Infect. 2019;49:231–40 (https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.11.013).

91. Caminero JA, Migliori GB. Rationale for anti-tuberculosis chemotherapy. In: Migliori GB & Raviglione MC (eds.), In: Essential Tuberculosis. Cham, Switzerland: Springer; 2021:109–20 (https://doi.org/10.1007/978-3-030-66703-0_12).

92. Migliori GB, Tiberi S, Zumla A, Petersen E, Chakaya JM, Wejse C et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. Int J Infect Dis. 2020;92S:S15–S25 (https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.042).

93. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/332397).

94. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. Eur Respir J. 2016;48:1160–70 (https://doi.org/10.1183/13993003.00462-2016).

95. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J. 2020;56:2000535 (https://doi.org/10.1183/13993003.00535-2020).

96. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9:640–5 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15971391/).

97. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 1st ed. (WHO/HTM/TB/2006.361). Geneva: World Health Organization; 2006 (https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246249/2/9789241546959-eng.pdf).

98. Linh NN, Viney K, Gegia M, Falzon D, Glaziou P, Floyd K et al. World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update. Eur Respir J. 2021;58:2100804 (https://doi.org/10.1183/13993003.00804-2021).

99. Avaliani Z, Gozalov O, Kuchukhidze G, Skrahina A, Soltan V, van den Boom M et al. What is behind programmatic treatment outcome definitions for tuberculosis? Eur Clin Respir J. 2020;56:2001751 (https://doi.org/10.1183/13993003.01751-2020).

100. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17–19 November 2020. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/340284).

101. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2021;25:797–813 (https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0425).

Розділ 2
Лікування медикаментозно-стійкого туберкульозу

1. Вступ

Цей розділ оперативного посібника містить практичні рекомендації на доповнення до останнього розділу керівництва щодо лікування медикаментозно-стійкого туберкульозу (МС-ТБ) у межах зведених настанов ВООЗ із туберкульозу та догляду (далі — «зведених настанови ВООЗ»). У документі подано інформацію щодо вибору та побудови схем лікування МС-ТБ, зокрема мультистійкого або рифампіцин-резистентного туберкульозу (МЛС/РР-ТБ) та підтвердженого рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого туберкульозу (Hr-ТБ) (*1*).

Стратегії, описані в цьому розділі, ґрунтуються на останніх рекомендаціях ВООЗ (*1–3*), які були розроблені Групами з розробки настанов (ГРК) з використанням підходу GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (*4*). Цей розділ доповнює настанови практичними порадами, заснованими на найкращих практиках і знаннях у сферах фармакокінетики, фармакодинаміки, мікробіології, фармаконагляду, клінічного та програмного управління. Практичні рекомендації мають на меті сприяти розробці або перегляду національних політик і відповідних документів з імплементації (наприклад, посібників, стандартних операційних процедур) щодо ведення МС-ТБ.

2. Рекомендації ВООЗ щодо лікування медикаментозно-стійкого ТБ (МС-ТБ)

Лікування медикаментозно-стійкого туберкульозу з використанням 6-місячних схем	
1.1	ВООЗ пропонує використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину (BPaLM), а не 9-місячну чи тривалішу (18-місячний) схему, в пацієнтів з МР/РР-ТБ . *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*
1.2	ВООЗ рекомендує застосування 6-місячної схеми лікування, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду (600 мг), левофлоксацину та клофазиміну (BDLLfxC), у пацієнтів із МЛС/РР-ТБ незалежно від наявності або відсутності стійкості до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*
Лікування туберкульозу з лікарською стійкістю за 9-місячними схемами	
2.1	ВООЗ пропонує використовувати 9-місячну цілковито пероральну схему, а не тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МР/Риф ТБ, у яких виключена резистентність до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*
2.2	ВООЗ рекомендує застосування 9-місячних повністю пероральних схем (**BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ**) замість наразі рекомендованих тривалих (>18 місяців) схем у пацієнтів із МР/РР-ТБ, у яких виключена стійкість до фторхінолонів. Серед цих схем перевага надається схемі BLMZ над схемою BLLfxCZ, а схема BLLfxCZ рекомендована більше, ніж BDLLfxZ. *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*
2.3	ВООЗ не рекомендує застосування 9-місячних схем DCLLfxZ або DCMZ порівняно з наразі рекомендованими тривалими (>18 місяців) схемами у пацієнтів із МР/РР-ТБ , чутливим до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
Триваліші схеми лікування МР/РР-ТБ	
3.1	У пацієнтів з мультистійким або рифампіцин-стійким туберкульозом (МР/РР-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи А та принаймні один препарат групи В, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, які можуть бути ефективними, й що принаймні три препарати залишилося, якщо застосування бедаквіліну припинено. Якщо використовується лише один або два препарати групи А, мають бути включені обидва препарати групи В. Якщо схему неможливо скласти лише з препаратів груп А і В, для її доповнення додають препарати групи С. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

3.2 **Канаміцин і капреоміцин** не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

3.3 **Левофлоксацин або моксифлоксацин** потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/РР-ТБ.

(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)

3.4 **Бедаквілін** потрібно включати до триваліших схем лікування мультирезистентного туберкульозу (МР-ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше.

(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)

Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МР-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

У дітей з МР/РР-ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить **бедаквілін**.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

3.5 **Лінезолід** потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/РР-ТБ.

(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)

3.6 **Клофазимін і циклосерин або теризидон** можуть бути включені в лікування пацієнтів з МР/РР-ТБ за тривалішими схемами.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

3.7 **Етамбутол** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/РР-ТБ .

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

3.8 **Деламанід** може бути включений у лікування пацієнтів з МР/РР-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми.

(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)

У дітей із МР/Риф ТБ віком до 3 років **деламанід** можна застосовувати в складі триваліших схем лікування.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

3.9 **Піразинамід** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/РР-ТБ.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

3.10 **Іміпенем-циластатин або меропенем** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/РР-ТБ.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)[11]

3.11 **Амікацин** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/РР-ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов.

(Умовна рекомендація, дуже низька впевненість в оцінках ефективності)

[11] Іміпенем–ціластатин і меропенем застосовуються з клавулановою кислотою, яка доступна лише у вигляді комбінованих препаратів з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не має використовуватися без іміпенемциластатину або меропенему.

3.12	**Етіонамід або протіонамід** можна включати до складу довших схем лікування МР/РР-ТБ лише якщо не використовуються бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід, або якщо неможливо сформувати кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація проти використання, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.13	**Пара-аміносаліцилову кислоту** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/РР-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація проти використання, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.14	**Клавуланову кислоту** не слід включати до схем лікування пацієнтів з МР/РР-ТБ , які отримують тривалі схеми. *(Настійна рекомендація проти використання, низька вірогідність доказів)*[1]
3.15	У пацієнтів із МР/РР-ТБ , які отримують триваліші схеми лікування, **загальна тривалість лікування складає 18-20 місяців**; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.16	У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ , які отримують довші схеми лікування, рекомендована **тривалість лікування — 15–17 місяців після конверсії культури**; тривалість може змінюватися залежно від клінічної відповіді на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.17	Серед пацієнтів з МР/РР-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується **інтенсивна фаза тривалістю 6-7 місяців**; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
Схема лікування туберкульозу, чутливого до рифампіцину та стійкого до ізоніазиду	
4.1	У пацієнтів із підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином протягом 6 місяців. *(Умовна рекомендація, дуже низька впевненість в оцінках ефективності)*
4.2	У пацієнтів із підтвердженим туберкульозом, чутливим до рифампіцину, але стійким до ізоніазиду, не рекомендується додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні препарати до схеми лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
Моніторинг відповіді пацієнта на лікування МР/РР-ТБ за допомогою посіву.	
5.1	У пацієнтів із мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МР/РР-ТБ), які отримують тривалу схему лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на живильне середовище на додачу до мікроскопії мазка мокротиння, з метою моніторингу ефективності лікування. Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць. *(Сильна рекомендація, середній рівень упевненості в оцінках точності тесту)*
Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів, які отримують схеми лікування МР/РР-ТБ	
6.1	Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від рівня CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії. *(Сильна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Хірургічне втручання у пацієнтів, які проходять лікування МР/РР-ТБ	
7.1	У пацієнтів із рифампіцин-резистентним туберкульозом (РР-ТБ) або мультирезистентним туберкульозом (МР-ТБ) може застосовуватися планова часткова резекція легені (лобектомія або клиноподібна резекція) на додаток до рекомендованої схеми лікування МР-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
Коадміністрація лікування гепатиту С та МР/РР-ТБ	
8.1	У пацієнтів з МР/РР-ТБ і коінфекцією гепатиту С, ВООЗ рекомендує проводити лікування гепатиту С паралельно з лікуванням туберкульозу, а не відкладати його до завершення протитуберкульозної терапії. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

3. Ключові аспекти лікування МС-ТБ

3.1 Доступ до ТМЧ

Чинні настанови щодо лікування МС-ТБ підкреслюють необхідність доступу до надійного, гарантовано якісного тестування на медикаментозну чутливість (ТМЧ), яке має забезпечуватися НТП та відповідними лабораторіями для обґрунтованого призначення схем лікування, рекомендованих ВООЗ. Швидкі молекулярні тести дедалі більше дозволяють НТП оперативно виявляти МР/РР-ТБ та інші форми стійкості й використовувати ці результати для прийняття рішень щодо лікування (*5, 6*). Таким чином, швидке молекулярне тестування має бути доступним і забезпечувати проведення ТМЧ принаймні на рифампіцин, ізоніазид і фторхінолони (ФХ), оскільки ТМЧ на ці препарати є критично важливим для вибору найдоцільнішої початкової схеми лікування МС-ТБ. Якщо можливості для швидкого молекулярного тестування відсутні, НТП повинні оперативно розбудовувати таку спроможність і докладати зусиль для забезпечення універсального доступу до тестування для всіх пацієнтів, які розпочинають лікування будь-якої форми ТБ, як чутливої, так і стійкої до препаратів. Для досягнення цілей Стратегії ліквідації ТБ слід проводити ТМЧ на рифампіцин та ізоніазид для всіх пацієнтів з ТБ, а всім пацієнтам з РР-ТБ необхідно пропонувати ТМЧ на ПТП. Крім того, ТМЧ на препарати, що використовуються в нових рекомендованих схемах, набуває все більшого значення.

Окрім розбудови спроможності для рутинного проведення ТМЧ на препарати, які застосовуються в клінічному лікуванні, НТП мають створити системи епіднагляду для визначення локальної поширеності штамів МС-ТБ з метою програмного планування. Це особливо важливо для препаратів, для яких тестування на стійкість не проводиться рутинно або очікувана поширеність стійкості до яких спочатку є низькою (наприклад, претоманід) і потребує моніторингу з часом. ДРС можуть базуватися на даних рутинного діагностичного ТМЧ у пацієнтів з ТБ (тобто безперервний нагляд) або на спеціальних вибіркових обстеженнях, що репрезентують усю популяцію хворих на ТБ (тобто обстеження з вивчення стійкості до препаратів) (7). Дані місцевих ДРС можуть надати базові оцінки поширеності стійкості, зокрема серед релевантних підгруп осіб із рецидивами або повторно зареєстрованих випадків ТБ (наприклад, рецидив чи новий епізод ТБ або повернення після втрати з-під спостереження). Він також може забезпечувати моніторинг тенденцій для отримання інформації, потрібної для розробки алгоритмів ТМЧ та отримання інформації для ширших місцевих рішень *(1, 8).*

ВООЗ рекомендує використовувати швидкі діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ (WRD), як початкові тести для діагностики ТБ. WRD для первинного виявлення ТБ (з визначенням або без визначення медикаментозної стійкості) поділяються на чотири класи тестів:

– ручні низької складності тести на ампліфікацію нуклеїнових кислот (LC-mNAATs);
– тести на основі сечового біомаркера, імунохроматографічні тести LF-LAM;
– автоматизовані тести низької складності на ампліфікацію нуклеїнових кислот (LC-aNAATs);
– автоматизовані тести середньої складності (MC-aNAATs).

На сьогодні лише один тест — петльова ізотермічна ампліфікація для виявлення *Mtb* (TB LAMP) — входить до класу LC-mNAATs, і лише один тест — Determine TB LAM Ag — належить до класу LF-LAM; жоден із них не визначає медикаментозну стійкість. До класу LC-aNAATs для виявлення ТБ та медикаментозної стійкості входять тести Xpert MTB/RIF Ultra, Truenat MTB Plus та MTB-RIF Dx. Вони виявляють комплекс Mtb та стійкість до рифампіцину. Клас MC-aNAATs включає декілька тестів, що виробляються різними компаніями (Abbott, BD, Bruker/Hain Lifesciences

та Roche) і використовуються як первинні тести для виявлення комплексу Mtb та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду. Ці тести призначені для лабораторій проміжного або центрального рівня через вимоги до інфраструктури. Однак призначення відповідної схеми лікування ТБ не повинно відкладатися через очікування результатів ТМЧ; отже, критично важливо забезпечити доступ до WRD для первинного виявлення ТБ на всіх рівнях медичної системи — або через місцеве тестування, або через ефективну систему транспортування зразків.

Особа з підтвердженим рифампіцин-чутливим або рифампіцин-стійким ТБ має пройти тестування на стійкість до ізоніазиду для забезпечення адекватного лікування. МС-aNAATs надають такий результат відразу, а додаткові молекулярні тести, рекомендовані ВООЗ (тобто Xpert MTB/XDR, лінійні зонди [LPA] та таргетне секвенування нового покоління [NGS]), дозволяють виявити стійкість до ізоніазиду, ФХ, піразинаміду, етіонаміду та ін'єкційних препаратів. Окрім першого у своєму класі тесту LC-aNAAT — Xpert MTB/XDR, що виявляє стійкість до ізоніазиду, ФХ, етіонаміду та ін'єкційних препаратів — додаткові тести є більш складними і потребують спеціалізованої інфраструктури, кваліфікованого персоналу, умов біобезпеки та ефективної системи транспортування зразків. LPA Першого ряду виявляє стійкість до рифампіцину та ізоніазиду, LPA другого ряду — до ФХ та ін'єкційних препаратів, а перший тест високої складності з гібридизацією виявляє стійкість до піразинаміду. Обмежена доступність LC-aNAATs та МС-aNAATs ускладнює рутинне тестування на стійкість до ізоніазиду в багатьох умовах.

Таргетне NGS здатне виявити стійкість до рифампіцину, ізоніазиду, піразинаміду, етамбутолу, ФХ, бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну, амікацину та стрептоміцину. Ці технології найкраще застосовуються на рівні референтних лабораторій. Таргетне NGS дозволяє отримати результати ТМЧ за кілька днів, не враховуючи транспортування зразка та звітності (*9*).

Інтерпретація результатів молекулярного ТМЧ може бути складною і включає кілька етапів. Для стійкості до ізоніазиду аналізуються мутації у двох генах (*inhA* та *katG*). Якщо мутація є лише в *inhA*, імовірно, що ізоніазид буде ефективним у високій дозі, тоді як мутація лише в *katG* або в обох генах робить ізоніазид неефективним навіть у високій дозі (*10*). Для багатьох протитуберкульозних препаратів відомо лише про окремі мутації, або ж вони виявляються лише певними молекулярними тестами; тому залежно від типу тесту, ризику стійкості у конкретного пацієнта та результатів, може знадобитися культуральне ТМЧ. Це стосується випадків негативного результату LPA щодо стійкості до ізоніазиду, ФХ або ін'єкційних препаратів, особливо якщо поширеність стійкості до цих препаратів висока або стійкість підозрюється у конкретного пацієнта. Аналогічно, при негативному результаті таргетного NGS щодо стійкості до бедаквіліну, лінезоліду та клофазиміну за наявності високого ризику стійкості в даному регіоні або в пацієнта може бути показане проведення культурального ТМЧ. Додаткові відомості про рекомендовані діагностичні тести можна знайти у відповідній зведеній настанові ВООЗ *(9)* та операційному посібнику *(11)* в *Модулі 3: Встановлення діагнозу — швидка діагностика для виявлення туберкульозу, оновлення 2021 року.*

Національні програми мають працювати над впровадженням фенотипового ТМЧ для всіх протитуберкульозних препаратів, для яких уже погоджено надійні та відтворювані методи (наприклад, бедаквілін, клофазимін, деламанід, фторхінолони, ізоніазид, лінезолід і рифампіцин). Критичні концентрації для різних препаратів були вперше встановлені (бедаквілін, клофазимін, деламанід, лінезолід, претоманід і циклосерин) або переглянуті (рифампіцин і фторхінолони) під час технічних консультацій ВООЗ. стійкість до етіонаміду/протіонаміду може бути визначена за результатами молекулярного тестування на стійкість до ізоніазиду (тобто за наявності мутацій у промоторній ділянці гена *inhA*) з використанням як автоматизованих, так і ручних молекулярних тестів. Однак чутливість до етіонаміду/протіонаміду не можна визначити лише на основі відсутності мутацій у промоторі гена *inhA* з використанням наявних у продажу ампліфікаційних тестів, оскільки стійкість може бути зумовлена іншими мутаціями в гені inhA та його промоторі або в гені *ethA*, які не виявляються цими тестами. Стандартизований метод фенотипового ТМЧ із використанням автоматизованої системи рідинної культури MGIT (mycobacterial growth indicator tube) нещодавно був розроблений для претоманіду та циклосерину. Критичні концентрації для претоманіду та циклосерину включено до третього видання операційного посібника в *Модулі 3: Встановлення діагнозу — експрес-діагностика для виявлення туберкульозу*. Фенотипове ТМЧ для етамбутолу, етіонаміду/протіонаміду,

іміпенему/меропенему або *пара*-аміносаліцилової кислоти рутинно не рекомендується, оскільки результати можуть бути ненадійними *(10)*.

Неможливість проводити ТМЧ рутинно в усіх пацієнтів, попри всі можливі зусилля, не повинна бути перешкодою для початку потенційно рятівного лікування МР-ТБ; однак лікування завжди має розглядатися в контексті потенційного ризику призначення неефективного лікування та посилення лікарської стійкості, що надалі знижує ймовірність ефективного лікування. Якщо ТМЧ для бедаквіліну та лінезоліду ще недоступне, клініцист або керівник програми ТБ має оцінити ймовірність ефективності використаних препаратів, спираючись на історію застосування протитуберкульозних препаратів у пацієнта, профіль лікарської стійкості контактної чи джерельної особи та останні репрезентативні дані ДРС Отже, під час складання схеми лікування потрібно враховувати достовірний клінічний анамнез дії бедаквіліну та лінезоліду; проте це має бути основним джерелом даних для складання схеми лікування лише в тих випадках, коли фенотипічне ТМЧ ще не доступне. У педіатричних пацієнтів не завжди можливо отримати результат ТМЧ через складність у зборі достатнього зразка або відсутність бактеріологічного підтвердження; тому схема лікування повинна базуватись на профілі стійкості у джерельного випадку. У разі відсутності індивідуального ТМЧ, відповідні дані нагляду стають ключовими для обґрунтування вибору та розробки схем лікування МР-ТБ. На додаток до результатів нагляду за стійкістю до протитуберкульозних препаратів, лікарям важливо знати, які лікарські засоби часто використовувались у певних географічних умовах або групах пацієнтів. Якщо ТМЧ рутинно недоступне для індивідуальних пацієнтів у разі неефективності лікування, можна розглядати зберігання ізолятів M. tuberculosis, зібраних на початку або під час моніторингу лікування, для проведення фенотипового ТМЧ або повногеномного секвенування у референс-лабораторіях.

Упровадження нової схеми лікування може й повинно відбуватись паралельно зі створенням потужностей для ТМЧ.

Попри певне невизначеність щодо ТМЧ, НТП повинні прагнути проводити тести на стійкість до широкого набору протитуберкульозних препаратів та пропонувати найвідповіднішу схему лікування. Клінічна відповідь на лікування пацієнта має завжди знаходитись під ретельним моніторингом. У разі поганої відповіді на лікування необхідно розглядати можливість недіагностованої лікарської стійкості або гетеростійкості (тобто одночасної присутності чутливих і стійких організмів у одного пацієнта), а також інші можливі причини, зокрема погану або несталу прихильність до лікування, мальабсорбцію, недостатню освітню або соціальну підтримку, ІРІС або наявність супутніх захворювань (*14*).

3.2 Моніторинг безпеки, ведення пацієнтів і надання підтримки

Усе лікування, яке пропонується людям з МЛС/Риф-ТБ , має відповідати стандартам, рекомендованим ВООЗ, включаючи орієнтовану на пацієнта допомогу та підтримку, поінформовану згоду (за потреби), принципи належної клінічної практики, активний моніторинг безпеки протитуберкульозних препаратів (aDSM) і регулярне спостереження за пацієнтом для оцінки ефективності схеми лікування. Медичні працівники повинні забезпечити ретельне клінічне та бактеріологічне спостереження для оцінки відповіді на лікування ТБ, а також загальну лабораторну підтримку для моніторингу та лікування ПР і супутніх захворювань. Надання соціальної підтримки є критично важливим для забезпечення прихильності до лікування (15). Деякі програмні компоненти (наприклад, aDSM) *(15, 16)* рекомендовані для всіх пацієнтів, які отримують будь-яку схему лікування МЛС/Риф-ТБ (див. **Додаток 3**). У картці лікування пацієнта має бути передбачено відповідний графік лабораторних аналізів та клінічних обстежень для виявлення ПР *(15)*. У тих країнах, де aDSM ще не повністю впроваджено і національні керівні принципи не оновлено, пацієнти не повинні чекати повної реалізації всіх компонентів програми, перш ніж отримати потенційно рятівне лікування. Консолідовані настанови ВООЗ також підкреслюють, що підтримка пацієнтів є критично важливою для досягнення прихильності до лікування і покращення результатів (17).

3.3 Поширений туберкульоз легень

Для пацієнтів із поширеним ураженням легень необхідно надавати перевагу немедикаментозним втручанням (наприклад, резекційній хірургії) та заходам респіраторної підтримки поряд із медикаментозним лікуванням. Крім того, таким пацієнтам слід провести ретельну оцінку щодо наявності післятуберкульозного захворювання легень (ПТЗЛ) після завершення лікування МР/РР-ТБ. ПТЗЛ є глобально недооціненою патологією, що пов'язана зі зниженням тривалості життя та підвищеним ризиком рецидиву туберкульозу, що підкреслює необхідність комплексної післялікувальної допомоги та спостереження. *(18)*.

3.4 Варіанти схем лікування МС-ТБ

У пацієнтів з МР/РР-ТБ доступні кілька схем лікування відповідно до чинних рекомендацій ВООЗ. Основними чинниками, що впливають на вибір схеми лікування, є профіль лікарської стійкості, попереднє застосування протитуберкульозних препаратів, анамнез пацієнта, профіль стійкості в тісних контактах, вік і переваги пацієнта, статус вагітності, а також ступінь поширеності й локалізація ТБ — легеневий чи позалегеневий, із ураженням центральної нервової системи (ЦНС) чи дисемінований. Загалом перевагу слід надавати коротшим, безпечнішим, краще переносимим та ефективнішим схемам лікування.

Дані свідчать про те, що співвідношення користі та ризику, ймовірно, на користь коротших і простіших схем у порівнянні зі стандартним підходом (тобто 9-місячними або тривалішими схемами). Однак у випадках підтверджених або ймовірних тяжких форм позалегеневого МС-ТБ (наприклад, із залученням ЦНС або множинною дисемінацією), підхід до лікування може потребувати клінічного рішення досвідченого фахівця. Такі випадки часто потребують подовжених схем, стаціонарного лікування і, за наявності ураження ЦНС, включення додаткових препаратів, що демонструють ефективність при проникненні через гематоенцефалічний бар'єр. Серед інших міркувань вибір схеми має бути ретельно адаптований до клінічного стану пацієнта та ступеня поширення захворювання, щоб забезпечити оптимальні результати лікування.

Коротша тривалість лікування переважно обирається пацієнтами та має низку переваг: Наприклад, вона зменшує ризик розвитку LTFU; є меншим тягарем для пацієнта, його домогосподарства та системи охорони здоров'я; а також мінімізує витрати на охорону здоров'я та стрес від безробіття.

Серед доступних варіантів перевагу слід надавати 6-місячним схемамам порівняно з 9-місячними чи 18–20-місячними; а 9-місячним — перед 18–20-місячними.

- **6-місячна схема BPaLM (6 Bdq-Pa-Lzd-Mfx[12])** — що включає бедаквілін, претоманід, лінезолід та моксифлоксацин — є рекомендованою схемою для дорослих і підлітків віком від 14 років і старше з МЛС/Риф-ТБ або передширокостійким ТБ (перед-ШЛС-ТБ). Пацієнтам із невідомим статусом стійкості до протитуберкульозних препаратів (ПТП) можна розпочинати лікування за схемоюBPaLM в очікуванні результатів ТМЧ. У випадках, коли стійкість до ПТП (перед-ШЛС-ТБ) виявляється до або після початку лікування, моксифлоксацин може бути виключений, а схему BPaL продовжено або розпочато, оскільки препарат із доведеною стійкістю, який має потенційну токсичність, імовірно, не дасть додаткової користі. Тривалість схеми BPaLM здебільшого стандартизована — 6 місяців (26 тижнів), тоді як схема BPaL може бути подовжена до загалом 9 місяців (39 тижнів). Режим застосовний при підтвердженому легеневому ТБ і всіх формах позалегеневого ТБ, за винятком ураження ЦНС, остеоартикулярного ТБ та дисемінованого (міліарного) ТБ. Застосовується незалежно від ВІЛ-статусу. Не рекомендований під час вагітності.
- **6-місячна схема BDLLfxC (6 Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Cfz)** — що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин та клофазимін — є альтернативним варіантом для осіб із МЛС/Риф-ТБ або перед-ШЛС-ТБ і може застосовуватися у дітей, підлітків до 14 років, а також у вагітних і жінок, які годують груддю. Залежно від наявності результатів ТМЧ на ФХ, схема може застосовуватися з левофлоксацином або без нього, а також із клофазиміном або без нього. У випадках невідомої стійкості до ФХ, режим BDLLfxC можна

---

[12] Позначення схем, що використовуються в цьому документі, відображають кількість місяців, протягом яких застосовується відповідна комбінація лікарських засобів; якщо окремі препарати використовуються протягом іншого строку, це зазначено у вигляді підрядкового індексу в дужках.

розпочинати без затримки: BDLLfx використовується при ФХ-чутливому ТБ, а BDLC (бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін) — при ФХ-стійкому ТБ. Зазвичай лікування триває 6 місяців (24 тижні), але може бути подовжене ще на 3 місяці до загальної тривалості до 9 місяців (36 тижнів). Ця схема може бути запропонований пацієнтам із будь-яким ступенем тяжкості легеневого ТБ, а також при більшості форм позалегеневого ТБ, за винятком ураження ЦНС, остеоартикулярного ТБ або дисемінованих форм із мультиорганним ураженням.

[13] Тривалість лікування (24 або 36 тижнів) відповідає наявним доказам клінічних випробувань. Однак, якщо реалізація таких строків викликає труднощі на рівні національних програм, вони можуть обрати стандартизовану тривалість для всіх схем, наприклад, 26 тижнів для 6-місячного курсу та 39 тижнів для 9-місячного.

Таблиця 2.3.1. Варіанти схем та чинники, які потрібно враховувати під час вибору схем лікування пацієнтів, хворих на МР/РР-ТБ

Схема лікування	МР/РР-ТБ , чутлива до протитуберкульозних препаратів	МР/РР-ТБ Чутливість до протитуберкульозних препаратівневідома	перед-ШЛС-ТБ	ШЛС-ТБ	Поширений легеневий туберкульоз	Позалегеневий туберкульоз ТБ	Вік до 14 років	Вагітні та жінки, що годують грудьми
6-місячні схеми								
BPaLM/BPaL	BPaLM	BPaLM	BPaL				Ні	Ні
BDLLfxC/BDLLfx/BDLC	BDLLfx	BDLLfxC	BDLC	Ні	Так	Так[1]	Так	Так
9-місячні схеми								
BLMZ								
BLLfxCZ	Так	Ні	Ні	Ні	Так	Так[1]	Так	Так
BDLLfxZ								
4–6Bdq(6 міс)–Lfx/ Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto або Lzd (2 міс) / 5Lfx/ Mfx-Cfz-Z-E)	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Так[1]	Так	Так[3]
Довші схеми								
Індивідуалізована 18-місячна схема	Ні[2]	Ні[2]	Ні[2]	Так	Ні	Ні[2]	Ні[2]	Ні[2]
Додаткові чинники, які слід враховувати, якщо можливі кілька схем	• Вік пацієнта та його уподобання • Поширеність та локалізація захворювання • Непереносимість препаратів або побічні ефекти • Історія лікування, попередній вплив препаратів, ймовірність ефективності • Доступність та ціна компонентів схеми • Таблеткове навантаження							

[1] за винятком ТБ ЦНС, остеоартикулярного ТБ та дисемінованого ТБ з ураженням кількох органів.

[2] не слід застосовувати, якщо доступні коротші схеми.

[3] лише варіант із лінезолідом: 4–6 Bdq(6 міс)–Lfx/Mfx–Cfz–Z–E–Hh–Lzd (2 міс) / 5 Lfx/Mfx–Cfz–Z–E

У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ , у яких виключено стійкість до фторхінолонів, доступні **модифіковані 9-місячні схеми (BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ**), які загалом надаються перевагу над довшими (18-місячними) схемами. Ці схеми включають бедаквілін у різних комбінаціях із левофлоксацином/моксифлоксацином, лінезолідом, клофазиміном, деламанідом і піразинамідом. Вони можуть застосовуватися для дітей, підлітків віком до 14 років, а також для вагітних і жінок, що годують грудьми. Доступні варіанти:

- **BLMZ** — перший вибір серед рекомендованих модифікованих 9-місячних схем. З огляду на баланс ефективності, безпечності та вартості, він є кращим за BLLfxCZ та BDLLfxZ. Крім того, на момент оцінки цей режим мав менше таблеткове навантаження, менше побічних ефектів і був або кращим, або рівнозначним за іншими критеріями. Складається з бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду.
- **BLLfxCZ** — другий варіант, якщо BLMZ є непридатним. Порівняно з BDLLfxZ, має схожий, але дещо кращий баланс ефектів, значно нижчу вартість і менше таблеткове навантаження. Містить бедаквілін, лінезолід, левофлоксацин, клофазимін і піразинамід. Незважаючи на ефективність, розглядається як другий вибір через включення клофазиміну, що впливає на безпечність схеми.
- **BDLLfxZ** — третій варіант для пацієнтів, яким не можна застосовувати BLMZ або BLLfxCZ. Складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду. Хоча деламанід має сприятливий профіль безпеки, його висока ціна та обмежені дані клінічних випробувань III фази роблять цю схему менш баженою.

Якщо жодна із наведених вище схем не може бути використана, альтернативою є раніше рекомендована 9-місячна схема із варіантами, що включають етіонамід або лінезолід.

- **9-місячні схеми (4–6 Bdq(6 міс)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto або Lzd(2 міс) / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E):** Ці схеми можуть застосовуватися у пацієнтів з МР/РР-ТБ , у яких виключено стійкість до фторхінолонів. Тому перед початком лікування одній із таких схем потрібен доступ до швидкого тестування на лікарську чутливість. 9-місячні схеми не підходять для пацієнтів із поширеним туберкульозом, і лише варіант з лінезолідом може застосовуватися у вагітних та жінок, які годують груддю. 9-місячна повністю пероральна схема включає бедаквілін (протягом 6 місяців) у комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (у високій дозі), піразинамідом та клофазиміном (на 4 місяці з можливістю продовження до 6 місяців, якщо мокрота залишається позитивною на кінець 4 місяців), після чого — лікування левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном, етамбутолом і піразинамідом (5 місяців). Етіонамід можна замінити 2 місяцями лінезоліду.

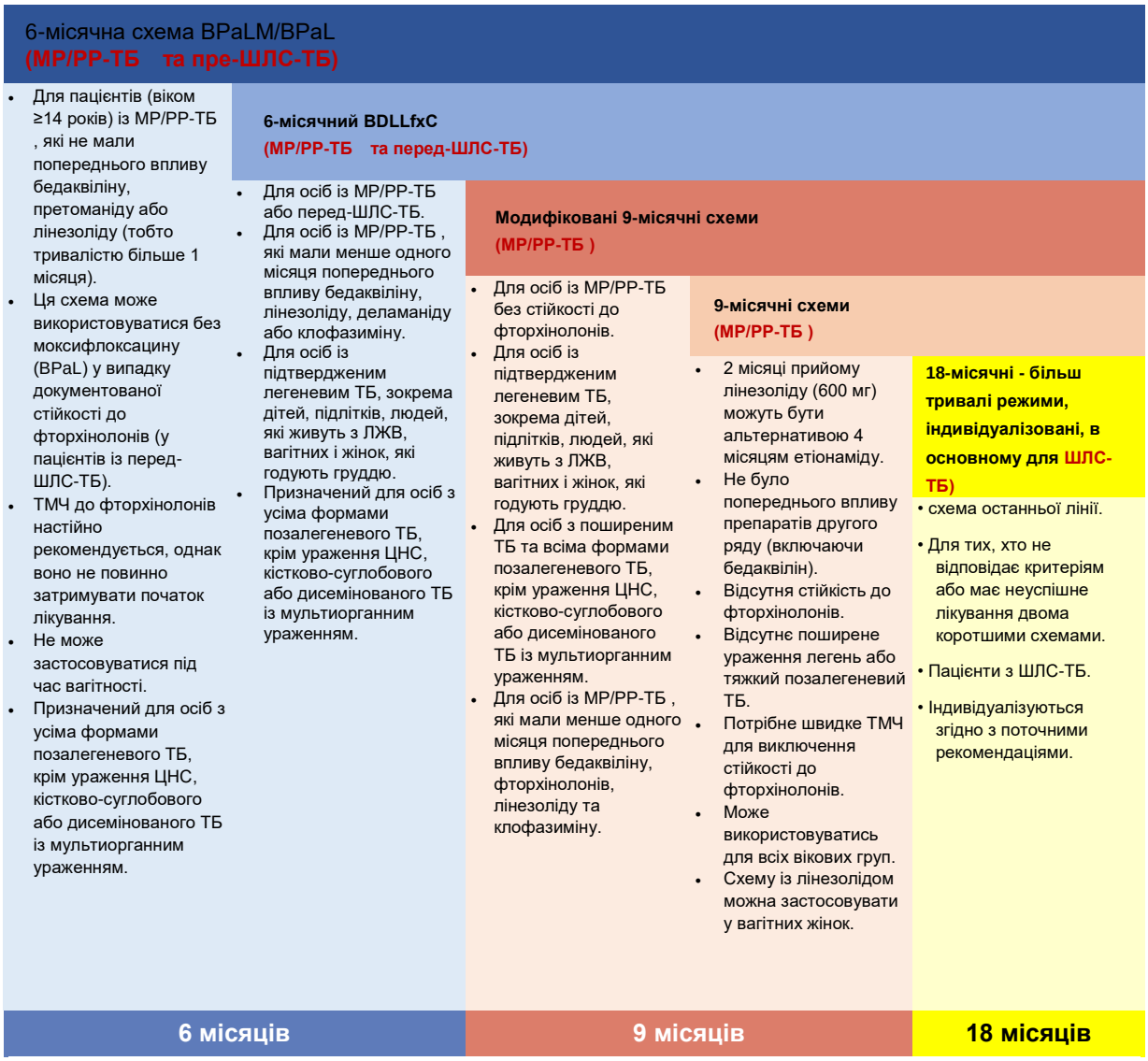
Якщо жодна із зазначених вище схем є неприйнятою, остаточним варіантом залишається індивідуалізоване, подовжене лікування.

- **Подовжені індивідуалізовані схеми (≥18 місяців):** Ці схеми призначаються пацієнтам з МЛС/Риф-ТБ , які не відповідають критеріям або погано відповіли на 6- або 9-місячні схеми; а також пацієнтам з ШЛС-ТБ або при непереносимості препаратів. Схеми індивідуалізуються з урахуванням профілю стійкості, ієрархічної класифікації протитуберкульозних препаратів другого ряду, історії лікування та клінічних особливостей пацієнта. Такі схеми зазвичай тривають щонайменше 18 місяців і застосовуються як останній варіант.

Немає прямого порівняння між двома 6-місячними схемами, тому вибір не може ґрунтуватися виключно на доказах. Проте різні критерії відповідності та значні відмінності у вартості допоможуть НТП ухвалити рішення щодо включення схеми до національних настанов. Для дітей, підлітків до 14 років, вагітних і жінок, які годують груддю, єдина 6-місячна схема, що доступна, є BDLLfxC. Ця схема має бути пріоритетною для цих груп. У випадках, коли у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ виключено стійкість до фторхінолонів, але вони не відповідають критеріям для 6-місячного лікування, слід розглянути можливість застосування 9-місячних схем.

Вибір відповідної схеми має базуватися на ймовірній ефективності, безпеці, перевагах пацієнта та клінічному судженні, з урахуванням результатів ТМЧ, історії лікування, віку, тяжкості та локалізації захворювання (**Таблиця 2.3.1** та **Рис. 2.3.1**).

Рис. 2.3.1 Варіанти схем лікування МР/РР-ТБ



МР/РР-ТБ : мультирезистентний або рифампіцин-резистентний туберкульоз.

4. Лікування ЛС-ТБ 6-місячними схемами

4.1 6-місячна схема бедаквілін + претоманід + лінезолід + моксифлоксацин (BPaLM)

У цьому розділі йдеться про шестимісячний (або 26-тижневий) схема лікування МР/РР-ТБ , тобто схема BPaLM: бедаквілін, претоманід, лінезолід та моксифлоксацин. Ця схема має бути початковим вибором для всіх відповідних пацієнтів із діагнозом МР/РР-ТБ . Рекомендація, викладена в оновлених настановах ВООЗ, звучить так:

№	Рекомендація
1.1	ВООЗ пропонує використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) і моксифлоксацину (BPaLM), замість 9-місячної або подовженої (18-місячної) схеми у пацієнтів з МР/РР-ТБ . *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Примітки

1. Тестування на лікарську чутливість (ТМЧ) до фторхінолонів настійно рекомендується для осіб з МР/РР-ТБ. Хоча початок лікування за схемою BPaLM не слід відкладати, результати ТМЧ мають визначити, чи залишати моксифлоксацин у схемі. У разі документованої стійкості до фторхінолонів слід призначити або продовжити схему BPaL без моксифлоксацину.
2. Ця рекомендація стосується:
   – осіб із МР/РР-ТБ або МР/РР-ТБ із стійкістю до проитуберкульозних препаратів (перед-ШЛС-ТБ);
   – осіб із підтвердженим легеневим ТБ і всіма формами позалегеневого ТБ, крім ураження ЦНС, кістково-суглобового або дисемінованого ТБ із мультиорганним ураженням;
   – дорослих і підлітків віком від 14 років і старше;
   – усіх осіб незалежно від ВІЛ-статусу;
   – пацієнтів із попереднім прийомом бедаквіліну, лінезоліду, претоманіду або деламаніду тривалістю менше 1 місяця. Якщо ж тривалість попереднього прийому перевищує 1 місяць, ці препарати все одно можна використовувати за умови виключення стійкості до них.
3. Ця рекомендація не поширюється на вагітних і жінок, що годують груддю, через обмежені дані про безпеку претоманіду.
4. Рекомендована доза лінезоліду становить 600 мг один раз на добу як для BPaLM, так і для BPaL.[14]

Схема BPaL (бедаквілін, претоманід, лінезолід) був вперше оцінений у дослідженні Nix-TB (2015–2017, ПАР), де вивчали його безпеку, ефективність та фармакокінетику при лікуванні

[14] Дозування інших препаратів наведено в **Таблиці 2.4.1**.

МР/РР-ТБ , перед-ШЛС-ТБ та у пацієнтів з непереносимістю або неефективністю попереднього лікування. На основі обнадійливих результатів ВООЗ у 2019 році рекомендувала режим BPaL у рамках операційних досліджень для пацієнтів з МР-ТБ з стійкістю до фторхінолонів і обмеженим попереднім впливом бедаквіліну та лінезоліду.

Наступні дослідження, зокрема TB-PRACTECAL та ZeNix, додатково дослідили схеми на основі BPaL, що призвело до оновлення настанов ВООЗ у 2022 році. TB-PRACTECAL — це рандомізоване відкрите клінічне дослідження фаз 2–3 за участю 419 пацієнтів у Білорусі, ПАР та Узбекистані, яке проводили «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières) (MSF) та Лондонська школа гігієни та тропічної медицини (LSHTM). У дослідженні порівнювали три схеми на основі BPaL (зокрема BPaLM і BPaLC) зі стандартом лікування (SoC), чинним на той час за рекомендаціями ВООЗ. Дослідження ZeNix було спрямоване на оптимізацію дози лінезоліду для покращення безпеки та ефективності.

Робота, проведена в межах оновлення настанов ВООЗ 2022 року, проаналізувала дані з кількох досліджень схем на основі BPaL та порівняла їх зі стандартними схемами лікування та великими когортами хворих на МР/РР-ТБ із ПАР та інших країн. Аналіз даних із цих досліджень у поєднанні з даними з ПАР та інших країн показав, що схему BPaLM продемонстрував найвищий рівень успішного лікування (89%) у TB-PRACTECAL, значно перевершивши стандартні схеми (52–75%). Ці результати закріпили позиції схем на основі BPaL як новаторського підходу до лікування медикаментозно-стійкого ТБ (*19)*.

4.1.1 Критерії прийнятності

Схема BPaLM/BPaL може бути призначений пацієнтам з МР/РР-ТБ у таких випадках:

- легеневий туберкульоз або більшість форм позалегеневого туберкульозу, за винятком туберкульозу ЦНС, остеоартикулярного туберкульозу або дисемінованих форм туберкульозу з ураженням кількох органів;
- вік 14 років або старше;
- відсутність відомої алергії на будь-які препарати, що входять до складу BPaLM;
- відсутність ознак стійкості до бедаквіліну, лінезоліду, деламаніду або претоманіду, або пацієнт раніше не застосовував будь-який з препаратів, що входять до складу схеми, протягом 4 тижнів або довше; за тривалості попереднього впливу цих препаратів понад 4 тижні пацієнт може отримувати схеми BPaLM, якщо остаточно виключена стійкість до конкретних лікарських засобів під час такого впливу;
- усі пацієнти незалежно від ВІЛ-статусу;
- не є випадком ШЛС-ТБ за визначенням ВООЗ 2021 року *(20)*;
- не є вагітною або такою, що годує груддю.

Молекулярне тестування на стійкість до протитуберкульозних препаратів (ПТП) настійно рекомендується для осіб з МР/РР-ТБ ; при цьому початок терапії BPaLM не повинен затримуватися, але результати ТМЧ мають слугувати підставою для вирішення, чи залишати моксифлоксацин у схемі, чи виключати його (у випадку підтвердженої стійкості до ПТП призначається схема BPaL без моксифлоксацину). У разі можливої стійкості до ФХ (наприклад, історія прийому ПТП понад 4 тижні або тісний контакт з особою, у якої виявлено стійкість до ПТП), найкращим варіантом є початок лікування за схемою BPaLM із подальшим переглядом доцільності продовження моксифлоксацину після отримання результатів ТМЧ. У разі підтвердженої стійкості до ПТП моксифлоксацин слід припинити. Якщо результат ТМЧ до фторхінолонів не визначено або дослідження не проводилося, слід продовжити лікування за схемою BPaLM. У разі підтвердженої стійкості до фторхінолонів необхідно розпочати або продовжити режим BPaL без моксифлоксацину. Якщо стійкість до фторхінолонів розвинулася під час лікування за схемою BPaLM, але чутливість до інших препаратів у складі зберігається, моксифлоксацин можна виключити. У такій ситуації лікування режимом BPaL можна продовжити, оскільки немає сенсу залишати неефективний препарат, що може спричинити токсичність.

Кілька груп пацієнтів, описаних нижче, були виключені з досліджень ZeNix і TB-PRACTECAL. Оскільки відсутні дані щодо безпеки режимів BPaLM/BPaL у цих групах, включення таких пацієнтів слід розглядати з обережністю. Ці виключення є відносними, і можуть бути застосовані втручання для усунення основного стану. Після покращення або усунення таких станів пацієнтів можна розпочинати на режимі BPaLM/BPaL. У деяких випадках основний стан можна ефективно скоригувати.

скоригувати. Наприклад, особам із залізодефіцитною анемією та рівнем гемоглобіну (Hb) нижче 8 г/дл можна призначити препарати заліза. Після підвищення Hb понад 8 г/дл BPaLM/BPaL можна розпочинати під ретельним спостереженням і щотижневим загальним аналізом крові. Подовження QT-інтервалу до 500 мс через гіпокаліємію можна скоригувати, відновивши рівень калію, що сприятиме нормалізації QTcF.

Необхідно оцінити такі стани і вжити відповідних заходів обережності:

- Пацієнтів із дуже низьким ІМТ (<17 кг/м²) слід ретельно спостерігати. Хоча дослідження ZeNix-TB виключало осіб із ІМТ нижче 17 кг/м², у TB-PRACTECAL такого критерію не було, і 167 (40%) учасників мали ІМТ менше 17 кг/м². Низький ІМТ не повинен бути абсолютним протипоказом до початку схеми BPaLM/BPaL. У багатонаціональному операційному дослідженні 71 особа з ІМТ <17 кг/м², включена до схеми BPaL, досягла показника успішного лікування у 94% випадків. (21)
- Оскільки лінезолід пов'язаний із периферичною нейропатією, пацієнти з уже наявною нейропатією 3–4 ступеня тяжкості мають бути ретельно оцінені перед початком лікування схемою BPaLM/BPaL. Ці тяжкі ступені нейропатії спричиняють суттєві функціональні порушення, які можуть посилитися при застосуванні лінезоліду. Альтернативно, щоб зменшити ризик загострення нейропатії, можна використати 9-місячну схему без лінезоліду.
- Лінезолід також може спричинити анемію, нейтропенію і тромбоцитопенію, тому його слід призначати з обережністю пацієнтам із такими станами, особливо якщо Hb <8 г/дл, кількість нейтрофілів <750/мм³ або тромбоцитів <150 000/мм³ (див. **Додаток 2**).
- Пацієнти з рівнем печінкових ферментів, що перевищує верхню межу норми втричі, були виключені з обох досліджень, оскільки бедаквілін і претоманід можуть спричиняти підвищення трансаміназ. Інші причини підвищення трансаміназ слід виключити (наприклад, супутні гепатотоксичні препарати або хронічне захворювання печінки). У таких пацієнтів режим BPaLM/BPaL можна розпочати після нормалізації рівнів ферментів.
- Наявність в анамнезі захворювань серця — зокрема подовження скоригованого QT-інтервалу за Fridericia (QTcF) понад 500 мс — викликає занепокоєння, особливо у пацієнтів із синкопе, серйозними аритміями, особистим або сімейним анамнезом вродженого подовження QTc, torsade de pointes (tdP), брадикардією або кардіоміопатією. Бедаквілін і моксифлоксацин можуть подовжувати QT-інтервал. Хоча повідомлення про серйозні побічні реакції та смертність у зв'язку з подовженням QTc рідкісні, рекомендується обережність.

У випадках термінального стану або тяжкої форми ТБ, контроль симптомів і паліативна допомога можуть бути доцільнішими, ніж початок лікування. Рішення має прийматися на основі клінічної оцінки та переваг пацієнта. Рішення повинні ґрунтуватися на клінічному обстеженні та уподобаннях пацієнта.

4.1.2 Склад, дозування та тривалість схеми лікування

Склад

Схема BPaLM складається з чотирьох препаратів: бедаквілін, претоманід, лінезолід і моксифлоксацин. Натомість схема BPaL включає три з цих препаратів, без моксифлоксацину, що робить її придатною для пацієнтів із підтвердженою стійкістю до протитуберкульозних препаратів (ПТП).

Претоманід, новий препарат у складі схеми, є похідним нітроімідазолу і проліками, які активуються метаболічно за допомогою нітроредуктази з утворенням різних метаболітів, відповідальних за терапевтичну дію. Претоманід діє як бактерицидний засіб шляхом пригнічення біосинтезу клітинної стінки; отже, має високий стерилізуючий потенціал. Додаткова інформація про механізм дії та побічні реакції кожного препарату наведена в **Додатку 1**.

Дозування

У схемах BPaLM і BPaL застосовуються однакові дози бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду. Бедаквілін призначається в дозі 400 мг один раз на добу протягом 2 тижнів, далі — 200 мг тричі на тиждень

відповідно до інструкції до препарату. Однак у дослідженні ZeNix бедаквілін застосовувався у дозі 200 мг щоденно протягом 8 тижнів, далі — 100 мг щоденно. Фармакокінетичне моделювання показало, що щоденне дозування бедаквіліну є порівнянним зі схваленою схемою (400 мг щодня протягом 14 днів, далі — 200 мг тричі на тиждень) (22). Різниця між ними є незначною і навряд чи має клінічне значення. Це щоденне дозування бедаквіліну було оцінено в дослідженні ZeNix (23) та додатково вивчається у дослідженні SimpliciTB (24, 25). Таке дозування може бути зручнішим для пацієнтів і медичних працівників, оскільки дозволяє призначати всі препарати щоденно протягом усього курсу лікування, що може сприяти підвищенню прихильності до лікування. Претоманід застосовується в дозі 200 мг один раз на добу (див. **Таблицю 2.4.1**). Лінезолід призначають у дозі 600 мг один раз на добу, а моксифлоксацин — 400 мг один раз на добу (у схемі BPaLM).

Таблиця 2.4.1. Дозування компонентів для дорослих і підлітків (віком ≥14 років) у схемах BPaLM і BPaL

Препарат	Дозування
Бедаквілін (таблетка 100 мг)	400 мг один раз на добу протягом 2 тижнів, далі — 200 мг тричі на тиждень АБО 200 мг щоденно протягом 8 тижнів, далі — 100 мг щоденно
Претоманід (таблетка 200 мг)	200 мг один раз на добу
Лінезолід (таблетка 600 мг)	600 мг один раз на добу
Моксифлоксацин (таблетка 400 мг)	400 мг один раз на добу

BPaLM — бедаквілін, претоманід, лінезолід та моксифлоксацин.

Бажано продовжувати прийом лінезоліду в повній дозі протягом усього курсу лікування. Однак дозу лінезоліду можна зменшити до 300 мг або припинити застосування препарату у разі значної токсичності (залежно від тяжкості окремих побічних реакцій або серйозних побічних реакцій), пов'язаної з лінезолідом, включно з оптичним невритом, периферичною невропатією або мієлосупресією; за можливості, застосування препарату можна відновити пізніше. Модифікації дози лінезоліду слід уникати протягом перших 9 тижнів терапії, якщо це можливо. Додаткові міркування щодо дозування лінезоліду викладені нижче в розділі 4.2.4. Модифікації дози бедаквіліну, моксифлоксацину та претоманіду не рекомендовані. З огляду на відсутність доказів щодо застосування інших фторхінолонів (ФХ), Група з розробки настанов (ГРК) не змогла рекомендувати заміну моксифлоксацину на левофлоксацин.

У дослідженні ZeNix усі препарати застосовувалися разом із їжею, оскільки біодоступність бедаквіліну (та претоманіду) підвищується при прийомі під час їжі. Отже, перевагу слід надавати прийому схеми BPaLM/BPaL під час їжі.

Тривалість

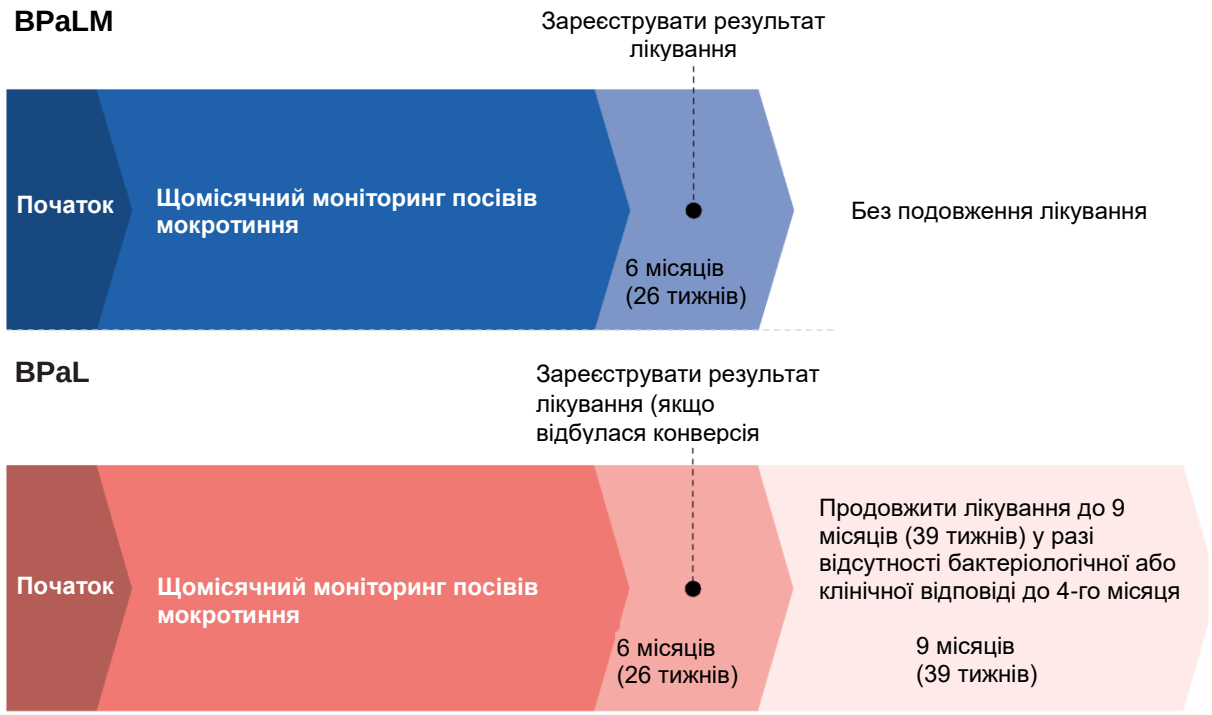
Під час засідання ГРК було визнано та обговорено незначні відмінності у тривалості лікування за схемами BPaLM і BPaL, які вивчалися в дослідженнях TB-PRACTECAL і ZeNix, і панель запропонувала стандартизувати тривалість лікування за схемою BPaLM до 6 місяців (26 тижнів) при програмному впровадженні. Щодо BPaL, ГРК запропонувала можливість продовження до загальної тривалості 9 місяців (39 тижнів), якщо до 4-го місяця не досягнуто конверсії культури або клінічної відповіді (див. **Рис. 2.4.1**). Усі лікарські засоби в складі схеми застосовуються протягом усього курсу лікування, включно з подовженням з 26 до 39 тижнів (у разі застосування схеми BPaL). Ідеально, якщо відсутність доз усіх трьох або чотирьох препаратів у схемі буде виключено; однак у разі пропуску доз, будь-яке переривання тривалістю понад 7 днів має бути компенсоване

подовженням тривалості лікування (на кількість пропущених доз); отже, 26 або 39 тижнів призначених доз слід завершити в межах загального періоду тривалістю відповідно 7 або 10 місяців.

Пацієнтам з чутливістю до фторхінолонів можна призначити схему BPaLM на 6 місяців (26 тижнів). У разі виявлення стійкості до фторхінолонів на початковому етапі, після початку лікування, моксифлоксацин може бути скасований, і лікування може бути продовжене за схемою BPaL. Коли схема з самого початку є BPaL або змінюється на BPaL, її також можна продовжити до загальної тривалості 9 місяців (39 тижнів), починаючи з першого дня лікування за схемою на основі BPaL. Таке подовження схеми BPaL необхідне лише у випадках відсутності конверсії культури або клінічної відповіді (на підставі рентгенологічної відповіді та клінічного висновку лікаря) до 4-го місяця. Пацієнти, які потребують подовження лікування, повинні перебувати під ретельним моніторингом відповіді на лікування. Після ухвалення рішення про подовження лікування понад 6 місяців необхідно продовжувати моніторинг результатів посівів мокротиння, щоб переконатися, що конверсія культури відбулася незабаром після 4-го місяця лікування. Якщо результати посівів у 5 і 6 місяцях залишаються стійко позитивними, слід підозрювати неефективність лікування, особливо якщо пацієнт погано дотримувався лікування або має інші ознаки недостатньої клінічної чи рентгенологічної відповіді на лікування. Це включає проведення ТМЧ [тестування на чутливість до препаратів] для виявлення можливої набутої лікарської стійкості до компонентів схеми. Подовження лікування за схемою BPaL до 9 місяців слід здійснювати з обережністю у пацієнтів із великою кількістю пропущених доз лінезоліду — в такому разі може бути доцільно перейти на індивідуалізовану подовжену схему лікування замість подовження BPaL.

Для осіб, які переходять із BPaLM на BPaL, дату початку лікування слід вважати датою початку BPaLM, оскільки пацієнт продовжував приймати три ефективні препарати протягом усього періоду лікування.

Рис. 2.4.1 Тривалість лікування за схемами BPaLM і BPaL



4.1.3 Модифікація лікування

Модифікація лінезоліду

Лінезолід є найтоксичнішим препаратом у схемах лікування на основі BPaL і належить до протитуберкульозних препаратів з найвищою частотою виникнення побічних реакцій (26). Хоча бажано продовжувати застосування лінезоліду в

повній дозі протягом усього курсу лікування, дозу може бути знижено до 300 мг або припинено застосування препарату (з можливим повторним призначенням), якщо спостерігається виражена токсичність.

Лінезолід асоціюється з мієлосупресією (анемією, нейтропенією та тромбоцитопенією), периферичною невропатією та оптичною невропатією, і побічні реакції частіше реєструвалися при застосуванні високої дози лінезоліду (1200 мг на добу). У дослідженні ZeNix 31% (14/45) учасників у групі, яка отримувала лінезолід у дозі 1200 мг на добу протягом до 26 тижнів, мали побічну реакцію 3-го ступеня або вищу, порівняно з 20% (9/45) учасників у групі, яка отримувала 600 мг лінезоліду щоденно протягом 26 тижнів, та 19,6% (20/102) учасників у групі BPaL, які отримували лінезолід 600 мг або 300 мг на добу в дослідженні TB-PRACTECAL. У багатоцентровому операційному дослідженні BPaL побічні реакції 3-го ступеня або вище реєструвалися у 25,3% (75/297) учасників, які почали лікування з лінезолідом 1200 мг на добу, та у 9,4% (5/53) тих, хто отримував 600 мг на добу (21).

Найпоширенішими побічними реакціями, що спричиняли модифікацію дози або раннє припинення лікування лінезолідом у дослідженні Nix-TB (із застосуванням дози 1200 мг), були периферична невропатія (81%) та мієлосупресія (48%), однак ці реакції часто були неважкими і зникали при зниженні дози або припиненні застосування препарату. Дослідження токсикодинамічного моделювання з використанням даних дослідження Nix-TB показало менший відсоток пацієнтів із тяжкою периферичною невропатією (в середньому 5% проти 19%) та тяжкою анемією (1% проти 15%) при дозі 600 мг порівняно з 1200 мг щоденно (27). Отже, слід проявляти обережність у пацієнтів із рівнем гемоглобіну менше 8 г/дл або кількістю тромбоцитів менше 150 000/мм³.

Мієлосупресія (навіть 3–4 ступеня) часто є зворотною після короткочасної (наприклад, 1–2 тижні) перерви в застосуванні лінезоліду з наступним відновленням у зниженій дозі 300 мг на добу, якщо потрібно, або 600 мг на добу — залежно від переносимості; тяжка анемія може потребувати переливання крові.

Хоча оптичний неврит трапляється рідко, це серйозна побічна реакція, яка може призвести до остаточного припинення прийому лінезоліду. У дослідженні Nix-TB у двох пацієнтів розвинувся оптичний неврит на четвертому або п’ятому місяці застосування схеми BPaL із дозою 1200 мг на добу; у обох випадках симптоми зникли після остаточного припинення лікування. У дослідженні LIFT-TB оптичний неврит виник у двох пацієнтів, які отримували 600 мг лінезоліду на добу; у обох випадках стан покращився після припинення прийому препарату.

У дослідженнях ZeNix і TB-PRACTECAL понад 90% учасників змогли завершити понад 75% максимально запланованої дози та тривалості прийому лінезоліду. У багатоцентровому операційному дослідженні в групі з дозою 600 мг на добу (n=53) 25% мали модифікацію дози лінезоліду через побічні реакції (у 6 пацієнтів дозу було знижено, у 2 — лікування перервано, у 5 — остаточно припинено). Незважаючи на ці зміни, успішність лікування становила 84,6% (1 особа померла, ще 1 — не оцінена) (21).

Необхідно вживати заходів до або під час лікування схемами на основі BPaL для усунення поширених токсичних ефектів, пов’язаних із лінезолідом. Такі заходи включають зниження дози до 300 мг на добу, тимчасове припинення прийому після 9 тижнів лікування в дозі 600 мг на добу або остаточне припинення прийому після 18 тижнів лікування.

Приклад змін дозування лінезоліду наведено у **Вставці 2.4.1**.

Вставка 2.4.1. Приклади змін дозування лінезоліду в межах схем BPaLM / BPaL

- Пацієнт із діагностованим МР/РР-ТБ за результатами тесту GeneXpert пройшов 10 тижнів лікування за схемою BPaLM, отримуючи 600 мг лінезоліду. Під час планового огляду у пацієнта виявлено анемію 2-го ступеня (помірну) з рівнем гемоглобіну 7,5 г/дл. Ця побічна реакція потребує тимчасового припинення прийому лінезоліду, тоді як бедаквілін, претоманід і моксифлоксацин продовжують застосовуватись. Через 2 тижні рівень гемоглобіну підвищується до 10,4 г/дл, і лікування лінезолідом відновлюється в дозі 600 мг на добу. Пацієнта контролюють щотижневими вимірами рівня гемоглобіну. Через місяць рівень гемоглобіну перевищує 10,5 г/дл. Отже, пацієнт продовжує лікування лінезолідом, бедаквіліном, моксифлоксацином і претоманідом із щомісячними візитами до завершення курсу.

- Пацієнт із діагностованим перед-ШЛС-ТБ завершив 16 тижнів лікування за схемою BPaL, приймаючи 600 мг лінезоліду; у нього з'являються симптоми парестезії 2-го ступеня в ногах, що заважають виконанню повсякденних справ. Ця побічна реакція потребує тимчасового припинення прийому лінезоліду, а бедаквілін і претоманід продовжують застосовуватись. Через 2 тижні симптоматичного лікування без лінезоліду стан пацієнта покращується, і лінезолід відновлюється в дозі 300 мг на добу. Однак протягом наступних 4 тижнів симптоми парестезії повертаються на рівні 3-го ступеня. Лінезолід потрібно остаточно припинити. Оскільки до завершення курсу лікування залишилося менше 8 тижнів, пацієнт завершує ще 6 тижнів терапії бедаквіліном і претоманідом. Посіви мокротиння залишаються негативними протягом решти періоду до 26-го тижня, і лікування за схемою BPaL вважається успішно завершеним.

- Пацієнт із діагностованим МР/РР-ТБ за результатами GeneXpert пройшов 4 тижні лікування за схемою BPaLM, отримуючи 600 мг лінезоліду; у нього виникають симптоми тяжкої парестезії в ногах, які унеможливлюють виконання повсякденних справ. Ця побічна реакція вимагає припинення застосування лінезоліду. Оскільки остаточне припинення лінезоліду відбулося протягом перших 9 тижнів терапії, всю схему лікування потрібно припинити, і пацієнта переводять на іншу схему.

Модифікації дози лінезоліду здійснювались у дослідженнях Nix-TB, ZeNix і TB-PRACTECAL при підозрі на токсичність, пов'язану з лінезолідом. Хоча не проводився аналіз щодо того, чи мали особи зі зниженням дози гірші результати лікування порівняно з тими, хто продовжував прийом 600 мг щодня в повному обсязі, загальний рівень успішності лікування був високим у всіх групах.

Модифікація дози або тимчасове припинення застосування лінезоліду є прийнятними після перших 9 тижнів лікування дозою 600 мг на добу у випадку побічних реакцій. Однак це правило не повинно переважати над необхідністю уникнення інвалідизуючих ускладнень. У деяких випадках може виникнути потреба в остаточному припиненні застосування лінезоліду, після чого слід ухвалити рішення: або продовжити лікування іншими препаратами, або перейти на нову схему лікування. Після 9 тижнів безперервного застосування 600 мг лінезоліду на добу дозу можна знизити до 300 мг, якщо потрібно (див. приклади у **Вставці 2.4.2**), або припинити прийом препарату на 1–2 тижні.

Фармакокінетичні дослідження свідчать, що оптимізація дози лінезоліду може відрізнятися у різних пацієнтів (28). Терапевтичний моніторинг концентрацій препарату (TDM) — це новий підхід, який, за наявності можливості, може застосовуватися для оптимізації дози лінезоліду та мінімізації побічних реакцій без зниження ефективності (29).

Тривають подальші дослідження, покликані з'ясувати, як найкраще застосовувати TDM у лікуванні осіб із МР/РР-ТБ , яким призначено лінезолід.

Результати дослідження щодо стратегії дозування, яке використовувало дані дослідження Nix-TB, показали, що моніторинг симптомів нейропатії та рівнів гемоглобіну може допомогти в коригуванні дози лінезоліду для уникнення токсичних ефектів. Зниження рівня гемоглобіну на 10% або більше після 4 тижнів лікування може вказувати на високий ризик розвитку тяжкої анемії (27). Однак необхідні подальші дослідження стратегій дозування, щоб оптимізувати час і спосіб зниження дози лінезоліду.

Модифікація або припинення повної схеми BPaLM/BPaL

Єдиний досвід використання повних схем BPaLM/BPaL базується на двох клінічних дослідженнях; отже, пропонується, щоб програмне впровадження відповідало цьому досвіду. Безпечне ведення побічних реакцій може потребувати зниження дози або припинення застосування окремих компонентів схеми. Однак схема BPaLM/BPaL вивчалася як стандартизований курс лікування з допустимими змінами на певних етапах лікування (**Таблиця 2.4.2**). Модифікація схеми за межами рекомендованих термінів або заміна будь-якого з компонентів може призвести до незадовільних результатів лікування.

Тимчасове припинення повної схеми BPaLM/BPaL

Зміна дозування бедаквіліну та претоманіду не рекомендована; натомість дозволено тимчасове припинення всієї схеми при підозрі на токсичність, пов'язану з препаратами, протягом:

- не більше ніж 2 тижнів поспіль перерваного лікування всіма препаратами в схемі; або
- не більше ніж 4 тижнів загалом непослідовно перерваного лікування всіма препаратами в схемі.

Після тимчасового припинення може розглядатися повторне призначення повної схеми. Пропущені дози необхідно надолужити наприкінці курсу лікування.

Зазначені вище строки тимчасового припинення надають загальні орієнтири для проведення клінічного огляду та, за потреби, переходу на індивідуалізовану подовжену схему лікування.

Остаточне припинення схеми BPaLM/BPaL та перехід на іншу схему

Схема BPaL може потребувати остаточного припинення у деяких пацієнтів, якщо перерва перевищує рекомендовану тривалість. У таких випадках пацієнта необхідно переоцінити і перевести на індивідуалізовану подовжену схему відповідно до настанов ВООЗ щодо формування схем з урахуванням пріоритетності препаратів. Найбільш поширені ситуації, коли схема може бути припинена та змінена на іншу: неефективність лікування, неможливість достатнього застосування лінезоліду через побічні реакції (див. **Таблицю 2.4.2**), або настання вагітності під час лікування.

Як виняток, пацієнти, які почали лікування за іншою схемою (наприклад, BPaL або BPaLM), можуть перейти на схему BDLLfxC, якщо подальше застосування претоманіду є неможливим (наприклад, при настанні вагітності або перебої з постачанням препарату). У таких випадках графік застосування бедаквіліну зі схеми BPaLM може бути перенесено до схеми BDLLfxC, щоб уникнути надмірного подовження курсу лікування, яке могло б виникнути при додаванні повного нового курсу. Хоча такий підхід є логічним і орієнтованим на пацієнта, наразі не існує доказів, які б його підтверджували. Кожен випадок має розглядатися індивідуально з урахуванням клінічного рішення.

Таблиця 2.4.2. Модифікації лікування за схемою BPaLM/BPaL

Модифікація повної схеми лікування				
BPaLM	Якщо моксифлоксацин скасовують через стійкість до фторхінолонів (ФХ), лікування можна продовжити за схемою BPaL.			
BPaLM або BPaL	Якщо необхідно тимчасово припинити застосування бедаквіліну або претоманіду (або обох), вся схема BPaLM/BPaL має бути тимчасово припинена максимум на: • 14 днів поспіль; або • 4 тижні загального непослідовного переривання. Будь-яке переривання понад 7 днів має бути компенсоване продовженням тривалості лікування.			
	Якщо бедаквілін або претоманід потрібно остаточно скасувати, вся схема має бути припинена, а пацієнта переведено на альтернативну схему.			
BPaL	Схема BPaL може бути подовжена до загальної тривалості 9 місяців (39 тижнів), якщо до 4-го місяця не досягнуто конверсії культури або клінічної відповіді. Усі препарати в схемі мають застосовуватись упродовж усього періоду подовження з 26 до 39 тижнів.			
Варіанти модифікації лінезоліду в схемах BPaLM або BPaL	**1–9 тижнів лікування**	**>9–18 тижнів лікування**	**>18–26 тижнів лікування**	**>26–39 тижнів**
	600 мг на добу, бажано зберігати на весь період лікування. Якщо лінезолід остаточно припиняють протягом перших 9 тижнів лікування, всю схему слід припинити.	У разі непереносимості дозу лінезоліду можна знизити до 300 мг на добу до кінця лікування або, за переносимості, відновити до 600 мг на добу у будь-який час; бажано уникати повного виключення препарату.	За потреби лінезолід можна тимчасово виключити до завершення лікування, продовживши терапію бедаквіліном, претоманідом і моксифлоксацином; або лінезолід може бути повторно призначений у дозі 600 мг або 300 мг на добу — залежно від переносимості.	Схему BPaL можна подовжити, якщо виникає така потреба. Схема BPaLM завершується на 26 тижні.
			Якщо лінезолід припиняють на пізньому етапі лікування, і до завершення схеми залишається не більше 8 тижнів, можна розглядати можливість завершення лікування іншими компонентами.	

BPaL: бедаквілін, претоманід і лінезолід; BPaLM: бедаквілін, претоманід, лінезолід і моксифлоксацин; ФХ: фторхінолони

Вставка 2.4.2. Приклади змін у схемах BPaLM або BPaL

- Пацієнт із діагнозом РР-ТБ за результатами GeneXpert пройшов 10 тижнів лікування за схемою BPaLM, коли через гепатотоксичність, пов'язану з бедаквіліном, довелося припинити його прийом. Однак бедаквілін або претоманід (окремо або разом) не можна припиняти окремо — слід зупинити всю схему BPaLM максимум на 14 днів поспіль або 4 тижні в сумі непослідовних днів. Після 14 днів поспіль без BPaLM рівень АЛТ залишається у п'ять разів вищим за верхню межу норми; отже, пацієнта переводять на подовжену індивідуалізовану схему лікування.

- Пацієнт із МР-ТБ завершив 6 тижнів лікування за схемою BPaLM, але розвинув гострий гастроентерит із блюванням та діареєю. При повторній оцінці QTcF (через 30 хвилин між вимірами) становить 506 і 509 мс, симптомів немає. Схему BPaLM припиняють на 8 днів поспіль через подовження інтервалу QT, спричинене гіпокаліємією. Призначається калієва добавка на 5 днів, після чого повторюють ЕКГ. Новий показник QTcF — 390 мс. Схему BPaLM поновлюють до завершення 26 тижнів лікування, додаючи 8 пропущених днів до загальної тривалості.

- Пацієнт із РР-ТБ завершує 26 тижнів лікування за схемою BPaLM, але мав численні нерегулярні переривання лікування. Жодна з перерв не тривала понад 14 днів поспіль, а сумарно всі перерви становили менше 28 непослідовних днів. Будь-які пропущені дози повної схеми BPaLM тривалістю понад 7 днів слід надолужити в кінці лікування, у межах загального періоду до 7 місяців.

- Пацієнт із МР-ТБ, у якого немає додаткової стійкості до ФХ, розпочинає лікування за схемою BPaLM. Однак через 6 тижнів результати ТМЧ свідчать про стійкість до ФХ. Моксифлоксацин слід припинити, а пацієнта перевести на схему BPaL.

- Пацієнт із МР-ТБ та додатковою стійкістю до ФХ (тобто перед-ШЛС-ТБ) отримує лікування за схемою BPaL. Бактеріологічне дослідження, проведене на 4-му місяці, дає позитивний результат. Його лікування за схемою BPaL подовжують до 39 тижнів із ретельним моніторингом ефективності, включно з ТМЧ для всіх компонентів схеми за останнім позитивним результатом посіву.

4.1.4 Ключові підгрупи

Наступні аналізи підгруп були доступні для ГРК при розгляді критеріїв придатності до схем BPaLM/BPaL: вік, статус мазка, статус курця, пацієнти з легеневим ТБ із рентгенологічними ознаками двобічного ураження або каверн, ЛЖВ і попередній ТБ. ГРК також брала до уваги критерії включення, визначені в кожному з досліджень. До досліджень ZeNix і TB-PRACTECAL не включали кілька груп пацієнтів (наприклад, пацієнтів з позалегеневим ТБ, вагітних або жінок, які годують грудьми, дітей і підлітків віком до 14 років). Застосування схеми у таких групах слід розглядати з обережністю, оскільки наразі відсутні дані щодо безпечності схем BPaLM/BPaL для цих популяцій. У цьому підрозділі підсумовано відповідні міркування при призначенні схем BPaLM/BPaL.

Розповсюджений легеневий ТБ

У дослідженнях Nix-TB, ZeNix і TB-PRACTECAL брали участь пацієнти з легеневим ТБ, у яких були рентгенологічні ознаки двобічного ураження або наявності каверн. Отже, пацієнтам із розповсюдженим

ураженням легень можна призначати схеми BPaLM/BPaL, однак слід забезпечити ретельний мікробіологічний і клінічний моніторинг щодо конверсії культури, клінічної або рентгенологічної відповіді.

Позалегеневий ТБ

ВООЗ рекомендує схеми BPaLM/BPaL для позалегеневого ТБ, за винятком ТБ ЦНС, остеоартикулярного ТБ і дисемінованих форм ТБ з ураженням кількох органів. Для таких пацієнтів застосовуються подовжені схеми лікування МЛС-ТБ. Існує лише один клінічний випадок у дослідженні Nix-TB, що підтверджує випадкове застосування BPaL при ТБ ЦНС з позитивним результатом (30), однак для програмного впровадження схеми при тяжкому дисемінованому ТБ необхідні подальші дослідження. Лінезолід добре проникає в спинномозкову рідину (СМР) і мозок, а дослідження за участю невеликої кількості пацієнтів вказують на добру проникність бедаквіліну в СМР, однак немає даних щодо проникності претоманіду в СМР або мозок (див. **Додаток 1**).

Люди, які живуть з ВІЛ

ЛЖВ становили 19,5% учасників дослідження ZeNix, 51% — у Nix-TB і 26,7% — у TB-PRACTECAL. У дослідженні ZeNix ці пацієнти могли бути включені за умови, що рівень CD4 перевищував 100 кл/мм³, у TB-PRACTECAL — незалежно від рівня CD4. Отже, схему BPaLM/BPaL можна застосовувати незалежно від рівня CD4; однак слід виявляти обережність при CD4 < 100 кл/мм³. У дослідженні LIFT-TB 14 учасників були ЛЖВ, 13 з них отримували лінезолід у дозі 1200 мг на добу. Успішність лікування становила 92,9% (13/14); лише у одного пацієнта, який отримував 1200 мг на добу, лікування було неуспішним.

У дослідженні ZeNix допускались лише певні антиретровірусні препарати (АРП)15. Хоча таких вимог не було в TB-PRACTECAL, важливо враховувати лікарські взаємодії (DDI) при поєднанні ліків проти ТБ і ВІЛ (див. розділ 4.1.1). Препарат ефавіренз індукує метаболізм бедаквіліну, що може знижувати його концентрацію та ефективність; тому одночасне застосування не рекомендується. Ефавіренз також суттєво знижує концентрації претоманіду (31); у такому разі слід застосовувати альтернативні АРП (наприклад, долутегравір, хоча наразі доказів недостатньо). Ритонавір підвищує концентрацію бедаквіліну, що потенційно може збільшити ризик пов'язаних побічних реакцій (32); однак підвищеного ризику не спостерігали в дослідженнях, де обидва препарати застосовувалися одночасно (32–34), зокрема в ZeNix. Пацієнти, яким призначено бедаквілін і ритонавір, мають перебувати під ретельним наглядом на предмет побічних реакцій, включно з подовженням QTc. Також бажано уникати схем АРТ, які містять зидовудин, оскільки і зидовудин, і лінезолід можуть спричиняти мієлосупресію (докладніше — у **Додатку 2**).

Вагітні та жінки, які годують грудьми

Вагітні та жінки, які годують грудьми, були виключені з обох досліджень — ZeNix і TB-PRACTECAL; тому не проводилося спеціального аналізу для цієї підгрупи, і безпечність схем BPaLM/BPaL (особливо претоманіду) у вагітних та жінок, які годують грудьми, не встановлена. Для таких пацієнток слід розглядати 6-місячну схему BDLLfxC або 9-місячні схеми (див. **Розділи 4.2 та 5**)).

Діти та підлітки

Діти та молодші підлітки були виключені з досліджень Nix-TB, ZeNix (0–13 років) і TB-PRACTECAL (0–14 років); тому не вдалося провести аналіз цієї підгрупи

---

[15] Допустимими антиретровірусними схемами лікування були: невірапін у комбінації з тенофовіром/абакавіром або емтрицитабіном/ламівудином; лопінавір/ритонавір у комбінації з тенофовіром/абакавіром або емтрицитабіном/ламівудином; та інгібітор інтегрази у комбінації з тенофовіром/абакавіром або емтрицитабіном/ламівудином. Для пацієнтів, які отримували ефавіренз, лікування можна було змінити на рілпівірин із тенофовіром/абакавіром або емтрицитабіном/ламівудином.

пацієнтів. Хоча бедаквілін, лінезолід і ФХ застосовувались у лікуванні МЛС/Риф-ТБ у молодших пацієнтів, відсутні дані щодо застосування претоманіду в цій віковій групі, і потрібні подальші дослідження для розширення застосування схем BPaLM/BPaL у таких пацієнтів.

До досліджень Nix-TB і ZeNix включали осіб віком від 14 років, а до TB-PRACTECAL — від 15 років; отже, таким пацієнтам можна безпечно призначати схеми BPaLM/BPaL у програмних умовах. Для дітей віком до 14 років із легеневим МЛС/Риф-ТБ рекомендовано розглядати нову 6-місячну схему BDLLfxC або 9-місячні схеми лікування.

4.1.5 Організаційні міркування щодо впровадження

Тестування на лікарську стійкість (ТМЧ) та стійкість до компонентів схеми

Для осіб із МЛС/Риф-ТБ наполегливо рекомендується проведення ТМЧ щодо протитуберкульозних препаратів (ПТП). На першому етапі слід використовувати швидкий молекулярний тест, рекомендований ВООЗ, замість культури та фенотипового ТМЧ, для виявлення стійкості до ПТП (*35*). Результати ТМЧ, коли вони стають доступними, повинні визначати рішення щодо застосування або коригування схеми; однак початок лікування за схемою BPaLM не повинен затримуватись у зв'язку з очікуванням результатів ТМЧ.

У пацієнтів, які здають зразок мокротиння для культурального другого ряду ТМЧ на початку лікування, результати можуть надійти вже після його початку. У разі виявлення стійкості до будь-якого з компонентів схеми (крім моксифлоксацину) після початку лікування, схему слід припинити. Хоча ТМЧ для бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду є важкодоступним, за наявності такої можливості, проведення ТМЧ на початковому етапі є бажаним. Пацієнтам із штамами, стійкими до бедаквіліну, претоманіду або лінезоліду, слід призначати або 9-місячну схему, або індивідуалізовану подовжену схему для МЛС-ТБ.

Критично важливо знати профіль стійкості пацієнта, щоб виключити стійкість до препаратів, які входять до складу схем BPaLM/BPaL. Молекулярні (генотипові) методи мають значні переваги — зокрема швидкість, стандартизацію тестування, потенційну масштабованість і менші вимоги до біобезпеки.

Існує багато методів швидкого молекулярного ТМЧ для моксифлоксацину (LPA, LC-aNAATs, таргетне NGS). У разі виявлення стійкості до моксифлоксацину препарат слід скасувати, а пацієнту продовжити лікування за схемою BPaL.

Для виявлення стійкості до бедаквіліну та лінезоліду доступна лише одна молекулярна методика — таргетне NGS; якщо вона доступна, її слід провести до початку лікування за схемою BPaLM/BPaL. Результати таргетного NGS слід оцінювати критично, з урахуванням поширеності стійкості у цільових популяціях і ризику для конкретного пацієнта.

До груп високого ризику розвитку стійкості до бедаквіліну та лінезоліду належать особи з попереднім експонуванням до цих препаратів, популяції з поширеністю стійкості понад 5% і пацієнти з контактами з хворими на ТБ із відомою стійкістю. У таких осіб бажано мати негативний (чутливий) результат фенотипового тестування NGS. Крім того, у разі виявлення стійкості до бедаквіліну (за наявності низького або високого ризику) рекомендується фенотипове ТМЧ.

Критичні концентрації для фенотипового виявлення стійкості до претоманіду встановлено для методу MGIT, що дає змогу національним програмам проводити ТМЧ.

У разі виявлення стійкості до бедаквіліну, претоманіду або лінезоліду у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ схему BPaLM/BPaL не слід призначати, і пацієнта потрібно перевести на іншу відповідну схему.

Якщо стійкість до бедаквіліну, лінезоліду або претоманіду виникає в процесі лікування, це вважається неуспішним лікуванням, і пацієнта слід перевести або на 9-місячну схему, або на індивідуалізовану подовжену схему (див. **Розділи 5 та 6**).

При відсутності ТМЧ на бедаквілін, претоманід і лінезолід рішення щодо лікування приймаються з урахуванням ймовірної ефективності цих препаратів на основі клінічного анамнезу щодо попереднього експонування до них і даних щодо стійкості у країні або регіоні. Це слід вважати тимчасовим заходом до моменту впровадження ТМЧ для цих препаратів.

Детальніше про модифікації лікування та подальше ТМЧ за результатами таргетного NGS для пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ див. в Операційному посібнику, Модуль 3: *Встановлення діагнозу — експрес-діагностика для виявлення туберкульозу (11).*

Історія впливу компонентних препаратів

Як зазначено раніше, перед початком терапії бажано провести ТМЧ на ПТП. Якщо ТМЧ недоступне, надзвичайно важливим є ретельний збір анамнезу попереднього лікування туберкульозу. Якщо в історії лікування є підстави підозрювати стійкість до одного з компонентів схеми (тобто попереднє застосування бедаквіліну, претоманіду або лінезоліду в неадекватній схемі понад 1 місяць), а ТМЧ недоступне, то схему BPaLM/BPaL не слід починати; натомість слід розглянути подовжену індивідуалізовану схему. З іншого боку, якщо пацієнт приймав ПТП понад 1 місяць, що свідчить про ймовірну стійкість, лікування за схемою BPaLM можна розпочати та продовжити до підтвердження стійкості до ФХ.

Попереднє застосування деламаніду може свідчити про перехресну стійкість до претоманіду (36), а експозиція до клофазиміну — про перехресну стійкість до бедаквіліну (37). У таких випадках слід виявляти обережність і, за можливості, провести ТМЧ на клофазимін, бедаквілін, претоманід або деламанід. Втім, схему BPaLM можна розпочати, а подальше лікування переглянути після отримання результатів ТМЧ.

Лікарські взаємодії (DDIs)

У разі призначення певних супутніх препаратів під час терапії за схемою BPaLM/BPaL необхідно бути пильними або розглядати можливість заміни лікарського засобу. Найбільш поширені взаємодії компонентів схеми з іншими супутніми ліками докладно описані в **Додатках 1** та **2**. У кожній із зазначених ситуацій, якщо лікар вважає, що потенційна користь перевищує можливий ризик (враховуючи також альтернативні варіанти лікування), лікування можна продовжити з обережністю.

Аналіз вартості та економічної ефективності

Шестимісячний курс лікування за схемою BPaLM для пацієнта з МЛС/Риф-ТБ коштує 364 дол. США порівняно з 926–998 дол. США за 6-місячну схему BDLLfxC і 209–1500 дол. США за 9-місячні схеми. Для пацієнтів із перед-ШЛС-ТБ 6-місячний курс BPaL коштує 340 дол. США, тоді як 18-місячна схема лікування (за відсутності підтвердженої стійкості до препаратів Групи A — бедаквіліну та лінезоліду) коштує 453 дол. США *(38)*.[16]

Хоча наразі не проводилося досліджень економічної ефективності щодо схеми BPaLM, подібні дослідження для схеми BPaL продемонстрували нижчі витрати. Завдяки значно коротшій тривалості лікування та меншій потребі в госпіталізації (39, 40), оцінки свідчать, що впровадження національної програми з використанням BPaL для МЛС/Риф-ТБ може обійтись на 57–78% дешевше за традиційні подовжені схеми, якщо враховувати всі витрати (наприклад, обстеження, ліки та госпіталізацію) *(39)*. З

[16] Вартість розрахована за найнижчими цінами Глобального фонду забезпечення ліками (Global Drug Facility, GDF), чинними з 1 січня 2025 року, і може змінюватися.

огляду на зниження вартості бедаквіліну та претоманіду у 2025 році, ці економічні розрахунки стають ще вигіднішими для впровадження схем BPaLM/BPaL.

Підтримка лікування

Заходи з підтримки прихильності до лікування, адаптовані до потреб пацієнта, є важливими для забезпечення неперервного лікування та досягнення позитивних результатів. Підтримка має надаватися через ефективну модель надання допомоги та може включати: підтримку в громаді або вдома; соціальну підтримку; цифрові технології для комунікації з пацієнтом (41) (докладніше див. у **розділі 3**). У дослідженні ZeNix застосовувалась модель раннього амбулаторного ведення пацієнтів, яка рекомендована також для програмного впровадження схем BPaLM/BPaL, оскільки вона відповідає пацієнт-орієнтованому підходу до ведення туберкульозу. Підтримка пацієнта особливо важлива при застосуванні схем BPaLM/BPaL, щоб забезпечити прихильність до лікування, уникнути перерв і випадків втрати з-під нагляду (LTFU). Переривання прийому всіх препаратів особливо небезпечне при застосуванні схем, що містять бедаквілін, оскільки через тривалий період напіввиведення бедаквіліну пацієнт фактично може залишитися на монотерапії цим препаратом.

4.2 6-місячна схема лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом, левофлоксацином та клофазиміном (BDLLfxC)

Цей розділ стосується застосування нової шестимісячної схеми BDLLfxC, яка включає бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин та клофазимін, для лікування МР/РР-ТБ . Ця коротка схема особливо підходить для пацієнтів, які не можуть отримувати рекомендовану наразі шестимісячну схему BPaLM, наприклад, через обмежений доступ до претоманіду, вік менше 14 років або вагітність/грудне вигодовування. Рекомендація у нових настановах ВООЗ 2025 року:

№	Рекомендація (НОВА)
1.2	ВООЗ рекомендує застосування 6-місячної схеми лікування, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду (600 мг), левофлоксацину та клофазиміну (BDLLfxC), у пацієнтів із МР/РР-ТБ незалежно від наявності або відсутності стійкості до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Примітки

1. ТМЧ на фторхінолони наполегливо рекомендується для осіб із МР/РР-ТБ. Хоча результати ТМЧ не повинні затримувати початок лікування за схемою BDLLfxC, вони мають використовуватися для вирішення питання щодо доцільності включення левофлоксацину або клофазиміну.
2. Ця рекомендація стосується:
   a) осіб із МР/РР-ТБ або перед-ШЛС-ТБ(тобто МЛС/Риф-ТБ з стійкістю до фторхінолонів);
   b) пацієнтів з менше ніж місячним попереднім застосуванням бедаквіліну, лінезоліду, деламаніду або клофазиміну; пацієнтів, які отримували ці препарати понад 1 місяць, але в яких стійкість до відповідного препарату була виключена;
   c) осіб із підтвердженим легеневим ТБ будь-якого віку, включаючи дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних і жінок, які годують грудьми;
   d) осіб із більшістю форм позалегеневого ТБ, за винятком ТБ ЦНС, остеоартикулярного ТБ або дисемінованих форм з ураженням кількох органів;
   e) Діти і підлітки без бактеріологічного підтвердження ТБ або патернів стійкості, але з високою ймовірністю МР/РР-ТБ (на підставі клінічних симптомів та контактів з підтвердженим випадком МР/РР-ТБ).

3. У разі, якщо статус стійкості до фторхінолонів невідомий, лікування слід починати за схемою BDLLfxC, а потім коригувати відповідно до результатів ТМЧ. У випадку чутливості до фторхінолонів клофазимін слід скасувати, і схему розпочати або продовжити у складі: бедаквілін, деламанід, лінезолід та левофлоксацин (BDLLfx). У разі стійкості до фторхінолонів левофлоксацин слід скасувати, і схему розпочати або продовжити як бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін (BDLC).

Після публікації попередніх настанов ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ у грудні 2022 року (42), з'явилися нові дані про шестимісячну пероральну схему для МР/РР-ТБ та перед-ШЛС-ТБ з клінічного дослідження BEAT Tuberculosis у Південно-Африканській Республіці (43). Це було прагматичне, відкрите, рандомізоване контрольоване дослідження, проведене у двох державних медичних закладах у різних провінціях із серпня 2019 року по вересень 2022 року. Дослідження проводилось за дизайном на підтвердження не гіршої ефективності (non-inferiority), щоб порівняти безпеку та ефективність досліджуваної стратегії з національним стандартом лікування в ПАР (44). Пацієнтів, які зверталися до лікарень для діагностики та лікування МР/РР-ТБ , запрошували надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, після чого їх рандомізували до однієї з двох груп: досліджувана стратегія (6 місяців лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом і левофлоксацином або клофазиміном, або обома препаратами), або контрольна стратегія (рекомендована ВООЗ, переважно 9-місячна, повністю пероральна схема з бедаквіліном для пацієнтів із чутливістю до ФХ, та подовжена схема — для пацієнтів із стійкістю до ФХ). У досліджуваній стратегії використовували підхід поступового скорочення (tapering down), коли учасники з стійкістю до рифампіцину починали лікування за схемою: бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і клофазимін. Коли ставали доступними результати ТМЧ на ФХ, схему коригували таким чином: при чутливості до ФХ — вилучали клофазимін, продовжували левофлоксацин; при стійкості до ФХ — вилучали левофлоксацин, продовжували клофазимін; якщо результати ТМЧ були недоступні — обидва препарати залишали. Такий підхід дозволив уникнути затримки з початком ефективного лікування МР/РР-ТБ , забезпечивши належне покриття як для чутливих, так і стійких штамів із самого початку.

Докази щодо нової 6-місячної схеми BDLLfxC, використані для формування PICO-запитів у нових настановах ВООЗ, були отримані з RCT BEAT Tuberculosis. Натомість інше дослідження з подібною назвою — BEAT-India (Building Evidence to Advance Treatment of TB) — було перспективним відкритим когортним дослідженням, яке проводилось у п'яти закладах Індії з квітня 2019 року по січень 2021 року (45). У BEAT-India включали лише пацієнтів із перед-ШЛС-ТБ, але 6-місячна схема лікування (BDLC) відповідала тій, що застосовувалась у BEAT Tuberculosis для учасників із перед-ШЛС-ТБ. Попри те, що результати BEAT-India не включали до офіційного аналізу PICO для цих настанов, обнадійливі дані цього дослідження також підтверджують доцільність впровадження 6-місячної схеми з цими препаратами поза межами Південної Африки.

У BEAT Tuberculosis було включено 402 учасники: 202 — у досліджувану стратегію, 200 — у контрольну. Більшість учасників контрольної стратегії отримували рекомендовану ВООЗ 9-місячну схему з бедаквіліном і лінезолідом. Протокол дозволяв включення ЛЖВ, дітей віком від 6 років, підлітків, вагітних і жінок, які годують грудьми. Також включали пацієнтів із розповсюдженим або тяжким легеневим ТБ та осіб із нетяжкими формами позалегеневого ТБ.

Результати цього RCT підтверджують можливість програмного застосування 6-місячної схеми з бедаквіліном, деламанідом і лінезолідом, а також левофлоксацином або клофазиміном (або обома), замість 9-місячних або довших схем для пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ або перед-ШЛС-ТБ, які не можуть отримувати претоманід у схемах BPaL або BPaLM.

4.2.1 Критерії придатності

Шестимісячна схема BDLLfxC може бути призначена в таких ситуаціях:

• особи з МЛС/Риф-ТБ або перед-ШЛС-ТБ;

- пацієнти з МЛС/Риф-ТБ , які мали менше ніж 1 місяць попереднього експонування до бедаквіліну, лінезоліду, деламаніду або клофазиміну; при експонуванні понад 1 місяць схема може бути застосована, якщо стійкість до відповідного препарату виключена;
- пацієнти з підтвердженим легеневим ТБ, включаючи дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних і жінок, які годують грудьми;
- особи з більшістю форм позалегеневого ТБ, за винятком ТБ ЦНС, остеоартикулярного або дисемінованого ТБ з ураженням кількох органів;
- діти та підлітки, які не мають бактеріологічного підтвердження ТБ або даних про патерни стійкості, але мають високу ймовірність МР/РР-ТБ (на основі клінічних симптомів у поєднанні з історією контакту з хворим на підтверджений МР/РР-ТБ).

Зверніть увагу: діти, підлітки та дорослі з будь-яким ступенем поширеності або тяжкості легеневого ТБ[17] можуть отримувати цю 6-місячну схему. Крім того, особи з нетяжкими формами позалегеневого ТБ — такими як неускладнений плеврит або ураження периферичних лімфатичних вузлів — також можуть отримувати цю 6-місячну схему.

Схема BDLLfxC також може бути призначена дорослим (які за інших умов могли б бути кандидатами на схеми BPaL або BPaLM) у випадках, коли претоманід є недоступним, обмеженим або протипоказаним (наприклад, під час вагітності або грудного вигодовування), або коли пацієнт не переносить претоманід.

Ця 6-місячна схема НЕ підходить у таких випадках:

- пацієнти з МЛС/Риф-ТБ з підтвердженою стійкістю до бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду або клофазиміну;
- особи, у яких останній курс лікування МР/РР-ТБ завершився неуспішно;
- пацієнти з тяжкими формами позалегеневого ТБ.[18]

4.2.2 Склад, дозування та тривалість схеми лікування

Первинна діагностика МР/РР-ТБ зазвичай ґрунтується на результатах молекулярних швидких діагностичних тестів (mWRDs). ТМЧ на фторхінолони (ФХ) настійно рекомендується для осіб із МР/РР-ТБ , оскільки результати цього тесту допоможуть вирішити, чи залишати в схемі левофлоксацин або клофазимін. Однак результати ТМЧ на ФХ не завжди доступні на момент встановлення діагнозу. Для осіб, які відповідають критеріям призначення цієї 6-місячної схеми, відсутність результатів ТМЧ на ФХ не повинна затримувати початок лікування за схемою, що включає всі п’ять препаратів (тобто бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і клофазимін). Схему можна потім скоригувати шляхом вилучення левофлоксацину або клофазиміну (або жодного з них), залежно від того, чи було успішно проведено ТМЧ на ФХ, і чи виявлено стійкість або чутливість до них. Отже, пацієнти, які отримують цю 6-місячну схему, лікуються за однією з таких варіацій: BDLLfxC, BDLLfx або BDLC.

Ці варіанти схеми слід призначати на загальну тривалість не менше ніж 24 тижні (тобто 6 місяців). У деяких ситуаціях, наприклад, за відсутності бактеріологічної або клінічної відповіді до 4-го місяця, лікування може бути подовжене до загального терміну 9 місяців (див. **розділ 4.2.5**). Якщо результати посівів у 5 і 6 місяцях залишаються стійко позитивними, слід підозрювати неефективність лікування, особливо якщо пацієнт погано дотримувався лікування або має інші ознаки недостатньої клінічної чи рентгенологічної відповіді на лікування.

Бажано, щоб усі компоненти кожного варіанта схеми застосовувались протягом усього курсу лікування; однак у деяких випадках (описаних нижче) лінезолід може бути припинено достроково.

---

[17] Розповсюджений (поширений) легеневий туберкульоз визначається як наявність двобічного кавернозного ураження або значного паренхіматозного ураження за даними рентгенографії органів грудної клітки У дітей і підлітків віком до 15 років розповсюджене ураження зазвичай визначається як наявність каверн або двобічного процесу на РГ ОГК.

[18] Тяжкий позалегеневий туберкульоз включає міліарний ТБ, туберкульозний менінгіт, остеоартикулярний і перикардіальний ТБ. У дітей і підлітків віком до 15 років до тяжких форм захворювання відносяться всі позалегеневі форми, за винятком лімфаденопатії (периферичні вузли або ізольована медіастинальна маса без здавлення дихальних шляхів).

Склад

Схема BDLLfxC

Особи з МР/РР-ТБ , які відповідають критеріям призначення, можуть розпочати лікування за схемою BDLLfxC, а згодом перейти на BDLLfx або BDLC після отримання результатів ТМЧ на фторхінолони (ФХ), як описано нижче.

У разі, якщо ТМЧ на ФХ невідомий або не може бути виконаний на початковому етапі, схема включатиме всі п'ять препаратів — бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і клофазимін — протягом усього періоду лікування. Якщо ТМЧ на ФХ вдається провести на клінічному зразку, отриманому вже після початку лікування, схема все одно може бути скоригована пізніше відповідно до результатів ТМЧ.

Схема BDLLfx

У випадках, коли за результатами ТМЧ штам МР/РР-ТБ виявляється чутливим до ФХ, схема включатиме чотири препарати — бедаквілін, деламанід, лінезолід і левофлоксацин (тобто BDLLfx).

Якщо результат ТМЧ доступний до початку лікування та підтверджує чутливість до ФХ, пацієнтам можна одразу призначити чотирикомпонентну схему BDLLfx. Якщо ж результат ТМЧ затримується, лікування розпочинають за схемою BDLLfxC, а після підтвердження чутливості до ФХ клофазимін скасовують і продовжують лікування за схемою BDLLfx.

Пацієнт із підтвердженим МР/РР-ТБ та чутливістю до ФХ, який отримує схему BDLLfx, може бути переведений на BDLC у разі потреби — наприклад, при непереносимості левофлоксацину, обмеженій його доступності або за бажанням пацієнта чи медичного працівника.

Схема BDLC

У випадках, коли за результатами ТМЧ штам МР/РР-ТБ є стійким до ФХ, схема включатиме чотири препарати — бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін (тобто BDLC).

Якщо результат ТМЧ доступний до початку лікування та підтверджує стійкість до ФХ, пацієнтам одразу призначають чотирикомпонентну схему BDLC. Якщо результат ТМЧ затримується, лікування починають за схемою BDLLfxC; після підтвердження стійкості до ФХ левофлоксацин скасовують і лікування продовжують за схемою BDLC.

У випадках перед-ШЛС-ТБ є підвищене занепокоєння щодо подальшого розвитку лікарської стійкості; тому в таких ситуаціях необхідно зробити все можливе, щоб ТМЧ для інших компонентів схеми було проведено якомога швидше. Виявлення стійкості до будь-якого з препаратів цієї схеми вимагає негайного переходу на іншу відповідну схему лікування.

Дозування

Дозування лікарських засобів у схемі як для дорослих, так і для дітей повинно відповідати останнім таблицям ВООЗ щодо дозування з урахуванням маси тіла (див. **Додаток 4**). Необхідно докладати всіх можливих зусиль для забезпечення доступності лікарських форм, придатних для дітей.

Бедаквілін

Бедаквілін у цій схемі може призначатися двома способами. Історично бедаквілін починали з відносно високої навантажувальної дози (400 мг для дорослих), яку застосовували щоденно протягом перших 14 днів, після чого призначали нижчу дозу (200 мг для дорослих) тричі на тиждень протягом усього подальшого періоду лікування. З практичної точки зору для дотримання інтервалу між дозами щонайменше 48 годин цю дозу зазвичай вводять у понеділок, середу та п'ятницю. Цього режиму дозування дотримувалися як у стратегіях дослідження BEAT Tuberculosis у Південній Африці,

так і в когортному дослідженні BEAT-India. Проте після впровадження схеми BPaLM у 2022 році було запроваджено альтернативну схему дозування бедаквіліну. Бедаквілін можна починати з дози 200 мг (для дорослих) щоденно протягом 8 тижнів, після чого продовжити у дозі 100 мг (для дорослих) також щоденно. Ця альтернативна схема щоденного прийому може бути зручнішою для деяких пацієнтів і може розглядатися для дорослих, які отримують схему BDLLfxC. Діти та підлітки потребують вагозалежного дозування бедаквіліну з використанням диспергованих форм там, де це доречно та доступно. Корекція дози бедаквіліну не потрібна у пацієнтів із легкою або помірною нирковою чи печінковою недостатністю.

Деламанід

Деламанід приймається перорально двічі на добу у дозі 100 мг для дорослих протягом перших 8 тижнів, після чого – 200 мг один раз на добу до завершення лікування. Цей режим дозування використовувався як у BEAT Tuberculosis, так і в BEAT-India. Для дітей і підлітків необхідно використовувати нижчі дози за схемою вагозалежного дозування, з пріоритетом використання диспергованих форм деламаніду там, де це можливо. Щоденне дозування деламаніду у дітей та молодших підлітків станом на 2024 рік ще не досліджено. Корекція дози деламаніду не потрібна пацієнтам із легкою або помірною нирковою недостатністю чи легкою печінковою недостатністю.

Лінезолід

Лінезолід призначається перорально у дозі 600 мг один раз на добу для дорослих. Цей режим також використовувався у BEAT Tuberculosis і BEAT-India. Дітям і підліткам з масою тіла менше 46 кг потрібно призначати дозу відповідно до ваги. Молодшим дітям слід надавати диспергувані форми таблеток або рідкі форми лінезоліду, якщо вони доступні. Корекція дози лінезоліду не потрібна пацієнтам з будь-якою нирковою або печінковою недостатністю.

Левофлоксацин

Левофлоксацин призначається перорально у дозі 750–1000 мг один раз на добу для дорослих, залежно від маси тіла. Такий режим застосовувався у BEAT Tuberculosis. Для дітей і підлітків слід використовувати вагозалежне дозування, надаючи перевагу диспергованим формам, особливо для молодших дітей. У пацієнтів із нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації <50 мл/хв) потрібна корекція дози левофлоксацину. Корекція дози не потрібна при печінковій недостатності.

Клофазимін

Клофазимін призначається перорально у дозі 100 мг один раз на добу для дорослих. Для дітей і підлітків доза має відповідати найновішим таблицям вагозалежного дозування ВООЗ (**Додаток 4**), з використанням диспергованих таблеток або капсул по 50 мг. Корекція дози клофазиміну не потрібна у пацієнтів із будь-якою нирковою недостатністю або при легкій/помірній печінковій недостатності.

Вагітність і післяпологовий період

У зв’язку з відсутністю фармакокінетичних даних та специфічних рекомендацій з дозування для протитуберкульозних препаратів другого ряду під час вагітності та післяпологового періоду, вагітні та жінки, які годують грудьми, включені до будь-якої з груп у дослідженні BEAT Tuberculosis, отримували дози, зазначені вище для дорослих, відповідно до загальної маси тіла. Фармакокінетичні та безпекові дані для цієї категорії пацієнтів є вкрай обмеженими, тому включення вагітних і жінок, що годують грудьми, у дослідження з лікування ТБ має бути пріоритетним.

Тривалість

Очікувана тривалість схем BDLLfxC, BDLLfx та BDLC становить 6 місяців (24 тижні), однак за потреби вона може бути подовжена до 9 місяців (36 тижнів).

Хоча більшість учасників, які отримували лікування за досліджуваною стратегією в дослідженні BEAT Tuberculosis, досягли успішних результатів після 24 тижнів терапії за схемами BDLLfxC, BDLLfx або BDLC, деяким із них довелося продовжити лікування понад 6 місяців. Якщо у пацієнтів було розповсюджене ураження легень, повільна клінічна відповідь на лікування або відсутність конверсії посіву мокротиння до четвертого місяця (16-го тижня) лікування за будь-якою варіацією схеми BDLLfxC, протокол дослідження дозволяв подовження повної тривалості лікування ще на 3 місяці — до загального терміну 9 місяців (36 тижнів). Подібний підхід застосовувався в дослідженні BEAT-India, де схему BDLC подовжували на 12 тижнів для пацієнтів із перед-ШЛС-ТБ, якщо посів мокротиння на 16-му тижні залишався позитивним (45). Існує три основні причини затримки конверсії посіву: Розповсюджене ураження легень, що підтверджується за даними РГ ОГК. У таких випадках слід порівняти знімок на початку лікування зі знімком на 4-му місяці. Неприхильність до лікування. Необхідно перевірити своєчасність отримання препаратів у аптеці та підтвердити у пацієнта та/або особи, яка підтримує лікування, що всі дози прийнято. Невиявлена стійкість до одного з компонентів схеми. Вона могла бути наявною ще на початку лікування або виникнути в його процесі. За можливості слід направити зразок для ТМЧ на бедаквілін, лінезолід і деламанід.

На практиці, результати посіву мокротиння зазвичай надходять через 6 тижнів після забору. ому підтвердження бактеріологічної конверсії (тобто два поспіль негативні посіви з різних зразків, зібраних з інтервалом щонайменше 7 днів) може бути доступним лише після 5–6 місяців лікування, коли стають відомими результати зразків, взятих на 3-му або 4-му місяці. У деяких випадках, наприклад, за відсутності повних результатів ТМЧ або повільного покращення симптомів, клініцисти можуть на власний розсуд ухвалити рішення щодо подовження лікування до 9 місяців для пацієнтів із розповсюдженим ураженням легень. Після ухвалення рішення про подовження лікування понад 6 місяців необхідно продовжувати моніторинг результатів посівів мокротиння, щоб переконатися, що конверсія культури відбулася незабаром після 4-го місяця лікування. Якщо результати посівів у 5 і 6 місяцях залишаються стійко позитивними, слід підозрювати неефективність лікування, особливо якщо пацієнт погано дотримувався лікування або має інші ознаки недостатньої клінічної чи рентгенологічної відповіді на лікування.

Подовження лікування через затримку конверсії посіву (до 4-го місяця) здебільшого стосується осіб із бактеріологічно підтвердженим легеневим МЛС/Риф-ТБ . Для маленьких дітей, у яких ТБ діагностовано за клінічними критеріями, або для пацієнтів із позалегеневим ТБ, таке подовження може здійснюватися на підставі клінічної оцінки ефективності лікування, з урахуванням інших можливих причин погіршення стану (наприклад, невиявлена стійкість, погана прихильність до терапії чи інші клінічні чинники). Відсутність клінічного покращення або бактеріологічної конверсії до 6-го місяця повинна бути підставою для повного перегляду схеми лікування з метою виявлення можливого неуспіху.

4.2.3 Модифікації лікування

Токсичність лікарських засобів

Лінезолід — найгірше переносимий препарат у схемах BDLLfxC через профіль токсичності (детально описано в **Додатках 1 і 2**); тому багато пацієнтів можуть не змогти продовжити прийом цього препарату протягом усіх 6 місяців лікування. Серед 402 учасників дослідження BEAT Tuberculosis у Південній Африці 10% мали тяжку анемію під час лікування (див. **Додаток 2**). З 202 учасників, які отримували лікування за досліджуваною стратегією, 159 (79%) завершили повний курс лікування без перерв. У 18 осіб (11%) лінезолід було остаточно припинено під час 6-місячного курсу через анемію (n=3), оптичний неврит (n=6) або периферичну нейропатію (n=9). Пацієнтів, які розпочинають

лікування за схемою BDLLfxC, слід підтримувати в прийомі лінезоліду щонайменше протягом перших 2 місяців (9 тижнів). В іншому разі слід розглянути альтернативну схему лікування. Пацієнтам, у яких виникають серйозні побічні реакції та які змушені припинити прийом лінезоліду після 2 місяців лікування, не обов'язково переходити на іншу схему, однак це залежить від часу припинення препарату, наявності результатів ТМЧ для інших препаратів та клінічної відповіді пацієнта. Наприклад, якщо пацієнт з чутливим до ФХ МР/Риф-ТБ демонструє хорошу клінічну та бактеріологічну відповідь на лікування за схемою BDLLfx, але після 2 місяців виникає тяжка побічна реакція, пов'язана з лінезолідом, цей препарат можна відмінити без зміни всієї схеми лікування. Докладніше про ведення токсичності лінезоліду див. у **Додатку 2**.

Тяжкі побічні реакції, що потребують відміни інших компонентів схеми BDLLfxC, трапляються рідко, але постійна відміна бедаквіліну, деламаніду або клофазиміну обов'язково потребує переходу на іншу схему. Наприклад, якщо інтервал QT перевищує 500 мс у будь-який момент лікування, всі препарати слід тимчасово припинити, а також виключити та усунути інші причини подовження QT (електролітні порушення, інші препарати), до повернення інтервалу QT до безпечного рівня (<500 мс). Якщо не вдається повторно ввести щонайменше чотири ефективні препарати без стійкого подовження QT >500 мс, потрібно перейти на альтернативну схему.

Заміна препаратів

Моксифлоксацин має значно більший вплив на інтервал QT, ніж левофлоксацин, тому не рекомендується як заміна левофлоксацину в схемах BDLLfxC. Якщо левофлоксацин відміняють у зв'язку з токсичністю до завершення лікування, замість нього можна ввести клофазимін; у такому разі пацієнта можна вести як з МЛС/Риф-ТБ з стійкістю до ФХ та завершити лікування за схемою BDLC.

Пропущені дози

Бажано уникати пропуску доз усіх 4–5 препаратів у схемі BDLLfxC; однак у багатьох пацієнтів можливі тимчасові перерви в лікуванні. Загалом, якщо пацієнт пропустив менше ніж тижневу кількість доз за весь курс лікування — подовжувати лікування не потрібно. Однак будь-яка перерва, що тривала понад 7 днів (поспіль або в сумі), але менше ніж місяць, має бути компенсована подовженням тривалості лікування відповідно до кількості пропущених доз. Загалом, 24 або 36 тижнів призначених доз слід пройти впродовж загального періоду до 7 або 10 місяців відповідно. Це правило не застосовується до препаратів, які припиняють у зв'язку з побічними ефектами.

Припинення лікування та перехід на іншу схему

У деяких випадках пацієнти, які вже отримують схему BDLLfxC, можуть змушені перейти на інше лікування, або навпаки. Це може бути пов'язано з ризиком побічних реакцій на препарати (наприклад, пацієнт вагітніє під час лікування претоманідом за схемою BPaL або BPaLM); після отримання результатів ТМЧ, що вказують на стійкість; або через клінічне рішення лікаря й пацієнта надати перевагу іншій схемі. Приклади таких ситуацій:

- Пацієнти, які отримують BDLLfx, BDLC або BDLLfxC, мають перейти на іншу схему, якщо бедаквілін, деламанід або клофазимін (у разі стійкості до ФХ) не можна використовувати, або якщо при МЛС/Риф-ТБ необхідно припинити лікування на будь-якому етапі, або якщо лінезолід припинено в перші 2 місяці через токсичність. Відміна може бути пов'язана з токсичністю, непереносимістю, перервою в постачанні або стійкістю до препарату.

- Також слід змінити схему, якщо лікування за BDLLfxC виявляється неефективним, про що свідчать слабка клінічна, бактеріологічна або рентгенологічна відповідь, або повторне виявлення позитивного посіву після негативного.

4.2.4 Основні підгрупи

Розповсюджений легеневий туберкульоз та стійкість до фторхінолонів

Розповсюджений легеневий ТБ визначається як наявність двобічного кавернозного ураження або значного паренхіматозного ураження за даними рентгенографії грудної клітки (РГ ОГК). Пацієнти з розповсюдженим легеневим МЛС/Риф-ТБ були включені як до досліджуваної стратегії, так і до контрольної групи (яка лікувалась 9 місяців) у дослідженні BEAT Tuberculosis у Південній Африці, а більшість учасників дослідження BEAT-India мали розповсюджене двобічне ураження (45); попри це, обидва дослідження показали високий рівень успішності лікування 6-місячними схемами. У деяких випадках (наприклад, за відсутності повних результатів ТМЧ або при повільному поліпшенні симптомів), клініцисти можуть на власний розсуд прийняти рішення про подовження лікування до 9 місяців для пацієнтів із розповсюдженим ураженням легень.

Пацієнти з ЛС-ТБ і розповсюдженим процесом мають більші труднощі в лікуванні за будь-якою схемою і перебувають у групі підвищеного ризику несприятливих результатів та підсилення стійкості до препаратів. Цей ризик ще більше зростає у пацієнтів, інфікованих збудниками з поширеними профілями стійкості, особливо з додатковою стійкістю до фторхінолонів. Такі пацієнти можуть мати дещо гірші результати, ніж ті, хто не має pre-XDR, і можуть розвинути стійкість до компонентів схеми. Дані з дослідження BEAT-TB недостатні для формулювання остаточних висновків щодо цього підгрупового аналізу через невелику вибірку та статистичну невизначеність. Попри це, клініцисти повинні залишатися пильними й ретельно моніторити відповідь на лікування в цієї групи пацієнтів і оперативно вживати необхідних заходів (подовження курсу або зміна схеми).

Позалегеневий ТБ

Дослідження BEAT Tuberculosis у Південній Африці включало пацієнтів з нетяжкими або неускладненими формами позалегеневого ТБ за умови наявності супутнього легеневого процесу; однак було виключено пацієнтів з туберкульозним менінгітом, міліарним ТБ, перикардіальним і остеоартикулярним ТБ. Отже, схеми BDLLfxC не повинні застосовуватися у пацієнтів із тяжкими або ускладненими формами позалегеневого МЛС/Риф-ТБ з ураженням ЦНС, остеоартикулярної системи або за дисемінованих форм ТБ, оскільки таким пацієнтам потрібне лікування схемами більшої тривалості.

Люди, які живуть з ВІЛ

Шестимісячну схему BDLLfxC було оцінено в умовах високої поширеності ВІЛ: 50% учасників у дослідженні BEAT Tuberculosis у Південній Африці були ЛЖВ. Немає підстав вважати, що ефективність цієї схеми буде нижчою у людей, які своєчасно розпочинають АРТ та отримують належну підтримку для дотримання лікування обох захворювань. У BEAT Tuberculosis 82,9% ЛЖВ досягли сприятливого результату лікування за 6-місячною схемою, порівняно з 89,7% учасників без ВІЛ. З поширенням більш безпечних і краще переносимих препаратів, ризик лікарських взаємодій (DDI) і токсичностей стає меншим. У регіонах, де досі використовується зидовудин, його поєднання з лінезолідом підвищує ризик мієлосупресії та має бути уникнене. Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази не застосовувались у BEAT Tuberculosis через лікарські взаємодії з бедаквіліном (ефавіренз значно знижує концентрацію бедаквіліну, що може зменшити ефективність препарату). Крім того, сумісне застосування ефавірензу та деламаніду підвищує ризик нейропсихіатричних побічних ефектів. Тому для схем BDLLfxC слід використовувати альтернативні АРВ-препарати — у дослідженні BEAT Tuberculosis це був або долутегравір, або інгібітор протеази. Між долутегравіром і жодним із компонентів схеми BDLLfxC немає перехресних токсичностей або взаємодій, однак взаємодії з іншими інгібіторами інтегрази або новітніми АРВ-препаратами поки що не вивчено.

Вагітні та жінки, які годують грудьми

Дані щодо дозування та безпечності для оптимального застосування протитуберкульозних препаратів другого ряду під час вагітності залишаються обмеженими, що підкреслює необхідність ширшого включення вагітних і жінок, які годують грудьми, до досліджень з ТБ. Загалом, користь (для матері та плоду або немовляти) від призначення ефективного лікування МЛС/Риф-ТБ матері значно перевищує потенційні ризики від цих препаратів для плода in utero або немовляти під час грудного вигодовування.

У дослідженні BEAT Tuberculosis дозволялося включення або подальше ведення вагітних і жінок, які годують грудьми, як у групі досліджуваної стратегії, так і у контрольній групі. Серед 10 вагітних жінок, які брали участь у BEAT Tuberculosis, четверо були рандомізовані до досліджуваної стратегії з 6-місячною схемою BDLLfxC. Усі вагітності завершилися народженням однієї живої дитини, одна з них — передчасно. Не було зареєстровано жодного випадку тяжких або препаратозалежних побічних реакцій у жінок або їхніх немовлят; однак одна з чотирьох жінок, які отримували лікування за досліджуваною стратегією, зазнала рецидиву ТБ після завершення курсу. Попри малу вибірку, ці результати підкреслюють необхідність активної підтримки та забезпечення дотримання лікування під час терапії та подальшого спостереження щонайменше протягом 6 місяців після завершення лікування для своєчасного виявлення випадків рецидиву ТБ у вагітних та у післяпологовий період.

Лікувальні заклади, які ведуть вагітних із МЛС/Риф-ТБ , повинні приділяти особливу увагу безперервності догляду між акушерською та фтизіатричною службами, які, як правило, не інтегровані у більшості ендемічних регіонів. Налагоджена комунікація з пацієнткою та між усіма медичними працівниками є критичною для уникнення непотрібних змін у схемі BDLLfxC, зменшення стигматизації та запобігання перериванню лікування. Пацієнткам необхідна посилена підтримка прихильності та контроль за правильним прийомом препаратів для лікування МЛС/Риф-ТБ, а також супутніх препаратів у ранній післяпологовий період, коли хронічне лікування може не бути пріоритетом. Це потрібно для досягнення успішного лікування матері та мінімізації ризику передачі ТБ дитині.

Діти та підлітки

Дослідження BEAT Tuberculosis у Південній Африці дозволяло включення дітей і підлітків віком від 6 років у будь-яку зі стратегій лікування. Загалом було включено 30 пацієнтів віком 8–17 років. Тринадцятеро дітей були рандомізовані до досліджуваної стратегії, у всіх було бактеріологічно підтверджено МЛС/Риф-ТБ , з них 24% — з стійкістю до ФХ.

Більшість дітей і підлітків були старші 12 років. Бактеріологічне підтвердження МЛС/Риф-ТБ у дітей молодше 12 років зазвичай свідчить про тяжкий перебіг захворювання. Високий рівень успішного лікування серед дітей і підлітків у цьому дослідженні є обнадійливим; це підтверджує ефективність цієї схеми як у тяжких, так і в нетяжких випадках легеневого МЛС/Риф-ТБ у дітей будь-якого віку. За відсутності бактеріологічного підтвердження у молодших дітей, рішення про лікування МЛС/Риф-ТБ базується на клінічній картині, рентгенологічних змінах та історії контакту з особою з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ . У таких випадках вибір схеми має ґрунтуватися на профілі стійкості збудника у індексному випадку.

Попри невелику кількість дітей, включених до дослідження BEAT Tuberculosis, наявні докази ефективності цієї схеми у дорослих і підлітків можуть бути екстрапольовані на дітей — за умови дотримання умов її впровадження. Таким чином, діти будь-якого віку — як із тяжкою, так і з нетяжкою формою легеневого захворювання, а також з неускладненими формами позалегеневого туберкульозу (ураження периферичних лімфатичних вузлів або ізольована середостінняна маса без компресії дихальних шляхів) — імовірно отримають користь від 6-місячної схеми BDLLfxC.

Усі компоненти схеми BDLLfxC вже застосовувались у різних комбінаціях для лікування МЛС/Риф-ТБ у дітей, а дози для дітей різного віку вже розроблено (і надалі уточнюються). Існують дитячі, диспергувані форми всіх компонентів схем

BDLLfxC, і вони мають явну перевагу для дітей та їхніх опікунів. Програми боротьби з туберкульозом мають надавати пріоритет закупівлі та забезпеченню цих дитячих форм для лікування дітей з МЛС/Риф-ТБ . Хоча дитячі лікарські форми є пріоритетом, їхня відсутність не повинна бути перешкодою до забезпечення доступу дітей до схем BDLLfxC та інших схем лікування МЛС/Риф-ТБ . Таблетки бедаквіліну та деламаніду можна подрібнювати та змішувати з водою для полегшення прийому у дітей молодшого віку без втрати біодоступності (порівняно з прийомом цілих таблеток), а лінезолід доступний у формі суспензії, що полегшує його застосування у дітей, які не можуть ковтати таблетки.

Хоча діти зазвичай краще переносять лікування, ніж дорослі, побічні ефекти, пов'язані з протитуберкульозними препаратами другого ряду, залишаються значущими, особливо враховуючи те, що діти можуть не мати змоги чітко висловити або описати симптоми, які вони відчувають. Це підкреслює, чому коротші схеми лікування з меншою кількістю препаратів, такі як BDLLfxC, особливо підходять для дітей. Однак надзвичайно важливо залишатися пильними щодо можливих побічних реакцій на ці препарати та ретельно контролювати стан дітей протягом лікування.

Периферична нейропатія, пов'язана з лінезолідом, у дітей реєструється рідше, ніж у дорослих, однак тяжка мієлосупресія може розвинутись досить швидко без видимих симптомів — це підкреслює важливість регулярного лабораторного моніторингу крові. Серед 30 дітей і підлітків, включених до дослідження BEAT Tuberculosis, було зафіксовано три тяжкі побічні реакції, пов'язані з лінезолідом (анемія, периферична нейропатія та оптичний неврит). Порівняно з дорослими, у дітей частіше спостерігаються нейропсихіатричні побічні ефекти, пов'язані з деламанідом; тому клінічне спостереження має включати регулярну оцінку на наявність стійких нічних кошмарів або нічних жахів із порушенням сну (46). У дослідженні BEAT Tuberculosis жодна дитина, включена до досліджуваної стратегії, не припинила прийом деламаніду через нейропсихіатричні побічні реакції.

4.2.5 Практичні міркування щодо впровадження

Результати ТМЧ

Хоча тестування на лікарську стійкість (ТМЧ) до фторхінолонів (FQ) наполегливо рекомендується, лікування МЛС/Риф-ТБ іноді розпочинається лише на основі результатів ТМЧ до рифампіцину, і в багатьох випадках жодної додаткової інформації про чутливість до інших препаратів так і не отримують. Це може бути пов'язано з обмеженими діагностичними можливостями, витоками зразків, невдалими результатами тестів або неможливістю виконати ТМЧ на негативних або контамінованих культурах ТВ. У таких випадках пацієнти, які відповідають іншим критеріям включення до 6-місячної схеми, можуть розпочати лікування BDLLfxC з використанням усіх п'яти препаратів. Зі зростанням доступу до нових схем лікування та останніми повідомленнями про штами МЛС/Риф-ТБ , стійкі до бедаквіліну, в деяких країнах з високим тягарем захворюваності на ТБ, стає дедалі важливішим забезпечити ширший доступ до швидких методів діагностики для своєчасного виявлення стійкості до компонентів 6-місячних схем. Схема BDLLfxC не вважається ефективною та не рекомендується для лікування МЛС/Риф-ТБ за наявності підтвердженої стійкості до бедаквіліну, лінезоліду, деламаніду або клофазиміну. Оскільки ТМЧ у багатьох регіонах відсутнє або результати отримуються із суттєвою затримкою, а також з огляду на нагальну потребу якнайшвидшого початку лікування для зниження передачі МЛС/Риф-ТБ , національним програмам боротьби з ТБ (НТП) рекомендується використовувати дані епіднагляду для виявлення груп ризику з вищою ймовірністю наявності стійкості до бедаквіліну та відповідного управління цими пацієнтами.

Історія впливу компонентних препаратів

Ретельний збір анамнезу протитуберкульозного лікування, а також оцінка ступеня контакту з хворими на підтверджений МЛС/Риф-ТБ (разом з повним профілем чутливості їхнього штаму) є надзвичайно важливими для оцінки ризику наявності стійкості до додаткових ліків. Особливо це стосується пацієнтів, які розпочинають лікування МЛС/Риф-ТБ без повної інформації про чутливість штаму — наприклад, у разі діагнозу лише Риф-ТБ або у дітей з клінічно діагностованим МЛС/Риф-ТБ . Попереднє застосування бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду або клофазиміну протягом понад 1 місяця, особливо в межах

перерваного або невдалого лікування, свідчить про підвищений ризик того, що пацієнт має розширену лікарську стійкість.

Управління анемією та мієлосупресією

Ризик мієлосупресії, пов'язаної навіть із короткотривалим прийомом лінезоліду, становить серйозну загрозу для пацієнтів з анемією на момент початку лікування МЛС/Риф-ТБ . У пацієнтів із туберкульозом часто спостерігається анемія хронічного захворювання, а у дітей із недостатнім харчуванням часто трапляється дефіцит заліза. Вагітні жінки з ТБ, як правило, є анемічними (через сукупність причин) ще до початку протитуберкульозного лікування. Тому перед початком схем із лінезолідом надзвичайно важливо оцінити рівень гемоглобіну (Hb), нейтрофілів і тромбоцитів. У дітей із низьким рівнем Hb на початку лікування існує підвищений ризик тяжкої гематологічної токсичності, спричиненої лінезолідом *(50)*. 6-місячна схема BDLLfxC може бути непридатною для пацієнтів з рівнем Hb нижче 8 г/дл до початку лікування. Переливання крові може бути корисним для швидкої корекції рівня Hb перед початком лікування, дозволяючи розпочати терапію лінезолідом. При цьому необхідно враховувати прийнятність і доступність переливання крові у конкретних умовах, а також зважувати ризики й переваги призначення коротшої схеми з лінезолідом. Зазвичай ефективне лікування МЛС/Риф-ТБ (навіть із включенням лінезоліду) призводить до покращення або усунення анемії, щойно захворювання вдається взяти під контроль, а апетит пацієнта покращується. Під час лікування необхідні регулярні аналізи крові для моніторингу мієлотоксичності, спричиненої лінезолідом; це може бути складно, особливо в молодших дітей. У таких випадках медичні працівники можуть розглядати альтернативні прийнятні методи контролю — наприклад, швидкі тести Hb із капілярної крові.

Переливання крові під час лікування може бути або не бути ефективним, якщо Hb значно знижується через токсичність лінезоліду. Зазвичай вплив переливання крові на лінезолід-індуковану анемію є тимчасовим, якщо прийом препарату триває; однак переливання може допомогти пацієнту пройти щонайменше перші 2 місяці лікування лінезолідом і уникнути переходу на довшу схему. Окрім переливання, можливе також тимчасове припинення прийому лінезоліду (на 7–14 днів) або зниження його дози (хоча для пацієнтів із масою тіла понад 50 кг це не рекомендовано). У дослідженні BEAT-India, де дорослим пацієнтам із перед-ШЛС-ТБ призначали 6-місячну схему BDLC, лінезолід призначався у дозі 600 мг на добу; 60% з 165 пацієнтів мали ІМТ нижче 18,5 кг/м². Дозу було знижено до 300 мг на добу у 45 пацієнтів через тяжкі побічні ефекти, спричинені лінезолідом, після тимчасового припинення прийому препарату — і 40 з них було вилікувано. У дослідженні BEAT Tuberculosis у ПАР, де 10% пацієнтів на лінезоліді мали тяжку анемію (Hb <8 г/дл) *(51)*, підхід полягав у тимчасовій відміні лінезоліду, повторному призначенні тієї ж дози та переливанні крові. У цьому дослідженні не використовували знижених доз лінезоліду (<600 мг для дорослих).

Через ризик тяжкої нейтропенії та тромбоцитопенії 6-місячна схема BDLLfxC також є непридатною для пацієнтів з рівнем нейтрофілів нижче 750/мм³ або тромбоцитів нижче 150 000/мм³ до початку лікування. Оскільки ці показники можуть швидко змінюватись, рекомендується повторити аналіз перед ухваленням рішення про відміну схеми BDLLfxC.

Подовження інтервалу QT

Ризик подовження інтервалу QT зростає при одночасному прийомі кількох препаратів, що мають такий ефект; отже, пацієнти, які отримують схеми лікування з бедаквіліном, деламанідом і клофазиміном, мають підвищений ризик. Серед цих препаратів найсильніше подовжує інтервал QT саме клофазимін — при рекомендованих дозах спостерігається подовження майже на 30 мс. QT-пролонгуючі ефекти цих препаратів є додатковими в дорослих з нормальними початковими значеннями інтервалу QT, і хоча комбінація цих трьох препаратів не обов'язково призводить до клінічно значущого подовження інтервалу понад 500 мс, пацієнти, які отримують схеми BDLC або BDLLfxC, мають менший запас безпеки для варіацій інтервалу QT. Тому пацієнти з вихідними значеннями QT

близькими до 500 мс або ті, хто має інші чинники ризику подовження QT (наприклад, захворювання щитоподібної залози, електролітні порушення, діабет чи супутній прийом інших препаратів, що подовжують QT), повинні бути поінформовані про підвищений ризик розвитку клінічно значущої пролонгації інтервалу QT. Таким пацієнтам слід забезпечити ретельніший моніторинг ЕКГ і якомога швидше усунути оборотні причини подовження QT. Результати дослідження BEAT-India в Індії є обнадійливими: 165 дорослих учасників отримували 6-місячну схему BDLC, але у жодного з них не було зафіксовано подовження інтервалу QT понад 500 мс, навіть попри те, що деякі пацієнти отримували підвищену добову дозу клофазиміну (200 мг) *(45)*. Ймовірність тяжкого подовження інтервалу QT також виявилась нижчою у дітей порівняно з дорослими, ймовірно, через меншу кількість супутніх серцево-судинних захворювань і нижчі концентрації протитуберкульозних препаратів у плазмі.

Переривання лікування

У ході дослідження BEAT Tuberculosis у Південній Африці пацієнтів, які проходили лікування за дослідною схемою і перервали його більш ніж на 4 тижні поспіль, та не відновили терапію за схемою BDLLfxC, вважали такими, що вибули з-під спостереження (LTFU). Переривання лікування на такий тривалий період підвищує ризик селективного тиску препаратів на штами МЛС/Риф-ТБ , особливо з урахуванням довгого періоду напіввиведення бедаквіліну (а частково й клофазиміну). Пацієнти, які повертаються до лікування після ≥4 тижнів перерви, ймовірно, мають вищий ризик наявності штамів із додатковою лікарською стійкістю, через що 6-місячна схема BDLLfxC для них уже є неадекватною. Найвищий ризик невдачі лікування спостерігається у пацієнтів, у яких до моменту переривання лікування ще не відбулась конверсія посіву мокротиння (тобто перехід із позитивного на негативний результат).

Догляд та підтримка

Для забезпечення максимальної ефективності схеми BDLLfxC бажано приймати всі препарати разом із їжею, оскільки це підвищує біодоступність деяких з них (бедаквілін, деламанід, клофазимін). Однак у разі застосування левофлоксацину слід уникати продуктів і добавок, що містять кальцій, за 2 години до та після прийому препарату, оскільки кальцій зв'язується з левофлоксацином і знижує його ефективність. Пацієнтів, які проходять лікування за схемою BDLLfxC, необхідно підтримувати в межах підходу, орієнтованого на потреби людини, для забезпечення повної прихильності до лікування. Принципи пацієнт-орієнтованої опіки та підтримки для осіб із ТБ наведені в розділі 3 цього посібника. Специфічні виклики, пов'язані з дотриманням лікування, слід виявляти на ранніх етапах і застосовувати прийнятні на місцевому рівні стратегії для підтримки пацієнтів вдома та в громаді з метою завершення повного курсу лікування. Таким пацієнтам також слід надати інформацію про можливі варіанти прийому препаратів. Дитячі (диспергувані) форми всіх препаратів, що входять до складу схеми BDLLfxC, є доступними та мають бути закуплені й надані всім дітям з МЛС/Риф-ТБ .

На ранніх етапах лікування або перед його початком необхідно проводити консультування пацієнтів та їхніх опікунів щодо можливих побічних ефектів препаратів, особливо: нейропсихіатричних ефектів деламаніду у дітей (які можуть лякати батьків), а також зміни кольору шкіри, спричиненої клофазиміном (що може бути несподіванкою для батьків дітей, які зазнали впливу препарату внутрішньоутробно або через грудне вигодовування). Крім того, пацієнтам (та їхнім опікунам), які розпочинають 6-місячну схему, слід надати роз'яснення про наслідки переривання лікування, оскільки подальші варіанти терапії після повернення до медичного закладу можуть бути складнішими з точки зору токсичності й тривалості.

Аналіз економічної ефективності

Дослідження економічної ефективності щодо 6-місячної схеми BPaL, а також щодо схеми BDLC, проведене в Індії (BEAT-India), показали, що обидві схеми є економічно вигіднішими порівняно з довшими схемами лікування МЛС/Риф-ТБ . Це переважно зумовлено коротшою тривалістю лікування та меншою потребою в дорогих лікарських засобах. Хоча ці висновки можна приблизно екстраполювати на 6-місячну схему BDLLfxC, жодного окремого дослідження з аналізу економічної ефективності цієї схеми у Південній Африці наразі не проводилось.

5. Лікування туберкульозу з лікарською стійкістю за 9-місячними схемами

Цей розділ стосується схем лікування МЛС/Риф-ТБ зі стандартизованою тривалістю 9 місяців з використанням пероральних препаратів. У підрозділі 5.1 описано семикомпонентну схему, яка включає лінезолід або етіонамід і відома як «9-місячна схема». У підрозділі 5.2 представлено новий набір із трьох схем на основі чотирьох або п'яти препаратів, нещодавно рекомендованих ВООЗ (1), які разом називають «модифікованими 9-місячними схемами». Усі 9-місячні схеми застосовуються перорально.

Таблиця 2.5.1. Огляд 9-місячних схем лікування

	Схема лікування	Тривалість	Основні Препарати (місяці)	Змінні/ додаткові препарати (місяці)	Ключові особливості
Модифіковані 9-місячні схеми (на основі 4–5 препаратів)	9BLMZ	9 місяців	Бедаквілін, лінезолід, моксифлоксацин, піразинамід	-	Повністю пероральна схема лікування для хворих на МЛС/Риф-ТБ , чутливий до фторхінолонів.
	9BLLfxCZ		Бедаквілін, лінезолід, левофлоксацин, піразинамід	C	Повністю пероральна схема лікування для хворих на МЛС/Риф-ТБ , чутливий до фторхінолонів.
	9BLLfxDZ		Бедаквілін, лінезолід, левофлоксацин, піразинамід	D	Повністю пероральна схема лікування для хворих на МЛС/Риф-ТБ , чутливий до фторхінолонів.
9-місячна схема лікування (7 препаратів)	**Варіант з етіонамідом** 4–6 Бедаквілін (6 міс) – левофлоксацин/ /моксифлоксацин – клофазимін – піразинамід – етамбутол – ізоніазид у високій дозі – етіонамід / 5 Lfx/M-C-Z-E **Варіант з лінезолідом** 4–6 Бедаквілін (6 міс) – левофлоксацин/ /моксифлоксацин – клофазимін – піразинамід – етамбутол – ізоніазид у високій дозі – лінезолід (2 міс) / 5 Lfx/M-C-Z-E	9–11 місяців	Бедаквілін (6 міс), Левофлоксацин/моксифлоксацин (9–11 міс), Піразинамід (9–11 міс), Клофазимін (9–11 міс), Етамбутол (9–11 міс), Ізоніазид у високій дозі (4–6 міс),	Етіонамід (4–6 міс), лінезолід (2 міс)	Повністю пероральна схема лікування для хворих на МЛС/Риф-ТБ , чутливий до фторхінолонів. Етіонамід і лінезолід застосовуються протягом визначених періодів; тривалість залежить від відповіді на лікування на 4-му місяці.

B: бедаквілін; C: клофазимін; D: деламанід; E: етамбутол; Eto: етіонамід; Hh: ізоніазид у високій дозі; L: лінезолід; Lfx: левофлоксацин; M: моксифлоксацин; Z: піразинамід.

5.1 Дев’ятимісячна повністю пероральна схема лікування МЛС/Риф-ТБ

Цей розділ стосується схеми лікування МЛС/Риф-ТБ тривалістю щонайменше 9 місяців, який використовує комбінацію з семи препаратів, що містить бедаквілін, а також лінезолід або етіонамід. Група розробки настанов (ГРК) розглядала доказову базу щодо цієї схеми під час оновлень настанов у 2019, 2020 та 2022 роках. У зведених настановах ВООЗ за 2025 рік (1) міститься така рекомендація:

№	Рекомендація
2.1	ВООЗ рекомендує застосування 9-місячної повністю пероральної схеми замість довших (18-місячних) схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ , у яких виключено стійкість до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Примітки

1. 9-місячна цілковито пероральна схема включає бедаквілін (використовується протягом 6 місяців) в комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (високі дози), піразинамідом і клофазіміном (протягом 4 місяців, з можливістю продовження до 6 місяців, якщо у пацієнта залишається позитивний мазок мокротиння після закінчення 4 місяців), з подальшим лікуванням левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазіміном, етамбутолом і піразинамідом (протягом 5 місяців). Етіонамід можна замінити на 2 місяці лінезоліду (600 мг/добу).
2. У вагітних жінок можна використовувати 9-місячну схему з лінезолідом замість етіонаміду, на відміну від схеми з етіонамідом.
3. Ця рекомендація застосовується до:
   a. осіб з МЛС/Риф-ТБ без стійкості до фторхінолонів;
   b. пацієнтів без поширеного туберкульозу легень і без тяжкого позалегеневого туберкульозу;
   c. пацієнтів, які мали менше ніж місячний вплив на бедаквілін, фторхінолони, етіонамід, лінезолід і клофазимін; у разі більш тривалого впливу ця схему все ще може бути застосована, якщо стійкість до відповідних препаратів виключено;
   d. усіх людей незалежно від ВІЛ-статусу;
   e. дітей (та пацієнтів інших вікових груп), у яких немає бактеріологічного підтвердження ТБ або шаблону стійкості, але які мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів туберкульозу в поєднанні з історією контакту з особою, у якої підтверджено МЛС/Риф-ТБ).

У 2019 році, під час оновлення настанов ВООЗ, Міністерство охорони здоров’я ПАР надало ВООЗ доступ до програмних даних щодо схем без ін’єкцій, які застосовувалися в Південно-Африканській Республіці з 2017 року, коли більшість відповідних пацієнтів отримували скорочене лікування з заміною ін’єкційних препаратів на бедаквілін. З того часу нові дані від пацієнтів, які отримували рекомендовані ВООЗ короткі та довгі схеми лікування МЛС/Риф-ТБ , були включені до індивідуального набору даних пацієнтів (IPD) у 2021 році; ці дані було представлено ГРК у 2022 році для формування оновлених настанов ВООЗ з лікування ТБ із лікарською стійкістю. Крім того, були доступні рутинні дані національної програми боротьби з туберкульозом ПАР для оцінки 9-місячного повністю пероральної схеми, що містить лінезолід (600 мг на добу) замість етіонаміду, для лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ , чутливої до фторхінолонів, без попереднього впливу на препарати другого ряду. У рутинному наборі даних з ПАР щодо пацієнтів, які отримували 9-місячну схему із лінезолідом, також не враховувалися діти віком до 6 років, а також пацієнти з поширеним туберкульозом легень або тяжкими формами позалегеневого ТБ, оскільки ці категорії не відповідали критеріям призначення цієї схеми згідно з національними настановами щодо ТБ із стійкістю *(52).* Під час оновлення настанов ВООЗ у 2022 році 9-місячну схему із лінезолідом, який застосовувався в ПАР, було порівняно з попередніми даними та набором IPD за 2021 рік від пацієнтів, які відповідали тим самим критеріям і які отримували

рекомендована ВООЗ 9-місячна схема з етіонамідом замість лінезоліду або довші схеми, розроблені відповідно до рекомендацій ВООЗ 2020 року.

Після розгляду наданих даних ГРК дійшла висновку, що переваги 9-місячної схеми з лінезолідом є незначними, а небажані ефекти — помірними порівняно з схемою, що включає етіонамід. Рівень доказовості був оцінений як дуже низький. Виходячи з цього, ГРК дійшла висновку, що співвідношення користі й ризиків не надає переваги ані 9-місячній схемі з лінезолідом, ані схемі з етіонамідом. Отже, ВООЗ оновила умовну рекомендацію, згідно з якою для відповідних пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ може застосовуватися 9-місячний повністю пероральну схему, і 2 місяці лінезоліду можуть бути використані як альтернатива 4 місяцям етіонаміду в цій скороченій схемі (1).

Запровадження цих двох варіантів 9-місячного повністю пероральної схеми (тобто з лінезолідом на 2 місяці або з етіонамідом на 4 місяці) покликане забезпечити більш гнучкі й ефективні варіанти лікування МЛС/Риф-ТБ . Ця схема усе ще передбачає комбіноване застосування семи препаратів (деякі з них мають значну токсичність), більшість із яких застосовуються протягом щонайменше 9 місяців. Пацієнтам потрібна підтримка для подолання труднощів, пов’язаних із туберкульозом і його лікуванням, зокрема повсякденних труднощів дотримання режиму, побічних ефектів, непрямих витрат і стигматизації.

5.1.1 Критерії призначення

У контекстах, де 6-місячна схема лікування МЛС/Риф-ТБ ще недоступна, її впровадження поки що неможливе, або пацієнти не відповідають критеріям для її застосування, окремі пацієнти з МЛС/Риф-ТБ можуть отримати користь від 9-місячної повністю пероральної схеми лікування. Для цієї схеми необхідно враховувати низку критеріїв відповідності, а також додаткові аспекти щодо використання лінезоліду замість етіонаміду.

9-місячна повністю пероральна схема лікування (з етіонамідом або лінезолідом) може бути запропонована наступним пацієнтам з МЛС/Риф-ТБ (за умови підтвердженої стійкості щонайменше до рифампіцину та виключеної стійкості до фторхінолонів [ФХ]):

- особам, у яких немає документально підтвердженої стійкості або підозри на неефективність бедаквіліну, клофазиміну, етіонаміду або лінезоліду (залежно від того, який із препаратів планується включити до схеми);
- особам, які не приймали раніше бедаквілін, ФХ[19], клофазимін, етіонамід або лінезолід (залежно від плану лікування) понад 1 місяць — за умови, що у разі більш тривалого застосування виключено стійкість до відповідного препарату, така схема також може бути застосована;
- особам, у яких немає поширеного або тяжкого туберкульозу[20] та немає тяжкого позалегеневого туберкульозу[21];
- усі люди, які живуть із ВІЛ або без нього;
- вагітним жінкам і жінкам, які годують грудьми;
- дітям і дорослим без бактеріологічного підтвердження туберкульозу або стійкості, але які потребують лікування МЛС/Риф-ТБ на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ (включаючи рентгенологічні знахідки) та анамнезу контакту з особою, у якої підтверджено МЛС/Риф-ТБ — у таких випадках прийнятність до схеми може визначатися за профілем стійкості ізоляту від найбільш ймовірного індексного випадку.

Лінезолід пов'язаний зі значними токсичними ефектами, що потребує ретельного моніторингу ознак пригнічення функції спинного мозку та нейропатій. Оптичний неврит і периферичні нейропатії зазвичай реєструються після двох місяців лікування лінезолідом, у той час як мієлосупресія має чітко виражену дозозалежність і частіше спостерігається впродовж перших двох місяців застосування препарату *(53, 54)*. Попри це, лінезолід є значно ефективнішим, ніж етіонамід, і дозволяє підтримувати відносно ефективну схему лікування — особливо у випадках МЛС/Риф-ТБ , коли ще очікують результати фенотипового тестування

[19] Сюди входить застосування фторхінолонів як з метою лікування, так і з метою профілактики МЛС/Риф-ТБ .

[20] Див. розділ «Визначення».

[21] Див. розділ «Визначення».

на чутливість до фторхінолонів. Тому, 9-місячну повністю пероральну схему лікування з лінезолідом (замість етіонаміду) необхідно застосовувати скрізь, де це можливо, для пацієнтів, які відповідають вищезазначеним критеріям, а також додатково:

- мають рівень гемоглобіну в сироватці крові вище 8 г/дл, кількість нейтрофілів вище 750/мм³ та тромбоцитів вище 150 000/мм³ на початку лікування; та
- відсутність ознак тяжкої периферичної нейропатії або будь-яких ознак чи підозр на неврит зорового нерва на початку лікування.

9-місячна повністю пероральна схема з етіонамідом замість лінезоліду або подовжена схема лікування без лінезоліду можуть бути більш доцільними варіантами для пацієнтів з дуже низькими показниками гемоглобіну, нейтрофілів або тромбоцитів, тяжкою периферичною нейропатією або за наявності занепокоєння щодо зору. Легка або помірна периферична нейропатія (1 або 2 ступеня за шкалою тяжкості) також може бути підставою для призначення 9-місячної схеми з використанням етіонаміду — на основі переваг пацієнта після обговорення ризиків і переваг виключення лінезоліду. Втім, схема з етіонамідом має бути протипоказана під час вагітності. Рішення про те, яка схема пропонує найкращий варіант лікування пацієнта може також залежати від інших міркувань; наприклад, уподобання пацієнтів і лікарів, кількість таблеток, що приймаються, лікарські форми, регіональні дані ХХР, можливість моніторингу побічних реакцій і наявність служб переливання крові або офтальмологічних служб у разі потреби.

5.1.2 Склад, дозування та тривалість схеми лікування

Нижче описано дві варіації 9-місячної повністю пероральної схеми лікування МЛС/Риф-ТБ , рекомендовані ВООЗ (1).

Варіант з етіонамідом

Варіант з етіонамідом включає призначення бедаквіліну, левофлоксацину/моксифлоксацину, клофазіміну, етіонаміду, етамбутолу, ізоніазиду (висока доза) та піразинаміду. Усі сім препаратів призначають на 4 місяці з можливістю продовження до 6 місяців, якщо посів мокротиння пацієнта залишається позитивним наприкінці четвертого місяця лікування. Етіонамід та високі дози ізоніазиду скасовують за 4 або 6 місяців, залежно від рішення про продовження лікування на підставі статусу мазка на 4-му місяці лікування. Потім слідує 5-місячний курс лікування левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазіміном, етамбутолом і піразинамідом. Бедаквілін зазвичай призначається протягом 6 місяців, але застосування може бути продовжене до 9 місяців, особливо якщо початкова фаза продовжена з 4 до 6 місяців через відсутність конверсії посіву мокротиння на 4-му місяці.

Схема позначається так:

4–6 B(6 міс)-Lfx/M-C-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/M-C-Z-E

Інтенсивна фаза лікування: **4–6 $B_{(6\ міс)}$-Lfx/M-C-Z-E-Hh-Eto**

Фаза продовження: **5 Lfx/M-C-Z-E**

B: бедаквілін; C: клофазимін; D: деламанід; E: етамбутол; Eto: етіонамід; Hh: ізоніазид у високій дозі; L: лінезолід; Lfx: левофлоксацин; M: моксифлоксацин; Z: піразинамід.

Варіант з лінезолідом

Варіант з лінезолідом включає початок прийому бедаквіліну, лінезоліду, левофлоксацину/моксифлоксацину, клофазіміну, етамбутолу, ізоніазиду (висока доза) і піразинаміду. Лінезолід призначають тільки протягом перших 2 місяців лікування. Клінічний та гематологічний моніторинг є критично важливими для своєчасного виявлення побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лінезоліду, зокрема гематологічних подій (раптове або значне зниження рівня гемоглобіну, нейтрофілів або тромбоцитів). Після

перших 2 місяців лікування залишкові шість препаратів застосовуються ще 2 місяці (з можливістю продовження ще на 2 місяці, якщо мокротиння залишається бактеріологічно позитивним наприкінці четвертого місяця лікування). Високі дози ізоніазиду скасовують за 4 або 6 місяців, залежно від рішення про продовження лікування на підставі статусу мазка за 4 місяці лікування. Потім слідує 5-місячний курс лікування левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазіміном, етамбутолом і піразинамідом. Бедаквілін зазвичай призначається протягом 6 місяців, але застосування може бути продовжене до 9 місяців, особливо якщо початкова фаза продовжена з 4 до 6 місяців через позитивного результату мазка мокротиння на 4-му місяці.

Схема позначається так:

4–6 $B_{(6\ m)}$-$L_{(2\ m)}$-Lfx/M-C-Z-E-Hh / 5 Lfx/M-C-Z-E

Інтенсивна фаза лікування: **4–6 $B_{(6\ m)}$-$L_{(2\ m)}$-Lfx/M-C-Z-E-Hh**

Фаза продовження: **5 Lfx/M-C-Z-E**

B: бедаквілін; C: клофазимін; D: деламанід; E: етамбутол; Eto: етіонамід; Hh: ізоніазид у високій дозі; L: лінезолід; Lfx: левофлоксацин; M: моксифлоксацин; Z: піразинамід.

Вибір фторхінолону

Щодо вибору фторхінолону (ФХ), у 9-місячній повністю пероральній схемі лікування можна використовувати як левофлоксацин, так і моксифлоксацин, оскільки обидва препарати демонструють подібну ефективність у лікуванні МЛС/Риф-ТБ . Хоча левофлоксацин призводить до збільшення кількості таблеток, що приймаються, йому часто віддають перевагу, оскільки моксифлоксацин пов'язаний з вищим ризиком подовження інтервалу QT *(55).* Клінічно значне подовження інтервалу QT відносно рідко зустрічається в пацієнтів, які отримували 9-місячні цілковито пероральні схеми. Однак адитивний ефект одночасного застосування інших препаратів, що подовжують інтервал QT (наприклад, бедаквіліну та клофазіміну) у межах коротших схем, потрібно враховувати під час обрання відповідної схеми для окремих пацієнтів з іншими чинниками ризику кардіотоксичності.

Дозування та кратність прийому

Дозування всіх препаратів, що входять до обох варіацій 9-місячної повністю пероральної схеми лікування, наведені в **Додатку 4**. Більшість препаратів, крім бедаквіліну, вводять один раз на добу 7 днів на тиждень. Під час 9-місячної схеми бедаквілін спочатку вводять щодня, з вищою навантажувальною дозою протягом перших 2 тижнів, а потім нижчою підтримувальною дозою 3 дні на тиждень (з інтервалом між дозами не менше 48 годин). Пропущені дози бедаквіліну: Якщо одна доза бедаквіліну пропущена під час 2-тижневого етапу навантажувальної дози, пропущену дозу не потрібно компенсувати, і пацієнт може продовжити щоденне застосування схеми. Якщо дозу пропущено у фазі підтримувального лікування, але пацієнт згадав про неї в межах 48 годин, дозу слід прийняти якомога швидше, а наступну дозу — через 48 годин, після чого повернутися до звичайного графіка "тричі на тиждень". Наприклад, якщо бедаквілін вводиться кожного понеділка, середи та п'ятниці, то в разі пропуску дози в середу її все одно можна прийняти в четвер, а потім наступну дозу потрібно прийняти в суботу з поверненням до звичайного графіка дозування в понеділок. Якщо прийом бедаквіліну переривається більш ніж на 2 тижні (але <8 тижнів) під час етапу підтримувальної дози, препарат потрібно повторно ввести у вищій добовій дозі протягом 7 днів, перш ніж відновити схему дозування тричі на тиждень. Якщо прийом бедаквіліну переривається менш ніж на 2 тижні поспіль під час етапу підтримувальної дози, повторне навантаження не потрібне. Якщо прийом бедаквіліну переривається більш ніж на 8 тижнів поспіль, то пацієнт та план лікування мають бути переоцінені, оскільки пацієнт більше не можу продовжувати або відновлювати 9-місячну цілковито пероральну схему.

5.1.3 Зміни в лікуванні

9-місячну повністю пероральну схему лікування МЛС/Риф-ТБ слід впроваджувати як стандартизований пакет. Не рекомендується змінювати склад схеми чи тривалість початкової фази (фази навантажувальної дози) чи фази продовження (фази підтримувальної дози), за деякими винятками, як зазначено нижче:

- Бедаквілін зазвичай призначають протягом 6 місяців, але його можна продовжити до 9 місяців, якщо початкову фазу лікування продовжили з 4 до 6 місяців через позитивні результати мазка мокротиння за 4 місяці лікування.
- Лінезолід призначають лише на 2 місяці (замість 4-6 місяців етіонаміду). Якщо окремі дози лінезоліду були пропущені, їх можна додати в кінці 2-місячного курсу, за умови гарної переносимості препарату. Проте, якщо стійкість до ФХ виключена, компенсація пропущених доз може бути необов'язковою. Дозу лінезоліду не потрібно знижувати нижче за рекомендовану дозу, щоб зменшити тяжкість побічних реакцій. Якщо повна доза лінезоліду (600 мг для дорослих) не переноситься протягом перших повних 2 місяців лікування (за винятком випадків пропуску доз, які можуть бути додані після кінця 2-місячного періоду), пацієнт повинен або перейти на 9-місячну схему, що містить етіонамід (за умови, що чутливість до FQ підтверджена і пацієнтка не вагітна) або на індивідуальну тривалішу схему без лінезоліду. В окремих випадках, коли ризик невиявленої стійкості до FQ та інших протитуберкульозних препаратів другого ряду дуже низький, і пацієнт має непереносність лінезоліду, але може отримати більшу користь від коротшої схеми (наприклад, для мігрантів та дітей), лікар може зважити ризик та користь й вибрати скасувати лінезолід раніше ніж 2 місяці та продовжити 9-місячну пероральну схему з ретельним моніторингом рецидивів.
- Замість етіонаміду можна використовувати протіонамід.
- Замість левофлоксацину можна використовувати моксифлоксацин за умови можливості ретельного ЕКГ-контролю (якщо це буде потрібно).
- Якщо з будь-якої причини пацієнт має не переносність піразинаміду або етамбутолу протягом 9-місячної схеми, то один (але лише один) із цих препаратів може бути скасований протягом фази продовження без необхідності переходу на тривалішу схему. У разі непереносності двох або більше цих препаратів протягом 9-місячної схеми лікування доведеться перейти на тривалішу схему. Якщо будь-які інші препарати в межах 9-місячної схеми (бедаквілін, левофлоксацин/моксифлоксацин, лінезолід/етіонамід або клофазимін) припиняються передчасно через токсичні ефекти або непереносність, пацієнту також доведеться перейти на нову схему. Пацієнти, яких переводять на нову схему лікування через токсичність або непереносимість, мають бути зареєстровані як "невдале лікування" (див. **Розділ 10, Глава 1**).
- На четвертому місяці лікування за 9-місячною схемою рішення про продовження початкової фази з 4 до 6 місяців ухвалюється на підставі посіву мазка мокротиння пацієнта. Якщо зразок дає негативний результат мазка за 4 місяці (незалежно від статусу мазка на початку лікування), пацієнт може перейти до фази продовження лікування. Якщо мазок позитивний за 4 місяці, початкова фаза продовжується до 6 місяців. Тривалість фази продовження залишається фіксованою та становить 5 місяців.
- На 6-му місяці лікування мають бути доступні результати посіву зразка мокротиння, взятого на 4-му місяці (а за можливості — і на 5-му місяці), а також результати мікроскопії мазків за 5-й і 6-й місяці. Якщо посів зразка мокротиння, взятого на 4-му місяці, є позитивним на M. tuberculosis (Mtb), лікар має провести повне обстеження для оцінки ризику невдачі лікування – що включає всебічну клінічну оцінку, аналіз дотримання режиму лікування з урахуванням конкретних труднощів, рентгенологічне обстеження та забір ще одного респіраторного зразка для бактеріологічної оцінки, а також повторне тестування на лікарську чутливість (ТМЧ) з останнього позитивного посіву для виявлення нової стійкості до протитуберкульозних препаратів другого ряду. Подібно до цього, якщо результати посіву через 5 і 6 місяців залишаються стійко позитивними, потрібно запідозрити невдачу лікування, особливо якщо у пацієнта була неоптимальна прихильність до лікування або виявляються інші ознаки неналежної клінічної або рентгенологічної відповіді на лікування.

Припинення лікування та перехід на іншу схему

Якщо пацієнт розпочинає 9-місячну повністю пероральну схему лікування МЛС/Риф-ТБ , але згодом виявляється її невідповідність через виявлення стійкості M. tuberculosis до фторхінолонів, пацієнт має бути переведений на іншу схему лікування. Такі пацієнти можуть бути кандидатами на 6-місячну схему BPaL або BDLC, якщо попереднє застосування бедаквіліну та лінезоліду тривало менше 1 місяця і не виявлено стійкості до жодного з компонентів схем BPaL або BDLC. Схему BPaL можна розглядати тільки в тому разі, якщо пацієнт відповідає критеріям призначення, й схема доступна та здійсненна в цих умовах. У випадках, коли пацієнт, що відповідає критеріям, розпочинає 9-місячну повністю пероральну схему лікування МЛС/Риф-ТБ , але пізніше в процесі лікування виявляється додаткова стійкість (після початкового ТМЧ, що вказував на чутливість до препаратів груп A і B), можна припустити, що така стійкість могла виникнути під час впливу на відповідні препарати; такі пацієнти мають розглядатися як випадки невдалого лікування і не повинні продовжувати 9-місячну схему. 6-місячна схема BPaL або BDLC не має призначатися таким пацієнтам, оскільки може мати місце підвищення стійкості до лінезоліду та бедаквіліну — ключових препаратів обох схем (BPaL і BDLC). Пацієнт має бути переведений на подовжену індивідуалізовану схему лікування з повторним фенотиповим ТМЧ для визначення складу такої схеми.

Пацієнти, які розпочинають 6-місячну схему BPaLM або BDLLfxC, можуть бути переведені на 9-місячну повністю пероральну схему лікування, якщо це необхідно, за умови відповідності критеріям для призначення 9-місячної схеми. Це може бути доцільно у випадках раннього розвитку токсичності до лінезоліду при схемах BPaLM або BDLLfxC, що вимагає схеми без лінезоліду — такої як 9-місячна схема з етіонамідом.

Пацієнти, які розпочали подовжену схему лікування, але згодом виявилися відповідними до 9-місячної повністю пероральної схеми, можуть перейти на 9-місячну схему, якщо це відбувається протягом першого місяця після початку лікування. Наразі існує обмежений досвід переходу з подовжених схем на коротші, тому клінічний моніторинг і належний збір даних є важливими для формування майбутніх рекомендацій щодо лікування.

5.1.4 Ключові підгрупи

Люди, які живуть з ВІЛ

9-місячна повністю пероральна схема лікування МЛС/Риф-ТБ оцінювалася в умовах із високою поширеністю ВІЛ-інфекції. У наборі даних, проаналізованому для настанови ВООЗ 2022 р., понад 70% пацієнтів, які починають лікування за коротшою схемою, також жили з ВІЛ, і серед них понад 90% отримували АРТ. Очікується, що 9-місячна повністю пероральна схема лікування дасть позитивні результати у людей, які живуть з ЛЖВ і розпочинають АРТ, відповідно до рекомендацій ВООЗ. Втім, клініцисти мають зважати на можливі взаємодії, токсичність і потенційні лікарські взаємодії (DDI) між АРВ-препаратами та протитуберкульозними засобами. Потрібно уникати одночасного застосування зидовудину та лінезоліду через підвищений ризик мієлосупресії. Посилені інгібітори протеази можуть підвищувати вплив бедаквіліну, тим самим підвищуючи ризик пов'язаних із прийомом бедаквіліну побічних реакцій (наприклад, подовження інтервалу QT), що може потребувати ретельнішого спостереження. Ефавіренз може знижувати концентрацію бедаквіліну; тому потрібно уникати призначення цього антиретровірусного препарату пацієнтам, які отримують 9-місячну цілковито пероральну схему. Взаємодій або лікарських несумісностей між долутегравіром і препаратами короткої схеми з лінезолідом або етіонамідом не виявлено. Люди, які живуть з ЛЖВ та отримують 9-місячну схему, потребують профілактичної медикаментозної терапії від опортуністичних інфекцій, підтримки дотримання лікування ТБ і АРТ, а також ретельного моніторингу клінічного стану та імунного статусу.

Діти

Хоча в аналізі даних щодо короткої схеми лікування з ПАР було включено лише шістьох пацієнтів віком до 14 років, наявна доказова база дозволяє екстраполювати застосування цієї схеми на дітей молодшого віку, за умови адаптації програмної реалізації. Переваги коротшої схеми лікування для дитини з МЛС/Риф-ТБ слід співвідносити з високим таблетованим навантаженням

і труднощами прийому семи препаратів у цій схемі, особливо якщо форми, придатні для дітей, недоступні. Бедаквілін добре переноситься дітьми; таблетки для дорослих, суспендовані у воді, мають таку саму біодоступність, як і таблетки для перорального прийому (**Додаток 4**).

Окрім бедаквіліну, інші препарати, що входять до 9-місячної схеми, застосовувалися в схемах лікування МЛС/Риф-ТБ для дітей і дорослих багато років, у подібних комбінаціях. Пов'язані з цим побічні реакції широко описані, а дози лікарських засобів встановлені (**додаток** 4). Зараз для всіх препаратів другого ряду доступні зручні для дітей лікарські форми; за можливості їх потрібно призначати дітям. Якщо такі лікарські форми відсутні, наявні практичні інструкції щодо застосування лікарських форм для дорослих, тому відсутність лікарської форми не повинна бути перешкодою для лікування дітей різного віку. Це питання має розглядатися як пріоритетне для програм лікування, які включають ведення дітей з МЛС/Риф-ТБ .

Оскільки наявні дані про дозування та безпеку бедаквіліну для дітей віком до 6 років, скасування вікових обмежень щодо його призначення дозволяє застосовувати 9-місячну повністю пероральну схему лікування для дітей з МР/Риф-ТБ, якщо вони відповідають критеріям прийнятності ([56]). Тяжкість захворювання у дітей визначається дещо інакше, ніж у дорослих, і більшість дітей з ТБ мають менш тяжкі форми хвороби.

Дані дослідження SHINE (Shorter Treatment for Minimal Tuberculosis in Children), яке стало першим і єдиним масштабним рандомізованим дослідженням III фази для оцінки тривалості лікування ТБ у дітей з неускладненим чутливим до препаратів ТБ (Ч-ТБ), свідчать, що легеневу форму ТБ у дітей слід класифікувати як легку (до якої входять поширені, осередкові й неускладнені випадки), або як тяжку — у разі складної форми ([56]). Попри відсутність даних, що дозволяють напряму порівнювати лікування дітей з МЛС/Риф-ТБ , ті самі визначення тяжкості захворювання можуть застосовуватись для оцінки доцільності призначення короткої схеми лікування дітям. Неускладнений туберкульоз у дітей визначається як периферичний лімфовузловий ТБ; внутрішньогрудний лімфовузловий ТБ без обструкції дихальних шляхів; неускладнений плеврит (без емпієми чи пневмотораксу); або однобічне, некавернозне ураження однієї частки легень без міліарного ТБ (оцінюється за рентгенограмою грудної клітки) *(56)*.

Бактеріологічне підтвердження МЛС/Риф-ТБ у дітей молодшого віку трапляється рідко, і рішення про призначення лікування ґрунтується переважно на клінічних ознаках і симптомах, рентгенологічних змінах і наявності тісного контакту з особою, у якої лабораторно підтверджено МЛС/Риф-ТБ . У дітей без мікробіологічного підтвердження ТБ або стійкості до рифампіцину вибір схеми лікування часто залежить від профілю стійкості ізоляту у ймовірного індексного випадку.

Для більшості протитуберкульозних препаратів другого ряду побічні ефекти у дітей спостерігаються рідше, ніж у дорослих; втім, все одно потрібен ретельний моніторинг. Перед тим, як призначати коротку схему лікування з лінезолідом дитині, клініцист має оцінити можливість ретельного моніторингу, зокрема щодо гематологічних побічних реакцій, які потребують частого взяття крові протягом перших 2 місяців лікування. Моніторинг зорової функції та розпізнавання кольорів більш складні у дітей молодшого віку, ніж у старших дітей і дорослих. Етіонамід може розглядатися як безпечніша альтернатива для дітей у деяких випадках, однак це слід зважувати на тлі меншої ефективності препарату порівняно з лінезолідом, його нижчої шлунково-кишкової переносимості та необхідності моніторингу функції щитоподібної залози.

Вагітні та жінки, які годують грудьми

Дані щодо дозування та безпеки для підтримки оптимального застосування препаратів другого ряду проти ТБ під час вагітності є здебільшого нечисленними. Існують поодинокі повідомлення та спостережні дані, що демонструють успішне лікування та позитивні результати вагітності у жінок, які отримували лікування (включаючи схеми з бедаквіліном) від МЛС/Риф-ТБ під час вагітності та післяпологового періоду. Однак вагітні та жінки, які годують грудьми, зазвичай виключаються з клінічних випробувань лікарських засобів і програм раннього доступу. Навіть менше відомо про вплив лікування МЛС/Риф-ТБ in utero та після народження; однак загалом

переваги (як для матері, так і для дитини) від ефективного лікування МЛС/Риф-ТБ для матері значно переважають потенційні ризики для плоду in utero або для немовляти при грудному вигодовуванні.

Етіонамід зазвичай протипоказаний під час вагітності, оскільки дослідження на тваринах виявили несприятливий вплив на плід, а адекватні контрольовані дослідження на людях відсутні. Фізіологічні ефекти вагітності, які можуть зумовити відносно низький рівень гемоглобіну (через розведення крові внаслідок збільшення об'єму плазми) та вищий ризик периферичних нейропатій, можуть посилювати побічні ефекти, спричинені лінезолідом. Втім, 9-місячна повністю пероральна схема лікування з лінезолідом замість етіонаміду може розглядатися для вагітних і жінок, які годують грудьми, якщо вони відповідають критеріям прийнятності до короткої схеми з лінезолідом, за умови ретельного моніторингу.

Необхідні переконливіші дані щодо дозування та безпеки специфічних протитуберкульозних препаратів під час вагітності та грудного вигодовування, щоб мати змогу приймати обґрунтовані рішення щодо найдоцільнішої схеми лікування МЛС/Риф-ТБ у цей період. Рішення щодо найкращої схеми лікування МЛС/Риф-ТБ у вагітних та жінок у післяпологовий період повинно враховувати ці чинники. Крім того, ця група пацієнтів потребує значної підтримки дотримання лікування та моніторингу правильності призначення препаратів, а також сумісності з іншими супутніми препаратами, щоб забезпечити успішне лікування та мінімізувати ризик передачі ТБ від матері до дитини після пологів. Медичні працівники також повинні звертати особливу увагу на забезпечення безперервності медичної допомоги між службами надання акушерської та туберкульозної допомоги, що рідко інтегруються в умовах з обмеженими ресурсами.

Поширений туберкульоз

Поширена (або прогресуюча) форма ТБ у дорослих визначається як наявність двобічного кавернозного ураження або значного паренхіматозного ураження за даними рентгенографії грудної клітки. У дітей віком до 15 років поширене (або прогресуюче) захворювання зазвичай визначається як наявність каверн або двобічного ураження за даними рентгенографії грудної клітки. Це підкреслює важливість рентгенографії як частини діагностичного обстеження пацієнтів, поряд зі звичайною взаємодією між пацієнтом і лікарем. Пацієнти з поширеним МЛС/Риф-ТБ не повинні лікуватися за 9-місячною повністю пероральною схемою з лінезолідом або етіонамідом, оскільки відсутні докази ефективності цієї схеми в цій підгрупі пацієнтів.

Пацієнти похилого віку

Захворюваність і смертність унаслідок ТБ здебільшого вища серед людей похилого віку, ніж серед молодшого населення. Пацієнти віком від 65 років з МЛС/Риф-ТБ є більш уразливими до побічних ефектів протитуберкульозних препаратів через фізіологічні зміни, пов'язані з віком (наприклад, подовження інтервалу QT або зниження швидкості клубочкової фільтрації [eGFR]), супутню патологію, а також накладання і сумарну дію лікарських токсичностей (через вищу ймовірність поліфармації у таких осіб). Повідомлялося також, що літній вік є чинником ризику анемії, спричиненої лінезолідом *(57).* Хоча 9-місячна повністю пероральна схема лікування може бути запропонована відповідним за критеріями пацієнтам будь-якого віку, літні пацієнти можуть потребувати ретельнішого моніторингу щодо побічних реакцій, а також посиленої підтримки дотримання схеми лікування та допомоги у щоденному або призначеному прийомі препаратів.

Позалегеневий ТБ

Проаналізований набір даних для підготовки настанов ВООЗ 2022 року включав пацієнтів з неускладненим позалегеневим МЛС/Риф-ТБ . Відсутні дані щодо ефективності 9-місячної повністю пероральної схеми лікування з лінезолідом або етіонамідом для пацієнтів із тяжкими формами позалегеневого ТБ (визначеними в цьому документі як остеоартикулярний ТБ або туберкульозний менінгіт). Хоча це визначення не охоплює остеоартикулярний або перикардіальний ТБ, довша схема лікування може бути доцільнішою у таких випадках через імовірно недостатнє проникнення протитуберкульозних препаратів у порожнину перикарда та відсутність даних щодо ефективності коротких схем для цієї категорії. 9-місячна повністю пероральна схема лікування не повинна застосовуватись у пацієнтів із тяжким або ускладненим позалегеневим МЛС/Риф-ТБ . У дітей позалегеневі форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні лімфатичні вузли або ізольоване середостіння без компресії дихальних шляхів), вважаються тяжкими (56) і можуть бути недостатньо ефективно проліковані за допомогою 9-місячної повністю пероральної схеми.

Пацієнти з супутніми захворюваннями (крім ВІЛ)

Пацієнти з цукровим діабетом

9-місячну повністю пероральну схему лікування можна застосовувати для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ і цукровим діабетом; однак наразі немає даних щодо її безпеки та ефективності для цієї підгрупи пацієнтів. Цукровий діабет 2 типу асоційований з підвищеним ризиком ураження печінки, тому таким пацієнтам доцільно проводити ретельний моніторинг на гепатотоксичність. У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ і діабетом може бути складно досягти належного контролю глікемії; можливо, доведеться використовувати інсулін для регуляції рівня глюкози під час лікування. Пацієнти з діабетом мають також підвищений ризик розвитку периферичних нейропатій, що можуть загострюватися при застосуванні лінезоліду та високих доз ізоніазиду. Таким пацієнтам необхідно надавати рекомендації щодо повідомлення про симптоми периферичних нейропатій на ранньому етапі, оскільки ці симптоми можуть вимагати зміни схеми лікування — або на схему з етіонамідом (з урахуванням того, що вона також містить високі дози ізоніазиду в початковій фазі), або на індивідуалізовану подовжену схему без лінезоліду.

Пацієнти з порушенням функції печінки

9-місячна повністю пероральна схема лікування може бути недоцільною для пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, оскільки вона містить кілька потенційно гепатотоксичних препаратів (наприклад, піразинамід, ізоніазид та етіонамід). Хоча таку схему можна призначити за ретельного моніторингу рівня печінкових ферментів у пацієнтів із хронічною стабільною дисфункцією печінки, перевагу слід віддавати подовженим схемам з меншою гепатотоксичністю — особливо там, де ретельний моніторинг є недоступним.

Пацієнти з нирковою недостатністю

9-місячну повністю пероральну схему лікування можна застосовувати для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ і нирковою недостатністю за умови, що дози або інтервали введення препаратів, які виводяться нирками, буде скориговано відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта. Левофлоксацин (але не моксифлоксацин), етамбутол і піразинамід вимагають корекції дози або частоти прийому для дорослих із кліренсом креатиніну менше ніж 30 мл/хв. Тривалість лікування не потребує подовження, якщо лише на 4-му місяці не було досягнуто конверсії мазка, як і у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Пацієнти з анемією

У пацієнтів з ТБ часто виявляється анемія хронічного захворювання, і ефективна протитуберкульозна терапія (навіть із лінезолідом) може призвести до поліпшення або нормалізації рівня гемоглобіну після ефективного лікування ТБ. Багато пацієнтів з ТБ мають анемію, пов'язану з дефіцитом поживних речовин (наприклад, заліза) або з низьким рівнем феритину та запасів заліза (59). Ця форма анемії часто зникає природним чином після ефективного лікування ТБ (включно з лінезолідом) із поліпшенням клінічного стану та апетиту пацієнта. Подовжене застосування (≥2 тижнів) лінезоліду асоціюється з ризиком оборотної мієлосупресії (60). Отже, схема з лінезолідом протипоказана пацієнтам із вихідним рівнем гемоглобіну нижче 8 г/дл, якщо його не вдається нормалізувати (наприклад, за допомогою переливань крові) до початку лікування МЛС/Риф-ТБ . З огляду на ризики, пов'язані з тяжкою нейтропенією і тромбоцитопенією, 9-місячна схема з лінезолідом є неприйнятною для пацієнтів із рівнем нейтрофілів нижче 750/мм³ або тромбоцитів нижче 150 000/мм³ до початку лікування. Деякі пацієнти добре реагують на початкове переливання крові, яке підвищує рівень гемоглобіну понад 8 г/дл і дозволяє їм хоча б розпочати схему з лінезолідом — лінезолід не обов'язково спричиняє мієлосупресію у пацієнтів із вихідною анемією, хоча рівень гемоглобіну нижче 10,5 г/дл вважається фактором ризику для розвитку анемії, індукованої лінезолідом (57). Нерідко після переливання крові у пацієнтів з нелікованим хронічним ТБ рівень гемоглобіну знову знижується невдовзі після лікування, однак тимчасове підвищення Hb може забезпечити достатній час для дії схеми з лінезолідом у лікуванні ТБ,

а також дозволити покращити рівень гемоглобіну в процесі контролю над захворюванням.

Переливання крові не завжди є довгостроковим рішенням, якщо рівень Hb різко знижується від початкових значень через токсичність лінезоліду. Хоча переливання крові може сприяти відновленню гемоглобіну після відміни лінезоліду, воно не завжди усуває мієлосупресію, яка виникає при подальшому застосуванні препарату. Тому, якщо токсичність лінезоліду спричиняє зниження рівня гемоглобіну нижче 8 г/дл протягом перших 2 місяців лікування, лінезолід слід скасувати, а схему — змінити відповідним чином. Потрібні додаткові дослідження щодо ролі залізовмісної терапії для лікування анемії при МЛС/Риф-ТБ ; втім, пероральні препарати заліза часто погано переносяться і не є ефективними на початку лікування — у той період, коли таблетоване навантаження є значним, а ризик розвитку побічних ефектів високий.

5.1.5 Міркування щодо впровадження

Результати ТМЧ

9-місячна повністю пероральна схема лікування не підходить для пацієнтів з перед-ШЛС-ТБ або ШЛС-ТБ; також вона є непридатною для лікування МЛС/Риф-ТБ , що має мутації inhA та katG. Отже, ТМЧ рекомендовано проводити до або на початку цієї схеми, щоб виключити стійкість щонайменше до фторхінолонів (ФХ) та визначити мутації, що спричиняють стійкість до ізоніазиду.

Існують швидкі методи ТМЧ для піразинаміду (LPA, таргетоване NGS), бедаквіліну, клофазиміну та лінезоліду (таргетоване NGS), які мають застосовуватись за наявності можливості — до початку 9-місячної схеми. Крім того, встановлено критичні концентрації для MGIT, що дозволяє національним програмам (НТП) виконувати фенотипове ТМЧ. Якщо виявлено стійкість до цих препаратів, 9-місячна схема лікування не повинна призначатися — або пацієнт має бути переведений на довшу індивідуалізовану схему. За відсутності ТМЧ для бедаквіліну, лінезоліду та клофазиміну рішення щодо лікування слід приймати, враховуючи ймовірну ефективність цих препаратів, клінічну історію пацієнта та епіднаглядові дані країни чи регіону. Це має вважатися варіантом останньої лінії та тимчасовим заходом до появи доступу до ТМЧ для цих препаратів.

Бажано, щоб молекулярне (генотипове) ТМЧ(таргетоване NGS) для клофазиміну, лінезоліду та бедаквіліну проводилося на етапі початку лікування. Однак чутливість цього методу для зазначених трьох препаратів є недостатньою, і якщо результат негативний, але є клінічна підозра на стійкість у конкретного пацієнта, слід все одно провести фенотипове ТМЧ. Детальнішу інформацію про модифікацію лікування та моніторинг ТМЧ у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ на основі результатів таргетованого NGS наведено в Модулі 3: Діагностика – швидкі методи діагностики для виявлення туберкульозу (11).

Низькокомплексна ампліфікація нуклеїнових кислот (Xpert MTB/XDR) виявляє мутації, асоційовані з стійкістю до ізоніазиду, ФХ, ін'єкційних препаратів другого ряду та етіонаміду в одному зразку та може використовуватися у децентралізованих умовах. Технології таргетованого NGS дозволяють виявляти стійкість до ізоніазиду, піразинаміду, етамбутолу, ФХ, бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну, амікацину та стрептоміцину, але можуть бути використані лише в умовах центральних лабораторій.

LPA першого та другого ряду широко застосовуються для виявлення стійкості до ізоніазиду, рифампіцину, ФХ, амікацину та піразинаміду; однак у майбутньому ці тести можуть бути замінені Xpert MTB/XDR або таргетованим NGS у деяких умовах.

У місцях без доступу до Xpert MTB-XDR можна використовувати LPA (MTBDRplus) для виявлення двох найбільш поширених мутацій, що спричиняють стійкість до ізоніазиду. Ці мутації виявляють в промоторній ділянці гена *inh*A і *kat*G і надають стійкості до ізоніазиду різного рівня. Низький рівень стійкості до ізоніазиду виникає, коли присутні лише мутації гена *inh*A, а високий рівень стійкості виникає, коли є мутації гена *kat*G. Мутації в регіоні inhA

Промоторна область inhA також асоціюється з стійкістю до етіонаміду та протіонаміду. Високі дози ізоніазиду (15–20 мг/кг) зазвичай вважаються ефективними за наявності низької стійкості до ізоніазиду під час використання комбінованої терапії, але ефективність високих доз ізоніазиду за наявності мутацій гена *kat*G залишається незрозумілою. Проте високі дози ізоніазиду завжди включаються в 9-місячну пероральну схему, якщо є одна (але не обидві) мутації. Наявність мутацій в обидвох ділянках (тобто в промоторі *inh*A та генах *kat*G) передбачає, що ні ізоніазид у високих дозах, ні тіоаміди не можуть бути ефективними, й, отже, 9-місячна пероральна схема у цих випадках не підходить. У ПАР виявлення обидвох мутацій в штамах МЛС-ТБ вважалося опосередкованим маркером ширшої хіміостійкості під час впровадження 9-місячної схеми лікування, що містить лінезолід. пацієнти, які мали обидві мутації, не вважались такими, що відповідають критеріям для 9-місячної схеми, і не були включені до рутинного набору даних, поданого на розгляд Групи з формування настанов (ГРК). Отже, ефективність 9-місячної схеми в таких випадках практично не відома. За відсутності інформації про стійкість до ізоніазиду або мутацій у конкретного пацієнта, дані про поширеність обох мутацій серед місцевих циркулюючих штамів МР/Риф-ТБ (наприклад, із DRS у відповідному епідеміологічному регіоні) можуть бути корисними для вибору найдоцільнішої схеми лікування. ТМЧ для етамбутолу зазвичай не проводиться рутинно в більшості умов. Результати ТМЧ для етамбутолу та піразинаміду не впливають на призначення 9-місячної повністю пероральної схеми.

9-місячна схема є стандартизованою, і всі 7 препаратів (зокрема етіонамід або лінезолід) слід призначати з самого початку. Піразинамід і етамбутол є недорогими та загалом добре переносяться; вони залишаються ефективними проти МЛС/Риф-ТБ у пацієнтів, які відповідають критеріям для цієї схеми лікування. Проте деякі медичні працівники та пацієнти, особливо діти та особи, які здійснюють догляд за ними, можуть стикнутися зі складнощами під час прийому цих препаратів, попри коротшу тривалість цієї схеми лікування.

Результати ТМЧ не повинні затримувати початок відповідної схеми лікування МЛС/Риф-ТБ , особливо якщо ТМЧ базується на фенотипових методах *(61, 62)*. **Розділ 2.5.1** і **Розділ 2.5.2** нижче містять приклади клінічних сценаріїв і відповідного вибору схем лікування.

Національні програми боротьби з ТБ повинні швидко розвивати потенціал для виконання ТМЧ, і всі зусилля мають бути спрямовані на забезпечення доступу до затверджених тестів. Якщо рутинний генотиповий і фенотиповий ТМЧ для клофазиміну, лінезоліду й бедаквіліну неможливо провести всім пацієнтам з МЛС/Риф-ТБ , то ТМЧ для цих препаратів має бути пріоритетним для пацієнтів із позитивним посівом мокротиння на 4-му місяці лікування або пізніше. Затримка конверсії посівів або повторне бактеріологічне позитивне мокротиння після 4 місяців лікування МР/Риф-ТБ може бути раннім індикатором неефективності лікування, і клініцисти повинні враховувати можливість набутої лікарської стійкості (63).

Розділ 2.5.1 Вибір схеми лікування після встановлення діагнозу Риф-ТБ — відсутні протипоказання до лінезоліду

Пацієнт має ознаки та симптоми туберкульозу і не отримував лікування препаратами другого ряду; немає розширеного або тяжкого ураження легень, тяжкого позалегеневого ТБ, а також не було контакту з випадками перед-ШЛС-ТБ або ШЛС-ТБ; отже, протипоказань до застосування лінезоліду немає.

➔ Діагноз лише Риф-ТБ або Риф-ТБ із чутливістю до ізоніазиду, очікуються результати ТМЧ на фторхінолони (ФХ). Пацієнт може розпочати будь-який із двох варіантів 9-місячної схеми лікування, але перевагу слід надати схемі з лінезолідом, якщо не можна зробити висновок про стійкість до етіонаміду.

- Пацієнт має можливість перейти зі схеми з лінезолідом на схему з етіонамідом, якщо бажає (і якщо не вагітна), після підтвердження чутливості до ФХ та за відсутності мутацій у промоторному регіоні inhA.

➔ Діагноз Риф-ТБ із стійкістю до ізоніазиду, зумовленою лише мутаціями у промоторному регіоні inhA, очікуються результати ТМЧ на ФХ або підтверджена чутливість до ФХ. Пацієнт може розпочати 9-місячну схему з лінезолідом (але не з етіонамідом через мутацію inhA).

➔ Діагноз Риф-ТБ із стійкістю до ізоніазиду, зумовленою лише мутаціями в гені katG, очікуються результати ТМЧ на ФХ. Пацієнт може розпочати 9-місячну схему з лінезолідом (бажано не з етіонамідом), поки очікуються результати ТМЧ.

- Пацієнт має можливість перейти зі схеми з лінезолідом на схему з етіонамідом, якщо бажає (і якщо не вагітна), після підтвердження чутливості до ФХ.

➔ Діагноз Риф-ТБ із стійкістю до ізоніазиду, зумовленою лише мутаціями в гені katG, та підтвердженою чутливістю до ФХ. Цей пацієнт може розпочати 9-місячну схему або з етіонамідом (якщо пацієнтка не вагітна), або з лінезолідом.

Розділ 2.5.2 Вибір схеми лікування при Риф-ТБ — протипоказання до лінезоліду

Пацієнт має симптоми ТБ і не отримував лікування препаратами другого ряду; відсутнє розширене або тяжке ураження легень, тяжкий позалегеневий ТБ, а також не було контакту з перед-ШЛС-ТБ або ШЛС-ТБ, але є протипоказання до лінезоліду.

- Діагноз лише Риф-ТБ або Риф-ТБ із чутливістю до ізоніазиду, очікуються результати ТМЧ на ФХ. Пацієнт може розпочати довшу схему лікування, але з етіонамідом (а не лінезолідом, оскільки протипоказаний) у перший місяць, якщо підтверджена чутливість до ФХ, не виявлено мутацій у промоторному регіоні inhA та пацієнт не вагітна.

- Діагноз Риф-ТБ із стійкістю до ізоніазиду, зумовленою лише мутаціями у промоторному регіоні inhA, очікуються результати ТМЧ на ФХ або підтверджена чутливість до ФХ. Пацієнт, ймовірно, не повинен отримувати 9-місячну схему з етіонамідом (через мутацію inhA) або з лінезолідом (протипоказаний) і має розглядатися як кандидат на подовжену схему лікування.

- Діагноз Риф-ТБ із стійкістю до ізоніазиду, зумовленою лише мутаціями в гені katG, очікуються результати ТМЧ на ФХ. Пацієнт може розпочати довшу схему лікування, бажано з етіонамідом (лінезолід протипоказаний), якщо підтверджено чутливість до ФХ та пацієнт не вагітна.

- Діагноз Риф-ТБ із стійкістю до ізоніазиду, зумовленою лише мутаціями в гені katG, та підтвердженою чутливістю до ФХ. Цей пацієнт відповідає критеріям розпочати коротшу схему лікування етіонамідом (не лінезолідом), якщо в пацієнтка не вагітна.

Оцінка поширеності та тяжкості туберкульозного захворювання

Оцінка поширеності ТБ у пацієнта є важливою для визначення відповідних варіантів схем лікування, окрім врахування чутливості M. tuberculosis до препаратів та інших згаданих чинників. Пацієнти з поширеним ураженням не є кандидатами для 9-місячної схеми лікування з лінезолідом або етіонамідом.

Пацієнти з тяжким позалегеневим МЛС/Риф-ТБ не є кандидатами для 9-місячної схеми лікування з лінезолідом або етіонамідом. Низьке проникнення препаратів першого ряду в перикард призводить до нижчих концентрацій у цій тканині порівняно з плазмою (64), і хоча остаточних даних немає, проникнення в перикард залишається проблемою для препаратів другого ряду. Результати лікування у пацієнтів, які отримували довші схеми лікування остеоартикулярного МЛС/Риф-ТБ , є обнадійливими, і є дані, що лінезолід добре проникає в кісткову тканину (65). Втім, через загальну нестачу даних щодо ефективності коротких схем лікування для таких форм позалегеневого МЛС/Риф-ТБ , залишається доцільним призначати цим пацієнтам довші схеми. У дітей і підлітків до 15 років позалегеневі форми ТБ, крім лімфаденопатії (периферичні лімфатичні вузли або ізольоване середостіння без здавлення дихальних шляхів), вважаються тяжкими (56) і можуть неадекватно лікуватися 9-місячною схемою з етіонамідом або лінезолідом.

Гематологічна оцінка

Через ризик мієлосупресії навіть при відносно короткому застосуванні лінезоліду, перед призначенням цієї схеми необхідна

оцінка рівнів гемоглобіну, нейтрофілів і тромбоцитів. Тяжка анемія при ТБ є суттєвим фактором ризику несприятливих результатів лікування (67), а пацієнти з низьким початковим рівнем гемоглобіну можуть мати підвищений ризик гематотоксичності, індукованої лінезолідом. 9-місячна схема з лінезолідом не повинна застосовуватися у пацієнтів із вихідним рівнем гемоглобіну нижче 8 г/дл, який не може бути швидко скоригований (наприклад, шляхом переливання крові) до початку лікування МЛС/Риф-ТБ . Аналогічно, через прояви захворювання, пов'язані з тяжкою нейтропенією та тромбоцитопенією, 9-місячна схема, що містить лінезолід, не підходить для пацієнтів з рівнем нейтрофілів нижче ніж $0,75\times10^9$/л або тромбоцитів нижче ніж 150×10^9/л до початку лікування.

5.2 Модифіковані 9-місячні схеми лікування МЛС/Риф-ТБ

Цей розділ стосується нових модифікованих 9-місячних схем лікування МЛС/Риф-ТБ , розроблених у рамках дослідження endTB. Рекомендації наведено у WHO consolidated guidelines on tuberculosis. *Модуль 4: Лікування і догляд (1)* зазначає:

№	Рекомендація (НОВА)
2.2	ВООЗ рекомендує застосування 9-місячних повністю пероральних схем лікування (BLMZ, BLLfxCZ і BDLLfxZ) замість нині рекомендованих довших схем лікування (>18 місяців) для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ , у яких виключено стійкість до фторхінолонів. Серед цих схем віддається перевага BLMZ порівняно з BLLfxCZ, а BLLfxCZ — порівняно з BDLLfxZ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
2.3	ВООЗ не рекомендує застосування 9-місячних схем DCLLfxZ або DCMZ порівняно з наразі рекомендованими тривалими (>18 місяців) схемами у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ , чутливим до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Примітки

1. Рекомендовані модифіковані 9-місячні повністю пероральні схеми включають бедаквілін, лінезолід і піразинамід у різних комбінаціях з левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном та деламанідом.
2. Ця рекомендація стосується:
   a. Особи з МЛС/Риф-ТБ , у яких виключено стійкість до фторхінолонів.
   b. Особи з діагностованим ТБ легень, включаючи підлітків, ЛЖВ та вагітних або жінок, які годують грудьми.
   c. Особи з поширеним ТБ і всіма формами позалегеневого ТБ, крім уражень ЦНС, остеоартикулярного ТБ або дисемінованого ТБ з мультиорганним ураженням.
   d. Особи з МЛС/Риф-ТБ , які мали попередній контакт з будь-яким із компонентів схеми протягом <1 місяця (бедаквілін, піразинамід, фторхінолони). Якщо експозиція перевищує 1 місяць, ці пацієнти можуть все ще отримувати одну з цих схем, якщо виключено стійкість до відповідних препаратів.
   e. Діти й підлітки, у яких немає бактеріологічного підтвердження ТБ або стійкості, але є високий ризик МЛС/Риф-ТБ (на основі клінічних ознак та симптомів ТБ у поєднанні з історією контакту з особою з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

Рекомендації щодо трьох нових модифікованих 9-місячних повністю пероральних схем лікування МЛС/Риф-ТБ ґрунтуються переважно на результатах дослідження endTB — неосліпленого РКД з п’ятьма експериментальними гілками порівняно з контрольною групою. Контрольна група дослідження endTB використовувала довшу схему, рекомендовану ВООЗ, оскільки набір учасників відбувався до публікації рекомендацій 2022 року, в яких схема BPaLM була визначена як переважна для лікування МЛС/Риф-ТБ . Після аналізу даних випробування Група з формування настанов (ГРК) дійшла висновку, що схеми **BLMZ**, **BLLfxCZ** і **BDLLfxZ** є кращими за довші схеми, які наразі використовуються.

Рекомендовані 4- та 5-компонентні схеми містять різні комбінації із 7 препаратів, що зазвичай застосовуються при лікуванні лікарсько-стійкого ТБ: бедаквілін (B), левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (M), лінезолід (L), клофазимін (C), деламанід (D) і піразинамід (Z). Ці схеми спеціально рекомендовані для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ , у яких виключено стійкість до фторхінолонів, і вони застосовуються до різних груп пацієнтів, як зазначено в примітках до рекомендацій (див. **розділ 5.2.1** нижче).

Усі три схеми продемонстрували високу ефективність: у 89% пацієнтів, які отримували BLMZ, спостерігались сприятливі результати на 104-му тижні лікування (95% ДІ: 82–94%), у 89% — на BLLfxCZ (95% ДІ: 81–94%) та у 85% — на BDLLfxZ (78–91%).

Серед модифікованих 9-місячних схем схема BLMZ переважає BLLfxCZ, а BLLfxCZ — BDLLfxZ. ВООЗ сформувала цей рейтинг на основі аналізу всіх наявних доказів і відповідних суджень для окремих схем, а також численних порівнянь трьох рекомендованих схем на основі шести критеріїв: баланс ефектів, необхідні ресурси, ефективність витрат, справедливість, прийнятність і здійсненність (1). Рейтинг обґрунтовано так:

- **BLMZ** має перевагу над BLLfxCZ і BDLLfxZ:
  - BLMZ визнано кращою з огляду на баланс ефектів для здоров'я порівняно з BLLfxCZ та BDLLfxZ;
  - BLMZ має найнижчу вартість і найменше навантаження таблетками, а також була еквівалентною або кращою за іншими критеріями;
  - тому BLMZ була визнана переважною схемою серед трьох.
- **BLLfxCZ** має перевагу над **BDLLfxZ**:
  - BLLfxCZ порівняно з BDLLfxZ має подібний, але дещо кращий баланс ефектів для здоров'я;
  - BLLfxCZ також має значно нижчу вартість і менше навантаження таблетками, ніж BDLLfxZ
  - вищу вартість BDLLfxZ було розцінено як негативний вплив на витрати, прийнятність та здійсненність;
  - тому BLLfxCZ було надано перевагу перед BDLLfxZ.

Хоча всі три схеми показали подібну частоту виникнення побічних реакцій 3 ступеня або вище, схема BLMZ містить лише чотири препарати, що потенційно знижує таблеткове навантаження та кількість побічних ефектів. BLLfxCZ включає п'ять препаратів, при цьому левофлоксацин має кращий профіль щодо подовження QT-інтервалу, ніж моксифлоксацин; однак включення клофазиміну, відомого підвищеним ризиком подовження QT і інших побічних реакцій, є недоліком. BDLLfxZ також містить п'ять препаратів, але хоча деламанід має кращий профіль побічних ефектів, його висока вартість знижує перевагу цієї схеми.

Дві зі схем, які вивчалися у випробуванні endTB (DCLLfxZ і DCMZ), показали гірші результати порівняно з іншими, що призвело до рекомендації не використовувати їх. Зокрема, схеми DCLLfxZ і DCMZ демонстрували вищі частоти невдач лікування та розвитку лікарської стійкості порівняно з трьома рекомендованими модифікованими 9-місячними схемами. Відсутність бедаквіліну — потужного бактерицидного препарату — може частково пояснювати знижену ефективність. До отримання додаткових доказів щодо їхньої потенційної ролі, ці схеми не повинні використовуватись.

Крім того, Група з формування настанов мала доступ до даних операційних досліджень, у яких застосовувалися різні 4- або 5-компонентні 9-місячні схеми в умовах програмного лікування. Проте ці схеми часто відрізнялися від трьох рекомендованих схем (BLMZ, BLLfxCZ і BDLLfxZ). Зокрема, багато схем із практичних досліджень виключали піразинамід і часто включали циклосерин. Через обмеженість доказів — переважно з операційних досліджень без прямого порівняння і з труднощами при узгодженні з даними клінічних випробувань — Група з формування настанов не змогла напряму зіставити 9-місячні схеми з новими модифікованими 9-місячними схемами. Водночас, дані з понад 10 операційних досліджень у країнах Східної Європи, що використовували схему, подібну до BCLLfxZ (із циклосерином замість піразинаміду), надали обґрунтовану впевненість у доцільності впровадження таких схем. Очікується,

що ці докази сприятимуть підтримці та пришвидшенню впровадження рекомендованих модифікованих 9-місячних схем, особливо в країнах, де проводяться відповідні операційні дослідження.

Роль модифікованих 9-місячних схем у межах затверджених ВООЗ методів лікування МЛС/Риф-ТБ розглянута детально в **розділі 3.3**.

5.2.1 Критерії включення

У випадках, коли 6-місячна схема лікування МЛС/Риф-ТБ ще не доступна, її впровадження поки що недоцільне, або для пацієнтів, які не відповідають критеріям включення, певним пацієнтам з МЛС/Риф-ТБ може бути запропонована 9-місячна повністю пероральна схема або модифіковані 9-місячні схеми. Модифіковані 9-місячні схеми можуть бути запропоновані таким групам:

- Особи з МЛС/Риф-ТБ , у яких виключено стійкість до фторхінолонів.
- Особи з діагностованим легеневим ТБ, зокрема діти, підлітки, ЛЖВ, вагітні та жінки, які годують грудьми.
- Особи з поширеним ТБ та всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ ЦНС, остеоартикулярного або дисемінованого ТБ з мультиорганним ураженням.
- Особи з МЛС/Риф-ТБ , які мали менше 1 місяця попереднього впливу на будь-який із компонентів схеми (крім піразинаміду). Якщо експозиція перевищує 1 місяць, ці пацієнти можуть все ще отримувати одну з цих схем, якщо виключено стійкість до відповідних препаратів.
- Діти і підлітки без бактеріологічного підтвердження ТБ або патернів стійкості, але з високою ймовірністю МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних симптомів та контактів з підтвердженим випадком МЛС/Риф-ТБ).

Дослідження endTB цілеспрямовано включало пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ , у яких зберігалася чутливість до фторхінолонів. Перед початком будь-якої схеми лікування МЛС/Риф-ТБ необхідно провести рекомендований ВООЗ швидкий молекулярний тест для виявлення стійкості до фторхінолонів. У регіонах, де тестування недоступне, рекомендовано розглядати застосування 6-місячної схеми лікування МЛС/Риф-ТБ незалежно від стійкості до фторхінолонів.

Пацієнти з поширеним ураженням легень, як правило, добре реагують на 9-місячні схеми лікування. Інші підгрупи пацієнтів (наприклад, діти, вагітні, ЛЖВ, пацієнти з іншими супутніми захворюваннями, як-от діабет або вірусні гепатити) розглядаються в **розділі 5.2.3**.

Лікарські взаємодії є поширеним фактором у багатьох схемах лікування МЛС-ТБ, особливо з участю бедаквіліну. Деталі щодо взаємодії препаратів, що використовуються в усіх схемах, затверджених ВООЗ, наведені в **Додатку 1** та **Додатку 2**. У кожному з наведених випадків взаємодії, якщо клініцист вважає, що потенційна користь перевищує ризики (з урахуванням альтернативних варіантів лікування), лікування може бути продовжене з обережністю.

Пацієнти з підтвердженою стійкістю до бедаквіліну або з ймовірною стійкістю до фторхінолонів не підлягають лікуванню за 6-місячною схемою або будь-якою з модифікованих 9-місячних схем. У таких випадках найбільш прийнятним варіантом може бути індивідуалізована подовжена схема лікування (див. **розділ 6**).

5.2.2 Склад, дозування та тривалість схем лікування

Скорочені назви схем, трилітерні скорочення лікарських засобів і повний склад модифікованих 9-місячних схем наведено в **Таблиці 2.5.2**. Усі модифіковані 9-місячні схеми мають у своєму складі бедаквілін, лінезолід і піразинамід як основні препарати, до яких додаються один або два додаткові препарати.

Таблиця 2.5.2. Склад трьох модифікованих 9-місячних схем лікування

Назва схеми	Трилітерні скорочення лікарських засобів	Повний склад лікарських засобів
BLMZ	9Bdq-Lzd-Mfx-PZA	**Бедаквілін–лінезолід**–моксифлоксацин–**піразинамід**
BLLfxCZ	9Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-PZA	**Бедаквілін–лінезолід–**левофлоксацин–клофазимін–**піразинамід**
BDLLfxZ	9Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-PZA	**Бедаквілін–**деламанід**–лінезолід**–левофлоксацин–піразинамід

Дозування та частота введення компонентних препаратів

Дозування препаратів у модифікованих 9-місячних схемах відповідає **Додатку 4** щодо дозування препаратів за масою тіла, що застосовуються в схемах лікування МЛС-ТБ у дорослих і дітей.[22] У цих схемах дозування лінезоліду та бедаквіліну є наступним:

- Бедаквілін призначається по 400 мг (чотири таблетки по 100 мг) щодня протягом перших 2 тижнів, а потім — по 200 мг (дві таблетки по 100 мг) тричі на тиждень (наприклад, у понеділок, середу та п'ятницю) для дорослих протягом усього 9-місячного періоду. Альтернативна схема введення бедаквіліну: 200 мг щодня протягом перших 8 тижнів, далі — 100 мг щодня протягом повного 9-місячного періоду.
- Лінезолід призначається в дозі 600 мг один раз на добу протягом 16 тижнів, з подальшим зниженням до 300 мг один раз на добу або 600 мг тричі на тиждень до завершення лікування у дорослих.

У випробуванні endTB учасники були рандомізовані до однієї з двох знижених схем дозування лінезоліду. Не було виявлено суттєвої різниці в ефективності чи побічних реакціях між цими двома схемами дозування, хоча невеликий розмір вибірки обмежив здатність зробити остаточні висновки. Відтак, стратегія зниження дози лінезоліду є прийнятною. Дозування лінезоліду також може бути зменшене або навіть достроково припинене, якщо токсичність проявляється раніше ніж через 16 тижнів, але бажано не раніше 9 тижнів за умови наявності добрих клінічних ознак (наприклад, конверсії культури, зникнення симптомів або відсутності радіологічного погіршення). У всіх трьох модифікованих 9-місячних схемах зменшення дози лінезоліду було стандартною практикою, що дещо відрізняється від дозування в інших схемах лікування.

Тривалість

У модифікованих 9-місячних схемах усі препарати, як правило, застосовуються протягом повного 9-місячного курсу лікування, і подовження лікування понад цей період через повільну клінічну відповідь зазвичай не рекомендується.

Якщо схема лікування тимчасово призупиняється через клінічні побічні реакції або лабораторні відхилення, лікування слід поновити, щойно стан пацієнта це дозволяє. Пропущені дози більш ніж на 7 днів, але менше ніж на місяць, слід враховувати з урахуванням стандартного ведення випадків.

Для модифікованих 9-місячних схем обґрунтованим вважається, щоб усі дози були прийняті протягом 11 місяців; це питання слід оцінювати індивідуально для кожного пацієнта. Пропущені дози на ранньому етапі лікування, навіть протягом перших 30 днів, мають більший вплив на результат, ніж ті, що пропущені пізніше. Наприклад, якщо дози пропущені рано, навіть менш ніж 30 днів, може бути необхідним повторне швидке ТМЧ для всіх лікарських засобів, щоб оцінити потенційну стійкість і визначити, чи необхідна зміна схеми.

Примітка: [22] Незначні відмінності в дозуванні використовувалися у випробуванні endTB через нижчу масу тіла учасників. Левофлоксацин застосовували в дозі 750 мг на добу (порівняно з 500 мг для групи з масою тіла >24–30 кг), а піразинамід — 800 мг для груп з масою тіла >24–30 кг і >30–35 кг, та 1000 мг для групи з масою тіла >35–40 кг. Ці відмінності незначні, і програми можуть адаптувати дозування відповідно до настанов endTB або рекомендацій у **Додатку 1** і **Додатку 4**.

Припинення лікування

Клінічне оцінювання та бактеріологічна відповідь на 4-му місяці зазвичай використовуються для оцінки того, чи відповідає пацієнт на лікування. Якщо до 4-го місяця (клінічно або при збереженні позитивної культури на 4-му місяці й пізніше) немає покращення, слід провести обстеження щодо можливого лікувального неуспіху або набутої лікарської стійкості. Якщо немає покращення на 6-му місяці або пізніше, як з клінічного боку, так і при збереженні позитивної культури, слід розглянути можливість припинення схеми та переходу на нову, зазвичай довшу (18-місячну) схему лікування. Склад нової схеми має ґрунтуватися на результатах ТМЧ.

Якщо під час лікування модифікованою 9-місячною схемою розвивається стійкість до фторхінолонів або до будь-якого іншого препарату у схемі (крім піразинаміду), таке лікування має бути визнано неуспішним. У таких випадках нову, довшу схему лікування, адаптовану до ТМЧ-профілю пацієнта, слід розпочати негайно.

У разі виникнення побічних реакцій може бути розглянуто припинення застосування піразинаміду або лінезоліду, і лікування продовжується з рештою препаратів. Проте якщо необхідно припинити застосування більш ніж одного препарату, схему слід зупинити, а лікування — змінити на альтернативне.

5.2.3 Основні підгрупи

Різні аналізи підгруп були доступні для ГРК з метою оцінки узагальненості доказів щодо модифікованих 9-місячних схем: за віком, ЛЖВ-статусом, попереднім лікуванням ТБ та статусом антитіл до вірусного гепатиту. ГРК також враховувала критерії включення до дослідження endTB. Узагальнені міркування щодо призначення модифікованої 9-місячної схеми наведено нижче.

Діти

Діти не були включені до дослідження endTB. Однак препарати, які входять до складу модифікованих 9-місячних схем, використовуються протягом багатьох років у схемах лікування МЛС/Риф-ТБ у дорослих і дітей, часто в однакових комбінаціях. Пов'язані побічні реакції добре задокументовані (див. **Додатки 1** і **2**), а графіки дозування за масою тіла наведено в **Додатку 4**. Схема **BLMZ** є рекомендованою модифікованою 9-місячною схемою завдяки низькому пігулковому навантаженню і наявності препаратів у формі, придатній для дітей. У випадках, коли препарати в дитячих формах недоступні, практичні настанови щодо коригування дозування на основі дорослих форм для дітей подано в (68), що гарантує, що відсутність педіатричних форм не обмежує доступ до лікування.

Побічні реакції в дітей, імовірно, виникають рідше, ніж у дорослих; однак пильний моніторинг є обов'язковим, незалежно від схеми. У модифікованих 9-місячних схемах лінезолід є найбільш складним препаратом для моніторингу побічних ефектів у дітей, особливо гематологічних, що вимагає регулярного лабораторного контролю. Крім того, виявлення симптомів периферичної нейропатії, а також змін зору або сприйняття кольорів може бути складнішим у молодших дітей порівняно з підлітками та дорослими. Попри ці виклики, важливо ретельно стежити за цими поширеними побічними реакціями, пов'язаними з лінезолідом. Детальніше наведено в **Додатку 2**.

Вагітність

Дані щодо оптимального ведення пацієнток з МЛС/Риф-ТБ під час вагітності обмежені. Дослідження endTB включало вагітних жінок до початку лікування за схемою. Інші дослідження також підтверджують, що лікування МЛС/Риф-ТБ можливе під час вагітності (69) однак слід бути обережним щодо багатьох лікарських засобів і схем. Оскільки рекомендована схема BLMZ містить лише чотири препарати, які вже окремо застосовувалися у вагітних, ця схема вважається найпридатнішою серед модифікованих 9-місячних схем лікування для цієї підгрупи.

У всіх вагітних жінок з МЛС/Риф-ТБ важливо забезпечити пильний моніторинг безпеки та ефективності, що також включає доступ до інфекціоніста та акушера, знайомих із лікуванням МЛС/Риф-ТБ (70).

Жінки, які годують груддю

З тих самих міркувань, що й під час вагітності, схема BLMZ є хорошим вибором для жінок, які годують груддю. Ця схема включає чотири препарати, які вже використовувалися у жінок, що годують груддю, проте потрібні додаткові дані.

У багатьох випадках грудне вигодовування є найкращою стратегією для жінки та дитини. Це також стосується жінок із МЛС/Риф-ТБ , які проходять лікування. Мало відомо про безпеку більшості препаратів другого ряду під час грудного вигодовування, хоча дози, що потрапляють до немовляти з грудним молоком, зазвичай дуже низькі. Під час грудного вигодовування мають бути вжиті відповідні заходи інфекційного контролю. Матері, які мають необхідні ресурси або яким надано підтримку, можуть забезпечити немовля сумішшю для годування, чистою водою, пальним для кип'ятіння та пристроєм для підігріву води, якщо вони вирішать не годувати груддю.

Люди, які живуть з ВІЛ

Три модифіковані 9-місячні схеми, що оцінювалися в дослідженні endTB, продемонстрували добрі результати для ЛЖВ, а аналізи підгруп не свідчать про суттєві відмінності в ефективності лікування цієї підгрупи порівняно із загальною популяцією. Однак невелика кількість ЛЖВ у всіх досліджуваних групах обмежує можливість зробити остаточні висновки щодо ефективності лікування цієї підгрупи (71).

Перехресні токсичні ефекти препаратів проти ТБ та АРТ, а також взаємодії між ними описані в **Додатках 1** і **2**, і вони застосовуються до модифікованих 9-місячних схем. Детальніше про ведення пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та ВІЛ наведено в **розділі 8.3.**

Легеневий ТБ

У дослідженні endTB брали участь пацієнти з усіма формами легеневого ТБ — від легких випадків до тяжких форм із вираженим фіброзом і кавітацією. Такий інклюзивний підхід забезпечив широку оцінку ефективності схем для різних ступенів тяжкості захворювання. У дослідженні endTB пацієнти, які отримували модифіковану 9-місячну схему, мали нижчий загальний рівень успішності лікування, якщо в них були порожнини в легенях або висока бактеріальна нагрузка у мазках; однак навіть у цій підгрупі результати були кращими, ніж у контрольній групі. Ці результати підкреслюють важливість своєчасної діагностики та початку лікування з метою мінімізації прогресування захворювання та покращення прогнозу пацієнта. Модифіковані 9-місячні схеми можуть застосовуватися при всіх формах легеневого ТБ.

Позалегеневий ТБ

У дослідженні endTB не було критеріїв виключення для позалегеневого ТБ, але було залучено лише небагато пацієнтів з позалегеневим ТБ і жодного — з тяжкими формами позалегеневого ТБ. Таким чином, ефективність модифікованих 9-місячних схем при тяжких формах позалегеневого ТБ (наприклад, ТБ ЦНС, остеоартикулярний ТБ або дисемінований ТБ) залишається невстановленою.

Пацієнти з супутніми захворюваннями (крім ВІЛ)

Пацієнти з цукровим діабетом

Модифіковані 9-місячні схеми можуть застосовуватись для людей із цукровим діабетом; однак лікування ТБ із множинною лікарською стійкістю в цієї популяції є більш складним:

- діабет є фактором ризику ураження нирок та периферичної нейропатії;
- у людей з діабетом, які приймають лінезолід, потрібен ретельний моніторинг щодо нейропатії з низьким порогом для зниження дози або відміни препарату при виявленні симптомів під час лікування;
- лікування діабету з нормалізацією рівня HbA1C має проводитись одночасно з лікуванням МЛС-ТБ.

Пацієнти з порушенням функції печінки

З огляду на гепатотоксичність піразинаміду, альтернативні схеми можуть бути більш доцільними для пацієнтів із середнім або тяжким ураженням печінки У дослідженні endTB модифіковані 9-місячні схеми не застосовувались у пацієнтів, рівень АЛТ яких перевищував верхню межу норми втричі

Для лікування гепатиту С прямі противірусні препарати (DAAs) можна безпечно застосовувати разом зі схемами лікування МЛС/Риф-ТБ (72). Досвід застосування DAA разом із модифікованими 9-місячними схемами обмежений, але ці препарати можна безпечно застосовувати в пацієнтів без тяжкої дисфункції печінки або тяжкого ураження печінки.

Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю

Піразинамід виводиться переважно через нирки, тому його метаболіти можуть накопичуватись у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, підвищуючи ризик токсичності, зокрема гіперурикемії та ін. У пацієнтів із порушенням функції нирок необхідна корекція дози для мінімізації цих ризиків при збереженні ефективності лікування (**Додаток 1**). Усі інші препарати, які входять до модифікованих 9-місячних схем, метаболізуються у печінці та не потребують корекції дози при хронічній нирковій недостатності.

Пацієнти з анемією

Для контролю анемії у пацієнтів, які отримують модифіковані 9-місячні схеми (що включають лінезолід, який спричиняє мієлосупресію), необхідно оцінити та усунути фактори, пов'язані з анемією, у тому числі спричинені лікуванням ТБ. У разі анемії пацієнтам із рівнем гемоглобіну нижче 8 г/дл не слід починати лікування, якщо анемію неможливо швидко скоригувати (тобто шляхом переливання крові), перш ніж розпочати лікування МЛС/Риф-ТБ. (**Додаток 2** містить додаткову інформацію).

Дефіцит поживних речовин, зокрема дефіцит заліза, може сприяти появі симптомів ТБ, які зникають після ефективного лікування, хоча пероральна залізовмісна терапія часто погано переноситься і не дає негайного ефекту. Мієлосупресія може бути загрозливою для життя; тому під час лікування критично важливо ретельно контролювати рівні гемоглобіну, нейтрофілів і тромбоцитів. У більшості випадків мієлосупресія є зворотною після тимчасової відміни лінезоліду. Якщо рівень гемоглобіну знижується до 8–10,5 г/дл, слід розглянути можливість зниження дози або тимчасового припинення лікування. Якщо рівень гемоглобіну знижується нижче 8 г/дл протягом перших 4 місяців лікування через токсичність лінезоліду, препарат слід тимчасово відмінити; якщо рівень гемоглобіну не відновлюється, лінезолід, можливо, доведеться остаточно припинити. Якщо лінезолід призначався менше ніж на 4 місяці, схему лікування необхідно змінити або замінити новою. Тимчасові переливання крові можуть дозволити пацієнту продовжувати або поновити лікування під час контролю над ТБ, оскільки анемія часто поліпшується в міру розв'язання основного захворювання. Однак тривалий прийом лінезоліду може погіршити анемію, а самі лише переливання можуть не забезпечити належного ефекту. Ключовим є моніторинг та своєчасне ведення для досягнення балансу між ефективністю лікування та безпекою пацієнта.

5.2.4 Практичні аспекти реалізації

Розгляд ТМЧ

У дослідженні endTB спеціально залучали пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ , чутливих до фторхінолонів. Перед початком лікування слід провести mWRD для виявлення стійкості до фторхінолонів. Якщо тестування неможливе, слід розглянути одну зі схем 6-місячного лікування (див. **розділ 4**), за умови, що пацієнт відповідає критеріям включення.

Пацієнти, які мають стійкість до бедаквіліну або лінезоліду, незалежно від чутливості до фторхінолонів, не підлягають лікуванню за схемами 6-місячної чи будь-якої з 9-місячних схем. У таких випадках найбільш прийнятним варіантом може бути індивідуалізована подовжена схема лікування (див. **розділ 6**).

Поширеність захворювання

Пацієнти з тяжкими формами ТБ добре відповідали на лікування трьома модифікованими 9-місячними схемами.

Лікарська взаємодія (DDIs)

Лікарські взаємодії є поширеним фактором у багатьох схемах лікування МЛС-ТБ, особливо з участю бедаквіліну. **Додатки 1** та **2** містять деталі щодо лікарських взаємодій для всіх схем, рекомендованих ВООЗ. У кожному з наведених випадків взаємодії, якщо клініцист вважає, що потенційна користь перевищує ризики (з урахуванням альтернативних варіантів лікування), лікування може бути продовжене з обережністю.

Роль піразинаміду в модифікованій 9-місячній схемі

Неопублікований аналіз дослідження endTB спрямований на подальшу оцінку ролі піразинаміду в межах модифікованих 9-місячних схем. Основні результати цієї оцінки наведено нижче (73).

Ефективність відповідно до чутливості до піразинаміду та стійкості

У дослідженні endTB пацієнти, які отримували модифіковані 9-місячні схеми та мали первинну стійкість до піразинаміду, мали нижчі показники успішності лікування; проте навіть у цій підгрупі результати були кращими, ніж у контрольній групі, хоча різниця не була статистично значущою. Ці дані свідчать, що чутливість до піразинаміду може давати незначну перевагу, але стійкість до нього не впливає істотно на загальну ефективність схем — модифіковані 9-місячні схеми залишаються ефективними навіть за наявності стійкості до піразинаміду.

Гепатотоксичність і припинення застосування піразинаміду

Скринінг підвищення рівня печінкових ферментів проводився щомісяця протягом усього лікування, незалежно від наявності симптомів. У пацієнтів із факторами ризику печінкової токсичності (наприклад, зловживання алкоголем або активна вірусна інфекція гепатиту) аналіз на печінкові ферменти слід проводити щонайменше раз на 2 тижні протягом перших 2 місяців лікування. Якщо не виявлено ознак або симптомів гепатотоксичності, цю схему може бути змінено на щомісячне тестування функції печінки до завершення лікування. Підвищення рівня печінкових ферментів, із супутніми симптомами або без них, часто відзначалося під час лікування. Гепатотоксичність 3 ступеня в межах дослідження визначалася як рівень АЛТ (СГОТ) або АСТ (СГОПТ), що перевищує верхню межу норми більш ніж у 5 разів, але не більше ніж у 20 разів. Транзиторна гепатотоксичність 3 ступеня або вище спостерігалася у 18,3% пацієнтів у схемі BLMZ, 15,6% у BLLfxCZ та 8,7% у BDLLfxZ (у безпечній популяції дослідження endTB); ці відмінності не були статистично значущими між схемами.

Під час дослідження припинення застосування піразинаміду рекомендувалося у разі перевищення рівня печінкових ферментів у 5 разів понад норму. Препарат було остаточно припинено в середньому у 17% пацієнтів, без суттєвих відмінностей у 73-тижневих модифікованих результатах лікування з наміром лікування

між трьома схемами. Більшість пацієнтів, які отримували модифіковану 9-місячну схему, приймали піразинамід протягом 39 тижнів, а пацієнти, яким препарат було остаточно скасовано, отримували його від 85 до 112 днів, також із мінімальними відмінностями між схемами.

Стандарт ведення (SoC) щодо піразинаміду в модифікованих 9-місячних схемах лікування

Наведено такі рекомендовані підходи до ведення пацієнтів на піразинаміді в межах модифікованих 9-місячних схем лікування:

- ПФП (печінкові функціональні проби):
  - АЛТ та АСТ слід протестувати на початковому етапі. Слід розглядати можливість більш частого тестування за наявності індивідуальних факторів ризику гепатотоксичності.
- Тестування на стійкість до піразинаміду (ТМЧ):
  - Якщо ТМЧ доступне, його слід використовувати на початковому етапі; однак схеми можуть застосовуватись і без тестування або під час очікування результатів.
  - Якщо ізолят чутливий до піразинаміду, схему слід продовжити, припинення прийому піразинаміду допускається лише у разі токсичності.
  - Якщо підтверджено стійкість до піразинаміду, препарат можна припинити. Ці рекомендації, надані Групою з розробки настанов (ГРК), визнають можливість обмеженої залишкової активності через потенційну синергію між бедаквіліном і піразинамідом *(74)*, навіть за наявності стійкості до піразинаміду. Однак така синергія, ймовірно, є помірною і має ретельно зважуватися з урахуванням профілю токсичності піразинаміду.
  - У всіх випадках, незалежно від того, чи є ізолят стійким чи чутливим до піразинаміду, слід дотримуватись стандартної практики оцінки результатів лікування щодо зміни схеми, якщо пацієнт не відповідає на лікування (див. **розділ 9.7**).
- У разі відсутності ТМЧ до піразинаміду:
  - Якщо ТМЧ до піразинаміду відсутнє, рішення щодо тимчасового припинення, остаточного скасування або переходу на схеми, які не містять піразинамід (6-місячні або довші схеми), слід приймати з урахуванням тяжкості гепатотоксичності, спричиненої піразинамідом. Принципи ведення медикаментозно індукованої гепатотоксичності викладені в **Додатку 2**.

Узагальнено, схожість результатів лікування між стійкими і чутливими до піразинаміду штамами у всіх трьох модифікованих схемах підтверджує їхню стійкість. Хоча чутливість до піразинаміду, ймовірно, надає перевагу, стійкість не є критичним фактором, що значно впливає на успіх лікування. Таким чином, незважаючи на позитивний внесок піразинаміду в лікування, він, вірогідно, не є основним рушієм успіху цих схем. Використання піразинаміду вимагає ретельного моніторингу. У пацієнтів із численними факторами ризику гепатотоксичності або тяжкими ураженнями печінки (з стійкістю до піразинаміду чи без), частіший моніторинг печінкових ферментів або використання альтернативних схем може бути більш доцільним. Регулярне тестування ПФП та виважене клінічне рішення мають критичне значення для оптимізації результатів лікування і мінімізації ризику серйозних побічних реакцій.

Вартість модифікованої 9-місячної схеми лікування

Вартість лікарських засобів для двох модифікованих 9-місячних схем, що не включають деламанід, є відносно низькою (див. **Таблиця 2.5.3**). Однак загальні операційні витрати на впровадження 9-місячної схеми лікування можуть бути вищими, ніж у 6-місячних схем, описаних у **Розділі 4**, переважно через довшу тривалість догляду. Крім того, вищі рівні гепатотоксичності, пов’язані з 9-місячними схемами, можуть призводити до підвищених витрат на моніторинг і лікування ускладнень, пов’язаних із функцією печінки. Окрім гепатотоксичності, профіль безпеки модифікованих 9-місячних схем є порівнянним із 6-місячними схемами, а витрати, ймовірно, будуть подібними до витрат на управління іншими побічними реакціями.

Таблиця 2.5.3 **Вартість і пігулкове навантаження модифікованих 9-місячних схем лікування**

Модифікована 9-місячна схема	Поточна схема вартість (дол. США)*	Пігулкове навантаження (щоденно)
BLMZ	209	7
BLLfxCZ	318	8
BDLLfxZ	1 500	11

[a] Найнижчі доступні ціни за даними Global Drug Facility, з урахуванням стану на 1 січня 2025 року; можуть змінюватися *(38)*.

Догляд та підтримка

Для досягнення оптимальних результатів лікування всі хворі на ТБ мають отримувати орієнтований на пацієнта підхід у поєднанні з комплексним пакетом догляду та підтримки. Частково відмінні результати модифікованих 9-місячних схем лікування в дослідженні endTB можна пояснити ефективною системою підтримки пацієнтів, що діяла протягом усього лікування й після нього. Ця підтримка виходила далеко за межі надання ліків, включала контроль за дотриманням режиму лікування, управління побічними реакціями та забезпечення загального добробуту пацієнтів. Щоб досягти такого ж рівня успішності лікування, аналогічні пакети підтримки слід застосовувати до всіх схем лікування ЛС-ТБ.

Комплексний підхід, орієнтований на пацієнта, який застосовувався в дослідженні endTB, був критично важливим для досягнення успішних результатів лікування. Цей підхід слід вважати обов'язковим елементом усіх схем лікування ТБ. Рекомендований комплексний пакет підтримки для використання в межах модифікованих 9-місячних схем лікування включає:

- **Навчання пацієнтів:** Пацієнтів слід навчати в рамках індивідуального консультування з використанням друкованих матеріалів, щоб вони розуміли своє лікування, потенційні побічні реакції та важливість дотримання режиму.
- **Моніторинг та управління побічними реакціями (ПР):** Регулярний моніторинг побічних реакцій є ключовим елементом впровадження модифікованих 9-місячних схем. Пацієнти мають регулярно обстежуватись на наявність побічних реакцій та лікуватися своєчасно й ефективно.
- **Підтримка лікування:** Пацієнти повинні щоденно отримувати нагляд за прийомом ліків особисто або з використанням цифрових інструментів (якщо доречно), щоб підтримувати прихильність до лікування та його точність. Підтримка лікування заохочується при застосуванні модифікованих 9-місячних схем.
- **Консультування та психосоціальна підтримка:** Пацієнти повинні отримувати індивідуалізовані консультації щодо лікування, управління побічними реакціями та змін способу життя. Психосоціальна підтримка допомагає впоратися з емоційним і соціальним тягарем, пов'язаним з ЛС-ТБ. Лідери громади й працівники первинної ланки охорони здоров'я можуть брати участь у наданні освітньої, мотиваційної підтримки та підтримки прихильності до лікування.
- **Харчова підтримка:** Враховуючи вплив недостатнього харчування на результати лікування, необхідно проводити оцінку харчового статусу та консультування, а також застосовувати харчові інтервенції, рекомендовані ВООЗ, для забезпечення належного харчування впродовж лікування, що сприятиме відновленню.
- **Фінансова допомога:** Надання пацієнтам фінансової підтримки на транспорт чи інші витрати, пов'язані з лікуванням, може зменшити бар'єри до отримання медичної допомоги. Полегшення фінансового навантаження дозволяє пацієнтам зосередитися на одужанні.

6. Лікування туберкульозу з лікарською стійкістю за подовженими схемами

Підхід до призначення довших схем (18–20 місяців) ґрунтується на групуванні лікарських засобів, рекомендованих для застосування в цих схемах, відповідно до профілю лікарської стійкості (**таблиця 2.6.1**).

За ідеальних умов лише незначна частка пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ повинна переходити на довші схеми, оскільки це показано переважно для осіб, які не можуть отримувати схеми BPaLM/BPaL або 9-місячні повністю пероральні схеми. Причинами неможливості використання коротших схем можуть бути вік пацієнтів, додаткова стійкість (зокрема до фторхінолонів та інших препаратів групи A, наприклад при ШЛС-ТБ), непереносимість основних препаратів коротких схем, тяжкий перебіг хвороби, вагітність, окремі форми позалегеневого ТБ або інші ускладнення, що вимагають індивідуалізованого підходу.

У багатьох із цих ситуацій для лікування залишаються лише менш ефективні та більш токсичні препарати, тому для досягнення вилікування без рецидивів потрібні довші схеми. Довші схеми, особливо при складних клінічних станах (наприклад, при поширеному ураженні з високим бактеріальним навантаженням і тяжким ураженням життєво важливих органів), зазвичай супроводжуються підвищеним ризиком токсичності, з огляду на довшу тривалість дії препаратів, більшу ймовірність побічних реакцій та значну ймовірність лікарських взаємодій у тяжкохворих пацієнтів.

Усі ці фактори можуть призводити до менш сприятливих схем лікування з високим таблетованим навантаженням і токсичністю, що підвищує ймовірність несприятливих наслідків лікування, таких як неефективність, переривання лікування або смерть. Усі пацієнти з ЛС-ТБ потребують пацієнт-орієнтованого підходу з підтримкою прихильності до лікування та впровадженням aDSM, однак при довших схемах ці заходи набувають ще більшого значення. Пацієнтам потрібна підтримка для подолання труднощів, пов'язаних із туберкульозом і його лікуванням, зокрема повсякденних труднощів дотримання режиму, побічних ефектів, непрямих витрат і стигматизації.

№	Рекомендація
3.1	У разі застосування довших схем лікування мультистійкого або рифампіцин-стійкого туберкульозу (МЛС/Риф-ТБ), мають бути включені всі три препарати групи A та щонайменше один препарат групи B — для забезпечення початку лікування щонайменше чотирма препаратами, ймовірно, ефективними проти ТБ. Якщо бедаквілін припинено, має бути збережено щонайменше три препарати. Якщо використовується лише один або два препарати групи A, мають бути включені обидва препарати групи B. Якщо схему неможливо скласти лише з препаратів груп A і B, для його доповнення додають препарати групи C. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

6.1 Критерії призначення

Довшу схему лікування слід призначати переважно тоді, коли схеми BPaLM/BPaL або 9-місячна повністю пероральна схема не можуть бути використані. **Розділ 4** та **Розділ 5** описують критерії придатності для цих коротших схем.

Очікується, що триваліша схема буде використовуватись у таких ситуаціях:

- тяжкий позалегеневий ТБ;
- додаткова стійкість до основних препаратів схеми BPaLM/BPaL (крім моксифлоксацину) або 9-місячної цілковито пероральної схеми;
- відсутність відповіді на коротші схеми лікування (наприклад, неефективність лікування через відсутність бактеріологічної конверсії, відсутність клінічного ефекту, поява стійкості або переривання лікування — LTFU);
- непереносність компонентів схеми BPaLM/BPaL (крім моксифлоксацину) або 9-місячної цілковито пероральної схеми; і
- жінки, які вагітні або годують груддю, що не можуть отримати переваги від 9-місячної пероральної схеми через певні клінічні стани, або діти віком до 14 років, яким не можна призначити BPaLM/BPaL або які з будь-якої причини не можуть отримувати 9-місячну схему.

Існують обмежені або відсутні дані щодо застосування схем BPaLM/BPaL у деяких групах пацієнтів; отже, довшу схему можна також розглядати як варіант для пацієнтів з: низьким ІМТ (<17 кг/м²), підвищеними печінковими ферментами (у 3 рази понад верхню межу норми), вихідною анемією (Hb <8 г/дл), тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів <150 000/мм³), або існуючою периферичною нейропатією 3–4 ступеня (23, 75, 76).

Будь-який пацієнт, який відповідає критеріям призначення триваліших схем, повинен пройти попередню оцінку для оптимізації вибору препарату, зниження ймовірності побічних реакцій і, отже, підвищення ймовірності сприятливих результатів лікування. Попередня оцінка включає:

- докладне збирання анамнезу (включаючи всі супутні захворювання, препарати та відому непереносність), фізикальне обстеження, аналіз крові, рентгенографія грудної клітки або інші візуалізаційні та бактеріологічні дослідження; і
- перелік потенційно ефективних протитуберкульозних препаратів, доступних для лікування, сформований на основі історії попередніх схем і результатів ТМЧ або секвенування останнього зразка від пацієнта (або контактної особи з підтвердженим діагнозом).

На додаток до критеріїв відповідності пацієнтів критеріям призначення та доклінічної оцінки лікар також повинен враховувати:

- розробку індивідуального підходу до лікування (пацієнт-орієнтований підхід) та ретельне подальше спостереження, включаючи підтримку харчування в разі потреби, для підвищення біодоступності препаратів, покращення нутритивного статусу та полегшення дотримання схеми лікування;
- надання консультацій щодо засобів контрацепції жінкам з дітородним потенціалом;
- наявність допоміжних препаратів (наприклад, кортикостероїди в разі дисемінованого ТБ або туберкульозного менінгіту або перикардиту, переливання крові перед лікуванням у разі тяжкої анемії та нутритивна підтримка) та інших втручань (наприклад, внутрішньовенне [в/в] лікування у разі тяжкої недостатності харчування та мальабсорбції, введення центрального катетера, що вводиться периферично, або хірургічне втручання в разі обмежених можливостей і відповідності критеріям втручання); і
- надання консультацій залежно від супутніх захворювань пацієнта (наприклад, ВІЛ або цукровий діабет) або раніше наявних станів, що потребували лікування, для оптимізації результатів лікування ТБ.

6.2 Склад і тривалість схем

Під час складання триваліших схем необхідно дотримуватися кількох основних принципів відповідно до найкращих наявних даних про склад схем згідно з рекомендаціями, наведеними нижче.

№	Рекомендація
3.2	**Канаміцин і капреоміцин** не повинні включатися до складу довших схем лікування МЛС/Риф-ТБ . *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.3	**Левофлоксацин або моксифлоксацин** слід включати до складу довших схем лікування МЛС/Риф-ТБ . *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*

№	Рекомендація
3.4	**Бедаквілін** потрібно включати до триваліших схем лікування мультистійкого туберкульозу (МЛС-ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* **Бедаквілін** також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* У дітей віком до 6 років із МЛС/Риф-ТБ можна застосовувати повністю пероральну схему лікування, що містить **бедаквілін**. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.5	**Лінезолід** слід включати до складу довших схем лікування МЛС/Риф-ТБ . *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
3.6	**Клофазимін і циклосерин або терізидон** можна включати до складу довших схем лікування МР/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.7	**Етамбутол** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ . *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.8	**Деламанід** може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* У дітей віком до 3 років з МЛС/Риф-ТБ **деламанід** можна використовувати у складі довших схем. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.9	**Піразинамід** можна включати до складу довших схем лікування МЛС/Риф-ТБ . *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.10	**Іміпенем–циластатин або меропенем** можна включати до складу довших схем лікування МЛС/Риф-ТБ . *(умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)* [23]
3.11	**Амікацин** може бути включений до схеми лікування хворих на МЛС/Риф-ТБ віком 18 років і старше, які отримують тривалі схеми, якщо продемонстровано чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.12	**Етіонамід або протіонамід** можна включати до складу довших схем лікування МЛС/Риф-ТБ лише якщо не використовуються бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід, або якщо неможливо сформувати кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація проти використання, дуже низький рівень достовірності доказів)*

[23] Іміпенем-циластатин та меропенем вводять із клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах, поєднаних з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не має використовуватися без іміпенемциластатину або меропенему.

№	Рекомендація
3.13	**Пара-аміносаліцилову кислоту** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація проти використання, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.14	**Клавуланову кислоту** не слід включати до схем лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ , які отримують тривалі схеми. *(Настійна рекомендація проти використання, низька вірогідність доказів)*[1]

6.2.1 Вибір компонентів для довших схем лікування МЛС-ТБ

Покроковий підхід визначає принципи розробки довших схем лікування МЛС-ТБ (**таблиця 2.6.1**).

Відбір препаратів проводиться в порядку пріоритетності на основі переглянутої класифікації компонентів схеми лікування; перевага надається повністю пероральній схемі лікування. Необхідно обрати **не менше ніж чотири** препарати, починаючи з групи A, а потім із групи B. Препарати групи C зазвичай включають у тривалішу схему, якщо її неможливо скласти тільки з препаратів груп A та B. Вибір препаратів із групи C зазвичай визначається порядком їх ранжування, а також індивідуальними обставинами пацієнта та умовами. Під час нещодавнього огляду даних спостережень не виявили додаткових побоювань щодо безпеки під час використання бедаквіліну довше ніж 6 місяців; проте не було чітких доказів того, що триваліше використання збільшує ефективність *(1)*. Отже, лікарі можуть розглянути питання про продовження прийому бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців з додаванням певної гнучкості до схеми лікування та кількості ефективних препаратів.

У разі триваліших схем лікування необхідний індивідуальний підхід. Тому, крім класифікації препаратів, дуже важливо оптимізувати вибір препаратів відповідно до клінічного стану пацієнта та форми хіміостійкості. Чинники, які варто враховувати, охоплюють:

- історія застосування препаратів у минулому пацієнтом або індексним пацієнтом, або відповідно до місцевої епідеміологічної стійкості в країні чи регіоні;
- результати ТМЧ — якщо такі є, дуже важливо керуватися під час обрання лікарського засобу за результатами фенотипічного або генотипічного ТМЧ; в пацієнтів з розширеною формою стійкості, коли це можливо, рекомендується проводити повногеномне секвенування; і
- вибір препаратів згідно з їхніми особливими характеристиками — на додаток до чутливості, необхідно враховувати ключові властивості препаратів та клінічні особливості пацієнта, які можуть підвищити виживаність (наприклад, ймовірність ефективності, проникнення в ЦНС, профіль взаємодії лікарських засобів, переносність та уподобання пацієнта, пероральне всмоктування та біодоступність).

Більшість протитуберкульозних препаратів використовуються один раз на добу для досягнення високої пікової концентрації в сироватці крові, що підвищує бактерицидний та стерилізаційний ефект, а також для підтримки прихильності до терапії (щоб уникнути пропуску або неповного прийому дози). Дози протитуберкульозних препаратів за ваговими категоріями наведено в **Додатку 4**. Основна інформація про лікарські засоби, що застосовуються для лікування МЛС/Риф-ТБ , детально описана в **Додатку 1**.

Багато пацієнтів можуть мати супутні захворювання або побічні реакції, які потребують окремого ведення. На певних етапах лікування може знадобитися госпіталізація, хірургія та інше допоміжне лікування. Всебічне спостереження та підтримка прихильності до терапії важливі для забезпечення сприятливого досвіду лікування. Може знадобитися доступ до паліативної допомоги та допомоги наприкінці життя з пацієнт-орієнтованим підходом для полегшення страждань від хвороби та її лікування *(77)*. Заходи боротьби з респіраторними інфекціями в закладах, де пацієнт проходить лікування, відстеження контактів та консультування є важливими супутніми заходами для надання клінічної допомоги та забезпечення громадського здоров'я.

Таблиця 2.6.2 узагальнює поширені клінічні ситуації, з якими може зіткнутися лікар, а також можливі рішення для відповідного коригування схеми лікування. Запропоновані схеми можуть змінюватися залежно від клінічних обставин конкретного пацієнта та наявності лікарських засобів. **Таблиця 2.6.2** не є вичерпною. Хоча початково рекомендується використовувати щонайменше чотири ефективні препарати, не всі схеми, сформовані за цим алгоритмом, були безпосередньо протестовані в дослідженнях або програмному застосуванні. Крім того, якщо до схеми включаються препарати групи С, загальна кількість препаратів може перевищувати чотири, що відображає невизначеність щодо ефективності деяких із них. У таких ситуаціях важливою є консультація фахівця для забезпечення максимально безпечної та ефективної схеми.

6.2.2 Препарати, що використовуються в довших схемах лікування МЛС-ТБ

Класифікацію препаратів, які застосовуються в схемах лікування МЛС/Риф-ТБ , було оновлено після перегляду рекомендацій ВООЗ щодо лікування ЛС-ТБ, заснованого на доказах, у 2018 році. Протитуберкульозні препарати, рекомендовані для лікування МЛС/Риф-ТБ , поділено на групи A, B і C (див. **Таблицю 2.6.1**) *(1)*. Ця класифікація ґрунтується на класі препарату та рівні вірогідності доказів ефективності та безпеки (тобто балансі між користю та ризиком шкоди). Проаналізовані дані стосуються переважно дорослих пацієнтів, які отримували схеми лікування в останні роки. До груп A-C належать препарати, які будуть використовуватися для складання триваліших схем лікування МЛС-ТБ. **ВООЗ вважає, що відповідно до програмних умов лише ці препарати (групи A-C) відіграють роль у триваліших схемах лікування МЛС-ТБ.** На додаток до препаратів з груп A–C обговорювалася потенційна роль клавуланової кислоти та високих доз ізоніазиду (див. «Інші лікарські засоби» в цьому розділі).

Найпомітніші відмінності між класифікацією компонентів тривалішої схеми, що використовувалася до 2018 р., та поточними рекомендаціями – підвищення пріоритету бедаквіліну, лінезоліду, клофазіміну та циклосерину/теризидону; класифікація деламаніду в групи C; та зниження пріоритету піразинаміду, амікацину, стрептоміцину, етіонаміду/протіонаміду та пара-аміносаліцилової кислоти в порівнянні з іншими варіантами лікування. Декілька препаратів, які раніше були представлені в цих групах, більше не включені, оскільки вони:

- більше не рекомендуються (наприклад, офлоксацин, капреоміцин та канаміцин);
- рідко використовуються у триваліших схемах (наприклад, високі дози ізоніазиду); або
- додатковий препарат, який не призначений для використання окремо (наприклад, клавуланова кислота використовується лише у комбінації з карбапенемами).

Ця класифікація полегшує формування схем лікування пацієнтів із ЛС-ТБ, які не відповідають критеріям для схем BPaLM/BPaL або 9-місячної пероральної схеми. **Таблиця 2.6.1** узагальнює загальні етапи включення препаратів до складу довшої схеми лікування МЛС-ТБ згідно з оновленими настановами ВООЗ. У ній також подано додаткову інформацію для деяких найпоширеніших клінічних ситуацій і підгруп пацієнтів, з якими можуть стикатися клініцисти та національні програми боротьби з ТБ.

Таблиця 2.6.1. Групування препаратів, рекомендованих для застосування в довших схемах лікування МЛС-ТБ[a]

Група та етапи включення	Препарат і скорочення	
Група A: **Включити всі три препарати**	Левофлоксацин *або*	Lfx
	моксифлоксацин	Mfx
	Бедаквілін[b,c]	Bdq
	Лінезолід[d]	Lzd
Група B: **Додати один або обидва препарати**	Клофазимін	Cfz
	Циклосерин *або* теризидон	Cs Tr d
Група C: **Додавати для завершення схеми, а також у випадках, коли препарати з груп A і B не можуть бути використані**	Етамбутол	E
	Деламанід[c,e]	DLM
	Піразинамід[f]	Z
	Іміпенем-циластатин *або* меропенем[g]	Ipm-Cln Mpm
	Амікацин *або* стрептоміцин[h]	Am S
	Етіонамід *чи* Протіонамід[i]	Eto Pto
	П-аміносаліцилова кислота[i]	PA S

ТМЧ — тестування медикаментозної чутливості; ЕКГ — електрокардіографія; ГРК —: група з розробки настанови; IPD — індивідуальні дані пацієнтів; LPA — аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами; МЛС-ТБ — ТБ із множинною лікарською стійкістю.

[a] Ця таблиця призначена для розробки індивідуальних триваліших схем МЛС-ТБ. Препарати групи C класифіковано за зменшенням порядку звичайного бажаного застосування, з урахуванням інших міркувань. Метааналіз IPD 2018 року для триваліших схем не включав пацієнтів, які отримували тіоацетазон та високі дози ізоніазиду, для значного аналізу. Неможливо було рекомендувати перхлозон, гамма-інтерферон або сутезолід через відсутність даних про остаточні результати лікування пацієнтів із відповідних досліджень *(1)*.

[b] Бедаквілін зазвичай призначають по 400 мг перорально один раз на добу протягом перших 2 тижнів, потім по 200 мг перорально тричі на тиждень протягом 22 тижнів (загальна тривалість 24 тижні). Внаслідок численних оглядів після поступової появи нових даних використання бедаквіліну не обмежується віком пацієнта. Доказів щодо безпеки та ефективності застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців та у дітей віком до 6 місяців було недостатньо для огляду у 2018 році. Отже, застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців було здійснено на підставі найкращих практик застосування не за показанням*(78)*. У 2019 році група з розробки настанови отримала нові докази щодо безпеки використання бедаквіліну більш ніж 6 місяців, але ГРК не змогла оцінити вплив подовженого застосування бедаквіліну на ефективність через обмежені доказові дані та потенційний залишковий вплив чинників в даних. Проте наявні дані підтверджують безпечне використання бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців у пацієнтів, які отримують відповідний моніторинг на вихідному рівні та під час подальшого спостереження відповідно до графіків. Застосування бедаквіліну протягом більш ніж 6 місяців усе ще залишається застосування не за показаннями та в цьому контексті, як і раніше, застосовуються передові практики застосування не за показаннями.

[c] У 2018 році доказів для огляду одночасного використання бедаквіліну та деламаніду було недостатньо. У 2019 році в розпорядження групи з розробки настанови були надані нові дані як про безпеку, так і про ефективність одночасного використання бедаквіліну та деламаніду. Що стосується безпеки, то ГРК дійшла до висновку про те, що ці дані не дають підстав для додаткової стурбованості з приводу безпеки через одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду. У період з 2020 до 2022 року до цього питання було отримано більше доказових даних *(79)*. Обидва препарати можна застосовувати одночасно в пацієнтів, для яких обмежені інші наявні варіанти лікування, та за наявності достатнього моніторингу (включаючи вихідну та подальшу ЕКГ та контроль електролітів). Дані щодо ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду були розглянуті ГРК у 2019 р., але через обмеженість доказів і можливе залишкове спотворення даних ГРК не змогла винести рекомендацію про ефективність *(1)*.

[d] Було показано, що застосування лінезоліду протягом не менш ніж 6 місяців підвищує ефективність, хоча токсичні ефекти можуть обмежувати його використання. Аналіз показав, що використання лінезоліду протягом усього курсу лікування оптимізує його ефект (приблизно 70% пацієнтів, які отримували лінезолід, для яких наявні дані, отримували його більше ніж 6 місяців, а 30% протягом 18 місяців або протягом усього періоду). З піданалізу ІДП не можна було зробити висновок про те, що пацієнти не мали предикторів раннього припинення прийому лінезоліду.

[e] Доказів щодо безпеки та ефективності деламаніду більше ніж 6 місяців та в дітей віком до 6 місяців було недостатньо для огляду. Застосування деламаніду, що перевищує ці межі, повинно дотримуватися найкращих практик застосування не за показаннями *(78)*. Унаслідок численних оглядів після того, як нові дані поступово стали доступними протягом багатьох років, використання деламаніду не обмежується віком пацієнта.

[f] Піразинамід вважається ефективним засобом лише в тому разі, якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість.

[g] Перед кожною дозою іміпенему-циластатину або меропенему потрібно перорально прийняти клавуланову кислоту за 30-60 хвилин; клавуланова кислота для перорального застосування доступна тільки в препаратах у поєднанні з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не має використовуватися без іміпенемциластатину або меропенему.

[h] Амікацин та стрептоміцин потрібно розглядати тільки в тому разі, якщо результати ТМЧ підтвердять чутливість та можна забезпечити високоякісний аудіологічний контроль втрати слуху. Застосування стрептоміцину потрібно розглядати тільки в тому разі, якщо не можна використовувати амікацин (він недоступний або документально підтверджено стійкість) та якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість (стійкість до стрептоміцину не виявляється за результатами молекулярних LPA другого ряду та потрібне фенотипічне ТМЧ). Канаміцин та капреоміцин більше не рекомендуються для використання в схемах лікування МЛС-ТБ.

[i] Ці препарати показали ефективність тільки в схемах без бедаквіліну, лінезоліду, клофазіміну або деламаніду й тому пропонуються лише тоді, коли інші варіанти складання схеми неможливі.

Група A

До групи А належать фторхінолони (левофлоксацин і моксифлоксацин), а також бедаквілін і лінезолід. Ці препарати продемонстрували високу ефективність у покращенні результатів лікування та зниженні смертності, згідно з даними, проаналізованими під час оновлення рекомендацій ВООЗ 2018 року *(1)*. Тому наполегливо рекомендується включати ці препарати до всіх довших схем лікування МЛС-ТБ та використовувати їх у всіх пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ , які відповідають критеріям для довшої схеми, якщо немає токсичності або підтвердженої стійкості.

Левофлоксацин і моксифлоксацин

Левофлоксацин і моксифлоксацин — це фторхінолони останнього покоління.Їх застосування в метааналізі, який ліг в основу оновлених настанов ВООЗ (2018), асоціювалося зі значним зниженням ризику невдачі лікування, рецидиву та смерті *(1, 8, 80, 81)*. У пацієнтів із підтвердженою чутливістю до ФХ, які отримують довшу схему лікування, обидва препарати вважаються однаково ефективними, і будь-який із них може бути застосований у схемах лікування МЛС/Риф-ТБ . Ципрофлоксацин і офлоксацин виявилися менш ефективними для лікування МЛС-ТБ і більше не рекомендуються.

Для левофлоксацину й моксифлоксацину доступні надійні методи молекулярного ТМЧ швидкої дії (включаючи Xpert MTB/XDR та другий ряд LPA). Однак не всі точкові мутації зумовлюють однаковий профіль стійкості. Деякі мутації мають стійко високі мінімальні інгібуючі концентрації (MIC) (наприклад, *gyr*A D94N або D94Y), тоді як інші демонструють широкий фенотиповий спектр, що може перетинати критичну концентрацію (CC) та клінічну межу ефективності (CB). Тому, після виявлення стійкості до ФХ молекулярними методами та початку лікування, доцільно застосувати фенотиповий метод як референсний, щоб розрізнити мутації високого рівня стійкості (>CB) та низького рівня (>CC і <CB).Це, можливо, дозволить використовувати високі дози фторхінолонів. У разі виявлення таких мутацій слід переглянути склад довшої схеми на основі фенотипового ТМЧ при клінічному пороговому значенні (CB) *(82)*.

Якщо ТМЧ для моксифлоксацину підтверджує стійкість високого рівня, або якщо анамнез пацієнта свідчить про неефективність моксифлоксацину (наприклад, застосовувався в неефективній схемі понад 15–30 днів), моксифлоксацин слід виключити. Наразі триває робота над оптимізацією використання моксифлоксацину з урахуванням секвенування, значень CC у фенотиповому ТМЧ та клінічної кореляції *(82–84)*.

Бедаквілін

У метааналізі ІДП, використаному як доказові дані для формування настанови ВООЗ, застосування бедаквіліну призводило до значно меншої кількості епізодів невдачі лікування, рецидивів та смерті (1). Наростає досвід його застосування в дітей, підлітків і людей похилого віку, хворих на позалегеневий ТБ та ЛЖВ *(85, 86)*. Зараз немає вікових обмежень для використання бедаквіліну, зокрема в триваліших схемах *(56)*.

Аналіз даних обсерваційних досліджень виявив покращення виживаності пацієнтів, які отримували схеми, що містять бедаквілін *(56)*, і сприятливий профіль безпеки бедаквіліну, коли препарат використовується разом з іншими протитуберкульозними препаратами, включаючи препарати з ефектом подовження інтервалу QT (наприклад, моксифлоксацин, клофазимін) *(87-92).* Нещодавній огляд даних, проведений для формування зведеної настанови ВООЗ *(1)*, не виявив додаткових побоювань щодо безпеки використання бедаквіліну протягом понад 6 місяців, одночасно з деламанідом або під час вагітності *(89).* Наявні дані свідчать, що одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду не збільшує ризик клінічно значущого подовження інтервалу QT *(93).*

З'являються певні непереконливі доказові дані; наприклад, деякі опубліковані дані про швидку появу стійкості до бедаквіліну в умовах, де він використовується, можуть свідчити про можливість того, що бедаквілін є препаратом з низьким генетичним бар'єром (тобто спричиняє швидку появу стійкості) внаслідок частих природних мутацій. Також потрібно враховувати тривалий період напіввиведення препарату (5,5 місяця), що може призвести до того, що препарат діятиме як монотерапія у пацієнтів, з якими втрачено зв’язок для подальшого спостереження. Для запобігання розвитку стійкості до бедаквіліну, слід проводити тестування на чутливість до фторхінолонів, а рівень стійкості необхідно контролювати, коли це можливо. Бедаквілін виявляє перехресну стійкість з клофазіміном у випадках мутації гена *Rv0678* (яка призводить до апрегуляції ефлюксних помпи) та мутацій гена *pepQ*. стійкість може виникати спонтанно, навіть без попереднього застосування бедаквіліну або клофазіміну (4,1% у деяких дослідженнях) *(94, 95).* Мутації гена *atp*-E можуть надавати високий рівень стійкості до бедаквіліну.

Лінезолід

Лінезолід проявляє протитуберкульозну активність in vitro та в експериментальних моделях, а також продемонстрував ефективність у пацієнтів з ЛС-ТБ, що було доведено метааналізом, використаним у настановах ВООЗ, та низкою досліджень за участі хворих з ШЛС-ТБ *(1, 96–100)*.

Лінезолід пов'язаний зі значними токсичними ефектами, що потребує ретельного моніторингу ознак пригнічення функції спинного мозку та нейропатій. Метааналіз ІДП 2018 р., використаний для формування настанови ВООЗ, включав інформацію про більш ніж 300 пацієнтів, які отримували лінезолід протягом не менше ніж 1 місяць, переважно по 600 мг на добу. Близько 30% пацієнтів отримували лінезолід протягом 1–6 місяців, а понад 30% — більше ніж 18 місяців. Ці пацієнти мали найнижчий рівень невдач лікування, ЛВТУ та смертності. Цей аналіз також показав, що оптимальна тривалість використання становить близько 20 місяців, що відповідає звичайній загальної тривалості тривалішої схеми лікування МЛС-ТБ; проте в аналізі не враховувалася систематична помилка, пов'язана з виживаністю (тобто в тих, хто пройшов повний курс лікування, більше шансів на успішний результат, враховуючи, що смерть та втрата зв’язку з пацієнтами для подальшого спостереження відбуваються раніше *(1, 101).*

Відповідно до зведеної настанови ВООЗ *(1)* лінезолід потрібно використовувати доти, доки він переноситься. Можуть бути досягнуті кращі результати, якщо лінезолід використовують протягом всієї тривалості лікування. Однак найбільший додатковий ефект (включаючи захист інших препаратів другого ряду від набутої хіміостійкості) він, ймовірно, має в перші місяці лікування, коли бацилярне навантаження найвище *(102).* У разі розвитку токсичних ефектів дозу лінезоліду потрібно зменшити або замінити іншим антибактеріальним препаратом *(15).*

Лінезолід не піддається дії цитохрому p450 і не метаболізується; однак він є інгібітором моноамінооксидази (ІМАО), що призводить до підвищення рівня серотоніну та тираміну. Серотонінергічний синдром, який може бути серйозним і небезпечним для життя, може розвинутись, якщо лінезолід призначається одночасно з іншими препаратами ІМАО, які часто використовуються в клінічній практиці у хворих на ТБ (наприклад, антидепресанти, опіоїдні знеболювальні засоби, такі як трамадол, препарати від застуди або протикашльові засоби, такі як декстрометорфан) *(103).*

Група B

До групи B належать клофазимін і циклосерин або терізидон, які показали ефективність у покращенні результатів лікування, однак мали обмежений вплив на зниження смертності згідно з даними аналізу 2018 року, що увійшов

до настанов ВООЗ *(1)*. Один або обидва лікарські засоби можуть бути додані для того, щоб триваліша схема лікування починалася щонайменше з чотирьох ефективних препаратів.

Клофазимін

Клофазимін є антіпровітним препаратом, що проявляє in vitro активність проти M. tuberculosis та використовується як протитуберкульозний препарат другого ряду протягом багатьох років. Метааналіз, проведений для настанов ВООЗ, зміцнив доказові дані про ефективність і безпеку клофазиміну *(1)*. При застосуванні з препаратами, які подовжують інтервал QT (наприклад, бедаквілін, фторхінолони або деламанід), клофазимін може потенціювати подовження QT, тому необхідно проводити ЕКГ-моніторинг у таких випадках. Інші препарати, які подовжують QT, слід уникати, якщо це можливо.

Поширені побічні реакції включають: коричнево-оранжеве або пурпурно-червоне забарвлення шкіри, кон'юнктиви, рогівки та біологічних рідин; сухість шкіри; свербіж; висип; іхтіоз; ксероз; фотосенсибілізацію; шлунково-кишкову непереносимість. Пацієнти повинні бути добре проінформовані з самого початку про зворотні зміни кольору шкіри, які відбуваються у більшості пацієнтів. Оранжево-коричневі зміни кольору шкіри зворотні протягом декількох місяців (інколи більше) після припинення прийому препарату й не вважаються небезпечними. Ці зміни шкіри можуть мати дуже важливе значення для пацієнтів, і для цього необхідне запевнення лікаря. Клофазимін можна застосовувати під час вагітності або годування груддю через обмежені дані та пігментацію немовлят, якщо препарат застосовується під час грудного вигодовування. Клофазимін частково метаболізується в печінці, тому пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю потрібно приймати препарат з обережністю або коригувати дозу.

Циклосерин

Циклосерин є бактеріостатичним препаратом, який інгібує синтез клітинної стінки, й він не має перехресної стійкості до інших протитуберкульозних препаратів. Замість циклосерину можна використовувати теризидон (що складається з двох молекул циклосерину), а циклосерин та теризидон вважаються взаємозамінними. Через труднощі в інтерпретації ТМЧ (немає надійного генотипового або фенотипового ТМЧ для циклосерину або теризідону), циклосерин або теризідон слід розглядати тільки при дотриманні інших критеріїв ймовірності ефективності; наприклад, будь-які надійні дані про рівень популяційної медикаментозної стійкості і попередньому застосуванні циклосерину або теризідону, побудованих на достовірному клінічному анамнезі (**Розділ 3.1**). Пацієнти повинні бути поінформовані про потенційні побічні ефекти циклосерину. Основною побічною дією препарату є токсичний вплив на центральну нервову систему, що включає: неможливість зосередитися, депресію, зміни поведінки (наприклад, агресію, насильство, суїцидальні думки), виражений психоз, судоми та млявість.

Циклосерин може посилювати вже наявні неврологічні або психіатричні стани. Ситуації стигматизації, крайньої бідності та соціальної вразливості нерідкі серед хворих на МЛС/Риф-ТБ ., і вони також впливають на психічне здоров'я. Депресія та тривожність є дуже поширеними й можуть призводити до гіршого прогнозу або припинення лікування (LTFU), особливо в умовах відсутності пацієнт-орієнтованої моделі допомоги. У таких ситуаціях контроль токсичності циклосерину має ключове значення для досягнення сприятливих клінічних результатів та запобігання серйозним побічним ефектам.

Група C

До групи C належать як протитуберкульозні, так і перепрофільовані препарати, які мають нижчий пріоритет, ніж препарати груп A та B, або тому, що вони менш ефективні (етамбутол, деламанід, піразинамід, етіонамід/протіонамід та пара-аміносаліцилова кислота), або тому, що вони токсичніші та складніші для парентерального введення (іміпенем-циластатин, меропенем, амікацин та стрептоміцин). Ці лікарські засоби зазвичай включаються в тривалішу схему лікування, якщо вона не може бути складені тільки з препаратів групи A і B.

Етамбутол

Етамбутол — це протитуберкульозний препарат, що використовується при лікуванні туберкульозу з чутливістю до протитуберкульозних препаратів (Ч-ТБ), і може бути доданий до довших схем лікування МЛС-ТБ. Безпека етамбутолу є достатньою за рекомендованих доз. Однак,

через складність інтерпретації результатів ТМЧ для етамбутолу, він повинен розглядатися лише за наявності інших критеріїв ймовірної ефективності (наприклад, популяційні дані щодо низької поширеності стійкості до препарату серед циркулюючих штамів МЛС/Риф-ТБ , а також відсутність попереднього застосування етамбутолу згідно з достовірним клінічним анамнезом).

Деламанід

На підставі наявних даних про ефективність та безпеку деламанід рекомендується для використання як препарат групи С *(1)*. Деламанід має потужну бактерицидну активність *in vitro* та потенційну стерилізаційну активність; вважається, що похідні нітроімідазооксазолу генерують активні форми азоту, зокрема оксид азоту, які відповідальні за отруєння клітин низькометаболічних станах. Вікових обмежень для застосування деламаніду немає, і зараз існують лікарські форми, що диспергуються, яким віддають перевагу над подрібненням та диспергуванням таблеток для дорослих *(56, 104)*. Деламанід міцно зв'язується з білками плазми крові, що призводить до низького проникнення в ЦНС; однак дослідження на людях і тваринах з ТБ ЦНС показують, що деламанід потенційно може відігравати корисну роль, коли інші варіанти недоступні *(105)*.

Нещодавній огляд даних для формування настанови ВООЗ *(1)* показав, що немає додаткових побоювань щодо безпеки в разя одночасного застосування деламаніду з бедаквіліном. Ефекти комбінації на QT в порівнянні з монотерапією бедаквіліном або деламанідом оцінювалися в РКВ за участю 75 пацієнтів (>3000 ЕКГ) *(90)*. Дослідження, проведені в період з 2020 по 2022 роки, не виявили підвищеної токсичності при застосуванні деламаніду понад 6 місяців; вони також підтвердили безпеку одночасного застосування деламаніду з бедаквіліном та зростання рівня виживання серед пацієнтів із обмеженими терапевтичними можливостями *(79, 93)*.

Дані про тварин не показують ознак тератогенної дії. Хоча серія випадків вагітних жінок, які отримують деламанід, невелика, у всіх дітей були відмінні результати пологів, що дозволяє припустити, що вагітним жінкам, які потребують лікування, не потрібно відмовляти в призначенні деламаніду. Його можна розглядати для лікування ЛС-ТБ у вагітних жінок з обмеженими терапевтичними можливостями *(106)*.

Піразинамід

Піразинамід традиційно додається до схем лікування МЛС-ТБ, за винятком випадків, коли існують обґрунтовані клінічні протипоказання до його застосування (наприклад, гепатотоксичність), інші серйозні побічні реакції або стійкість до препарату. Однак надійні методи ТМЧ для піразинаміду залишаються обмежено доступними, тому препарат часто використовувався без тестування на чутливість або всупереч задокументованій стійкості. У довших схемах піразинамід рекомендується включати лише тоді, коли результати ТМЧ підтверджують чутливість до нього (у такому разі він зараховується як один із ефективних препаратів). У всіх інших випадках, якщо піразинамід все ж включено до схеми, він не вважається одним із чотирьох ефективних препаратів *(107, 108)*. Існує синергізм між піразинамідом та іншими препаратами, такими як бедаквілін, завдяки складним механізмам дії, націленим на сплячі бактерії.

Іміпенем-циластатин та меропенем

Іміпенем-циластатин (не використовується в пацієнтів віком до 15 років) та меропенем є єдиними карбапенемами, роль яких встановлена в схемах лікування МЛС-ТБ. Їх вводять внутрішньовенно — головний недолік, який обмежує їх ширше використання поза лікарнями, особливо в умовах обмежених ресурсів *(109–113)*. Щоденні в/в ін'єкції зазвичай не можливі, якщо немає хірургічно підібраного порту (порт-катетер) або периферично вставленого центрального катетера, з'єднаного з великою веною. Було показано, що меропенем з клавуланатом у складі схем (що зазвичай також містять лінезолід) у пацієнтів з МЛС-ТБ та ШЛС-ТБ покращує конверсію посіву та виживаність *(114-116)*. Клавуланова кислота (у вигляді коамоксиклаву) не є протитуберкульозним препаратом, а є допоміжним засобом, який перорально вводять щоразу, коли вводять дозу карбапенема, приблизно за 30 хвилин до в/в інфузії. Якщо її включають у схему лікування, клавуланова кислота не вважається одним з протитуберкульозних препаратів і не повинна використовуватися без карбапенемів.

Амікацин та стрептоміцин

Амікацин і стрептоміцин — єдині два аміноглікозидні антибіотики, які можна використовувати, коли варіанти складу схеми лікування обмежені. Згідно з доказами, розглянутими у 2018 році, амікацин та стрептоміцин були пов'язані з нижчими показниками невдачі лікування, рецидиву та смертності, якщо застосовувалися у пацієнтів зі штамами M. tuberculosis, чутливими до амікацину або стрептоміцину. Однак ці препарати мають загальні недоліки та серйозні токсичні ефекти (наприклад, ототоксичність та нефротоксичність) інших ін'єкційних препаратів, які більше не рекомендуються (наприклад, канаміцин та капреоміцин). З огляду на високу поширеність стійкості до стрептоміцину серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ у багатьох регіонах, а також його широке застосування у старих схемах першого ряду в минулому, стрептоміцин навряд чи має вагоме місце в сучасних схемах лікування МЛС-ТБ.

Етіонамід та протіонамід

Згідно з настановами ВООЗ, етіонамід і протіонамід вважаються взаємозамінними препаратами. У консолідованих рекомендаціях ВООЗ надано умовну рекомендацію проти їх застосування у довших схемах лікування МЛС-ТБ, і їх слід розглядати лише у випадках, коли неможливо використати декілька більш ефективних препаратів (таких як бедаквілін, лінезолід та клофазимін). Етіонамід і протіонамід є структурно подібними препаратами, які використовувалися в схемах лікування МЛС-ТБ протягом багатьох років, однак їхня ефективність та переносимість є обмеженими. У вагітних жінок ці препарати, як правило, не рекомендуються через погану переносимість, зниження рівня тиреотропного гормону (TSH) (що є критично важливим для розвитку плода), а також занепокоєння, викликане результатами репродуктивних досліджень на тваринах.

парааміносаліцилова кислота (PAS)

p-Аміносаліцилова кислота (PAS) може розглядатися як останній резервний засіб для лікування МЛС/Риф-ТБ . Препарат зазвичай погано переноситься і має лише помірну бактеріостатичну активність. У консолідованих настановах ВООЗ PAS рекомендується виключно для використання у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у складі довших схем, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, або за відсутності кращих варіантів для формування ефективної схеми лікування. Не виявлено перехресної стійкості PAS до інших протитуберкульозних препаратів *(1)*. Застосування PAS обмежується через погану шлунково-кишкову переносимість.

Інші лікарські засоби

Деякі препарати, які раніше розглядалися як можливі компоненти довших схем лікування МЛС-ТБ, не входять до груп A–C.

Високодозований ізоніазид

Високодозований ізоніазид не включено до груп A–C, оскільки його застосування у довших схемах лікування дорослих є рідкісним. Цей препарат вважається відносно безпечним, що було підтверджено досвідом його застосування у дозі 10 мг/кг: лише 0,5 % з 1006 пацієнтів у багатонаціональному спостережному дослідженні короткої схеми лікування МЛС-ТБ повідомили про нейротоксичність 3–4 ступеня *(117)*. Інші джерела також свідчать, що високодозований ізоніазид може бути корисним у довших схемах лікування МЛС-ТБ. По-перше, у систематичному огляді та метааналізі індивідуальних даних пацієнтів (IPD), ініційованому ВООЗ у 2015 році для оцінки результатів лікування дітей із МЛС-ТБ (включено 975 дітей із 18 країн), використання високодозованого ізоніазиду було асоційоване з вищим рівнем успішності лікування (скориговане відношення шансів [aOR] 5,9; 95% ДІ: 1,7–20,5; P=0,007) *(118, 119)*. По-друге, у рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні серед дорослих з МЛС-ТБ, учасники, які отримували високодозований ізоніазид (16–18 мг/кг) (у поєднанні з канаміцином, левофлоксацином, протіонамідом, циклосерином і PAS), мали значно вищий рівень конверсії культури на 6-му місяці лікування, ніж ті, хто отримував плацебо або стандартну дозу ізоніазиду (5 мг/кг) — 73,8 % проти 48,8 % або 45,0 % відповідно, а медіана часу до конверсії культури була істотно меншою у групі високих доз — 3,4 проти 6,6 або 6,4

Місяця *(120)*. По-третє, нещодавнє дослідження бактерицидної активності на ранніх стадіях лікування пацієнтів із МЛС-ТБ — за наявності мутацій *inh*A без *kat*G — показало, що дози ізоніазиду 10–15 мг/кг щоденно мали бактерицидну активність, подібну до стандартної дози (5 мг/кг) у пацієнтів з Ч-ТБ *(121)*. Штами з мутаціями *kat*G або комбінацією *kat*G + *inh*A, ймовірно, не реагуватимуть навіть на високі дози ізоніазиду через високі мінімальні інгібуючі концентрації (MIC). За відсутності інформації про молекулярний профіль мутацій ізоніазидної стійкості у конкретного пацієнта, знання про поширеність мутацій серед місцевих штамів Риф-ТБ (наприклад, дані DRS) може бути корисним для визначення оптимальної схеми лікування.

6.2.3 Тривалість схеми

Загальна тривалість тривалої схеми лікування становить від 18 до 20 місяців.

Три доказові рекомендації визначають тривалість триваліших схем лікування МЛС-ТБ:

№	Рекомендація
3.15	У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ , які отримують довші схеми лікування, **загальна тривалість лікування 18-20 місяців**; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.16	У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ , які отримують довші схеми лікування, **рекомендована тривалість лікування — 15–17 місяців після конверсії культури**; тривалість може змінюватися залежно від клінічної відповіді на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.17	У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ , які отримують довші схеми лікування з амікацином або стрептоміцином, **рекомендована тривалість інтенсивної фази — 6–7 місяців**; тривалість може змінюватися відповідно до відповіді пацієнта на лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Цілковито пероральні триваліші схеми лікування МЛС-ТБ не мають інтенсивної фази. Тривалість застосування окремих препаратів визначається клінічними показаннями, переносимістю (наприклад, лінезолід застосовується доти, доки не з'являться серйозні побічні ефекти) та індивідуальною відповіддю на лікування (наприклад, негативізація культури) — аж до завершення очікуваної загальної тривалості лікування або часу після конверсії культури.

Хоча очікується, що загальна тривалість лікування у більшості пацієнтів становить близько 18–20 місяців, вона може бути змінена залежно від клінічної ситуації пацієнта та відповіді на лікування.

Доказові дані, оцінені з використанням ІДП[24], показали, що існує незначно підвищений ризик невдачі лікування або рецидиву, якщо тривалість лікування МЛС-ТБ становить 20-22 місяці (в порівнянні з 17,5-20,0 місяця), а 18-20 місяців були визначено як оптимальну тривалість лікування для максимального успіху лікування (1). На практиці для реалізації цілей НТП можна вибрати фіксовану тривалість (наприклад, 18 місяців).

[24] Дані для цього аналізу стосувалися пацієнтів, які не отримували два або більше препаратів із групи А. Проте невелика частка пацієнтів у дослідженні отримувала повністю пероральні схеми, і в цих пацієнтів було зафіксовано ту саму оптимальну тривалість лікування при застосуванні аналогічних параметрів.

6.3 Основні підгрупи

6.3.1 Люди, які живуть з ВІЛ

Наразі немає специфічних змін у застосуванні довших схем лікування у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ). Однак у цієї категорії пацієнтів можуть бути кумулятивні фактори ризику для клінічних ускладнень, токсичності та лікарських взаємодій (див. **Додатки 1** і **2**).

6.3.2 Діти

Рекомендації ВООЗ щодо довших схем лікування МЛС/Риф-ТБ застосовуються як до дітей, так і до дорослих. Зараз немає вікових обмежень для використання бедаквіліну, тому діти різного віку повинні отримувати його в триваліших схемах, якщо немає особливих протипоказань. Більшість препаратів, що використовуються у довших схемах, уже тривалий час входять до схем лікування МЛС/Риф-ТБ як для дорослих, так і для дітей — у подібних комбінаціях. Протитуберкульозні препарати другого ряду також доступні у зручних для дітей лікарських формах. Дозування для дітей наведено у **Додатку 4**, включаючи стандартні та диспергровані форми препаратів. Тривалість лікування з використанням триваліших схем у дітей залежить від локалізації та тяжкості захворювання, а також від ступеня стійкості. Діти з неускладненими формами захворювання зазвичай можуть проходити курс лікування тривалістю менше 18 місяців. У дітей із розширеними формами захворювання тривалість лікування може бути довшою, залежно від клінічної динаміки та локалізації ТБ.

6.3.3 Вагітні жінки та жінки, які годують грудьми

Дані щодо дозування та безпеки для підтримки оптимального застосування препаратів другого ряду проти ТБ під час вагітності є здебільшого нечисленними. Існують поодинокі повідомлення та спостережні дані, що демонструють успішне лікування та позитивні результати вагітності у жінок, які отримували лікування (включаючи схеми з бедаквіліном) від МЛС/Риф-ТБ під час вагітності та післяпологового періоду. Однак вагітні та жінки, які годують грудьми, зазвичай виключаються з клінічних випробувань лікарських засобів і програм раннього доступу. Ще менше відомо про вплив лікування МЛС/Риф-ТБ на плід in utero та на дитину після народження. Проте в цілому переваги (як для матері, так і для дитини) від проведення ефективного лікування МЛС/Риф-ТБ у матері значно переважають потенційні ризики для плода або немовляти, яке отримує грудне вигодовування.

Етіонамід зазвичай протипоказаний під час вагітності, оскільки дослідження на тваринах виявили несприятливий вплив на плід, а адекватні контрольовані дослідження на людях відсутні. Побічні ефекти лінезоліду можуть посилюватися внаслідок фізіологічних змін під час вагітності, які спричиняють відносно низький рівень гемоглобіну (через розведення об'єму крові) та вищий ризик периферичних нейропатій на початку лікування, порівняно з невагітними пацієнтками. Попри це, лінезолід може розглядатися для застосування у вагітних і жінок, які годують грудьми. Необхідні переконливіші дані щодо дозування та безпеки специфічних протитуберкульозних препаратів під час вагітності та грудного вигодовування, щоб мати змогу приймати обґрунтовані рішення щодо найдоцільнішої схеми лікування МЛС/Риф-ТБ у цей період. Амікацин та стрептоміцин вважаються тератогенними та їх потрібно уникати під час вагітності. Їх потрібно розглядати тільки в тому разі, якщо немає іншого варіанта та існує загроза життю вагітного та плоду.

Вагітні та жінки, які годують грудьми, потребують посиленої підтримки прихильності до лікування та ретельного моніторингу правильного прийому препаратів від МЛС/Риф-ТБ , а також інших супутніх ліків, щоб забезпечити успішні результати лікування і мінімізувати ризик передавання ТБ від матері до дитини після пологів. Медичні працівники повинні приділяти особливу увагу безперервності надання допомоги між антенатальними службами та протитуберкульозними програмами, оскільки такі служби рідко інтегруються у країнах з високим тягарем ТБ (106).

Детальні рекомендації щодо застосування протитуберкульозних препаратів під час вагітності наведено у **Додатку 1**.

6.3.4 Пацієнти з цукровим діабетом

Наразі не передбачено специфічних змін у схемах лікування для пацієнтів із цукровим діабетом; однак у таких пацієнтів можуть накопичуватися фактори ризику клінічних ускладнень, токсичності та лікарських взаємодій (DDIs). Належний контроль глікемії вважається важливим під час лікування ТБ, тому що такий контроль оптимізує шанси на лікування та обмежує ускладнення. Одночасне застосування метформіну у високих дозах та лінезоліду може збільшити ризик розвитку лактоацидозу. Також тривале застосування лінезоліду, високих доз ізоніазиду та циклосерину у хворих на цукровий діабет може призвести до підвищення ризику розвитку периферичних невритів. Початковий стан зорового нерва, ретинопатія або макулопатія можуть погіршитися після застосування лінезоліду; отже, рекомендується оцінка зору до та під час лікування. Щодо потенційного вихідного ушкодження нирок, амікацин та стрептоміцин потрібно застосовувати з обережністю. Пацієнти з ЛС-ТБ та цукровим діабетом потребують ретельного спостереження та підтримки, включно з швидким виявленням лікарських взаємодій та побічних ефектів.

6.3.5 Пацієнти з позалегеневим ТБ

Рекомендації ВООЗ щодо триваліших схем лікування МЛС-ТБ також застосовуються до пацієнтів із позалегковими захворюваннями. Може знадобитися коригування лікування залежно від локалізації місця захворювання. Лікування менінгіту, спричиненого МЛС/Риф-ТБ , повинне базуватися на результатах ТМЧ збудника та здатності протитуберкульозних препаратів проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Препарати групи А – фторхінолони (наприклад, левофлоксацин, моксифлоксацин) і лінезолід – мають добру проникність у ЦНС, як і етіонамід (або протіонамід), циклосерин (або теризидон) та іміпенем–циластатин *(122–124)*. Судоми можуть бути частішими в дітей з менінгітом, які отримують лікування іміпенемом, а меропенем переважно у випадках туберкульозного менінгіту та в дітей *(125–127)*. Високодозований ізоніазид і піразинамід також досягають терапевтичних концентрацій у спинномозковій рідині і можуть бути корисними, якщо чутливість збудника підтверджено. Ні пара-аміносаліцилова кислота, ні етамбутол належно не проникають в ЦНС, і їх не можна вважати ефективними засобами під час МЛС-ТБ менінгіту. Амікацин і стрептоміцин проникають у ЦНС лише за наявності менінгеального запалення. Даних про проникнення клофазіміну, бедаквіліну або деламаніду в ЦНС небагато.

6.4 Міркування щодо впровадження та лікування особливих груп пацієнтів

6.4.1 Поширений ТБ із лікарською стійкістю (ЛС-ТБ)

Поширена (або прогресуюча) форма ТБ у дорослих визначається як наявність двобічного кавернозного ураження або значного паренхіматозного ураження за даними рентгенографії грудної клітки. У дітей віком до 15 років поширений ТБ зазвичай визначається наявністю каверн або двобічного ураження за рентгенографією. Це підкреслює важливість рентгенографії як частини діагностичного обстеження разом із бактеріологічними дослідженнями. Пацієнти з поширеним ТБ зазвичай мають високе бактеріальне навантаження, особливо при руйнуванні паренхіми легень (наприклад, спадення частки, фіброзні тяжі, ателектаз), де концентрація препаратів може бути знижена через зменшену перфузію тканин. Таким пацієнтам можуть краще підходити довші схеми лікування, щоб зменшити ризик рецидиву після коротших схем. Поширене ураження легень пов'язане з вищим ризиком несприятливих наслідків, як-от невдача лікування, клінічні ускладнення (бактеріальні, грибкові або мікобактеріальні суперінфекції, бронхоектатична хвороба, дихальна недостатність). Інвалідизація після лікування є частим явищем. Потрібен ретельний контроль під час і після лікування ТБ.

6.4.2 Тяжкий позалегеневий ТБ

Довші схеми лікування можуть бути більш доцільними у випадках тяжкого позалегеневого ТБ, з огляду на високий ризик несприятливих наслідків, зокрема рецидивів. Усі подібні випадки об'єднує гематогенне поширення Mtb. Тяжкий позалегеневий ТБ супроводжується ураженням багатьох органів, що потенційно

призводить до поліорганної недостатності. Це частіше спостерігається у пацієнтів із явним або відносним імунодефіцитом (ЛЖВ, діти, вагітні, люди похилого віку, онкологічні хворі, реципієнти органів, пацієнти на імуносупресивній терапії, особи з неконтрольованим цукровим діабетом). Необхідно усунути можливі причини імуносупресії та лікувати всі потенційні ускладнення. Кортикостероїди слід розглядати індивідуально, але вони рекомендуються при ТБ менінгіті та перикардиті для зниження ризику ускладнень і інвалідизації.

6.4.3 ЛС-ТБ у різних групах пацієнті

ТБ менінгіт та туберкульоми головного мозку

Коли ТБ уражає ЦНС, це спричиняє низку додаткових ускладнень. Наприклад, концентрації деяких препаратів у ЦНС можуть бути знижені через слабке проникнення через гематоенцефалічний бар'єр Отже, підбір препаратів повинен ґрунтуватися як на чутливості збудника, так і на специфічному проникненні препарату у ЦНС. Слід використовувати препарати з високим рівнем проникнення в ЦНС.

Інформацію щодо здатності кожного препарату проникати у ЦНС наведено в **Додатку 1**. Якщо варіанти лікування обмежені, дозування препаратів можна збільшити для досягнення адекватної концентрації у ЦНС, але під пильним моніторингом токсичності. Також може бути розглянутий внутрішньовенний шлях введення препаратів з метою оптимізації концентрації в крові при уникненні проблем з мальабсорбцією. Пацієнти з ТБ у ЦНС можуть мати знижену свідомість і потребувати госпіталізації, нутритивної підтримки (наприклад, через назогастральний зонд або застосування диспергованих форм чи внутрішньовенних препаратів), а в тяжких випадках — інтенсивної терапії У всіх випадках ТБ менінгіту слід розглядати застосування кортикостероїдів для запобігання інвалідизації та покращення виживаності. Зазвичай ураження ЦНС при ТБ є наслідком гематогенного поширення; тому важливо також обстежити інші органи на наявність ТБ, зокрема легені (бронхогенний або міліарний ТБ), печінку, селезінку та кістковий мозок.

ЛС-ТБ у літніх пацієнтів

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ віком від 65 років зазвичай є фізично слабшими та більш вразливими до побічних ефектів протитуберкульозних препаратів через вікові фізіологічні зміни (наприклад, подовження інтервалу QT, наявна ниркова, офтальмологічна або слухова патологія). Також у них частіше наявні супутні захворювання (наприклад, цукровий діабет або гіпертензія), що вимагає прийому додаткових лікарських засобів (тобто ймовірність поліфармації є вищою), що, своєю чергою, підвищує ризик кумулятивної токсичності ліків і лікарських взаємодій Крім того, ТБ може виникати як наслідок зниження імунітету у зв'язку з віком (імуносенесценція), через що в літніх пацієнтів можуть спостерігатися ускладнені форми позалегеневого ТБ.

ЛС-ТБ у пацієнтів із нирковою недостатністю

Пацієнти з нирковою недостатністю можуть бути літніми, хворіти на цукровий діабет або мати інші супутні захворювання та приймати численні препарати, тому кожен випадок потребує ретельної індивідуальної оцінки. Такі пацієнти можуть мати анемію на тлі основного захворювання, яка може погіршитися внаслідок застосування лінезоліду або іншого мієлотоксичного препарату. Для багатьох протитуберкульозних препаратів може знадобитися корекція дозування та режиму введення відповідно до рівня функції нирок. Детальна інформація щодо використання кожного конкретного препарату при нирковій недостатності наведена в **Додатку 1**.

ЛС-ТБ у пацієнтів з анемією

У пацієнтів із ТБ часто спостерігається анемія, і лікування ефективною схемою може призвести до її покращення або зникнення після успішного лікування основного захворювання. У випадку дисемінованого ТБ сам Mtb може пригнічувати функцію кісткового мозку. Недоїдання також часто асоціюється з анемією, яка зазвичай проявляється як знижений рівень гемоглобіну, дефіцит заліза і низький рівень запасів заліза в організмі.

Рекомендовано призначення заліза та полівітамінів, проте вони можуть взаємодіяти з абсорбцією важливих препаратів, таких як фторхінолони (вживання має бути розділено принаймні на 2 години). У випадку тяжкої анемії можна розглянути можливість проведення гемотрансфузії. Деякі з лікарських засобів, які часто використовуються при ТБ (наприклад, лінезолід, зидовудин та котримоксазол), також можуть спричинити пригнічення кісткового мозку і мають застосовуватися з обережністю.

ЛС-ТБ у пацієнтів із недостатнім харчуванням

Недоїдання часто спостерігається як у дітей, так і у дорослих із ТБ. Недоїдання може бути як причиною, так і наслідком ТБ. Низький ІМТ (<18 кг/м², особливо <14 кг/м²) вважається фактором ризику несприятливих наслідків лікування. У пацієнтів із недостатнім харчуванням порушується функція імунної системи, що може призвести до розвитку складніших форм позалегеневого ТБ з ураженням життєво важливих органів. У таких пацієнтів можуть одночасно спостерігатися численні ускладнення та супутні інфекції, що ускладнює клінічне ведення; відповідно, вони потребують більшої кількості медикаментів із потенційними лікарськими взаємодіями. Пацієнти з недостатнім харчуванням часто погано переносять щоденний прийом ліків (через шлунково-кишкові розлади), з частими проявами нудоти, блювання та діареї. Крім того, у таких пацієнтів зазвичай спостерігається мальабсорбція; отже, навіть за належного прийому препаратів, концентрація протитуберкульозних засобів у крові може бути субоптимальною. Такі пацієнти потребують ретельного моніторингу та нутритивної підтримки протягом усього періоду лікування ТБ; у деяких випадках може бути доцільним короткочасне введення протитуберкульозних препаратів внутрішньовенно до покращення клінічного або нутритивного стану. Необхідне пильне спостереження за побічними ефектами та всебічна клінічна оцінка для виявлення супутніх інфекцій або супутніх захворювань. Нутритивні добавки можуть сприяти одужанню таких пацієнтів шляхом зміцнення імунної системи та поліпшення показників маси тіла.

ЛС-ТБ у пацієнтів з гепатитом B або C

Існують обмежені дані щодо застосування подовжених схем лікування у людей із вірусним гепатитом або під час лікування гепатиту С. У таких пацієнтів доцільно ретельно здійснювати моніторинг на предмет потенційних лікарських взаємодій та гепатотоксичності.

ЛС-ТБ у пацієнтів з депресією

Психоемоційне виснаження і депресія є поширеними серед пацієнтів із ЛС-ТБ через симптоматичний і загрозливий для життя перебіг захворювання, побічні реакції, стигматизацію та соціальну ізоляцію, втрату працездатності й катастрофічні витрати для сім'ї. Деякі протитуберкульозні препарати, зокрема циклосерин (а також у меншій мірі ізоніазид і етіонамід), можуть спричиняти депресію та суїцидальні думки. Ці обставини слід серйозно враховувати, особливо при застосуванні подовжених схем лікування, оскільки депресія та супутні соціальні й емоційні фактори часто пов'язані з труднощами дотримання схеми лікування. Лінезолід потенційно може взаємодіяти з усіма групами антидепресантів, підвищуючи ризик розвитку серотонінового синдрому (докладніша інформація про взаємодії — у **Додатку 1**). Необхідно зважати на баланс між ризиком, пов'язаним із ТБ, та ризиком, зумовленим депресією.

ЛС-ТБ у пацієнтів, які зловживають алкоголем або іншими речовинами

Пацієнти з ЛС-ТБ, які зловживають алкоголем або іншими психоактивними речовинами, часто перебувають у стані депресії та соціальної вразливості, що особливо поширено в умовах великих міст. Окрім негативного емоційного впливу самого захворювання, протитуберкульозні препарати також можуть посилювати негативний стан пацієнта. Циклосерин асоціюється з коливаннями настрою, а також потенційно — з посиленим апетитом і переїданням; метадон і психіатричні препарати можуть взаємодіяти з лінезолідом. Комплексний підхід, орієнтований на потреби пацієнта, та моделі зменшення шкоди, що включають психосоціальну підтримку, особливо необхідні для таких пацієнтів і продемонстрували покращення результатів лікування.

6.5 Моніторинг лікування

Особи, яким призначена триваліша схема лікування, повинні перебувати під наглядом для оцінки ефективності та безпеки схеми, беручи до уваги форми стійкості та складні клінічні стани в разі застосування менш активних та токсичніших лікарських засобів. Рамкова структура ВООЗ щодо aDSM має застосовуватися до пацієнтів, які отримують будь-яку схему лікування МЛС-ТБ, щоб забезпечити належні заходи реагування та прийнятний рівень моніторингу побічних реакцій, а також оперативне реагування на них — паралельно з моніторингом результатів лікування, включаючи ранній моніторинг можливого неуспіху лікування.

№	Рекомендація
5.1	У пацієнтів із мультистійким або рифампіцин-стійким туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ), які отримують тривалу схему лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на живильне середовище на додачу до мікроскопії мазка мокротиння, з метою моніторингу ефективності лікування. *(Сильна рекомендація, середній рівень упевненості в оцінках точності тесту)*

Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць.

Таблиця 2.6.2. Узагальнений алгоритм складання тривалої схеми лікування МЛС-ТБ в поширених ситуаціях із виявленим патерном стійкості або протипоказаннями до застосування

Препарати, до яких виявлена стійкість або існують протипоказання до застосування		Розглянути питання про додавання лікарських препаратів, які, імовірно або точно довели свою ефективність			Приклади схем лікування
		Група A	Група B	Група C[b]	
1	Дві препарати з групи A	Залишковий препарат лікарським препаратом	Обидва препарати	Принаймні 1 препарат	18 Bdq (6 міс або довше) – Cfz – Cs – Dlm (6 міс або довше) – (Z або E) 18 Lzd – Cfz – Cs – Dlm (6 міс або довше) – (Z або E) 18 Lfx – Cfz – Cs – Dlm (6 міс або довше) – (Z або E) Якщо підозрюється стійкість до E або Z — замінити препаратами з групи C
2	Один препарат із групи B	Усі 3 препарати	Залишковий препарат	Може не знадобитися	18 Bdq (6 міс або довше) – (Lfx або Mfx) – Lzd – (Cfz або Cs)
3	Обидва Препарати з групи B	Усі 3 Препарати	Жодного	1 або 2 Препарати	18 Bdq (6 міс або довше) – (Lfx або Mfx) – Lzd – Dlm (6 міс або довше) – (Z або E) Якщо підозрюється стійкість до E або Z — замінити препаратами з групи C

Препарати, до яких виявлена стійкість або існують протипоказання до застосування		Розглянути питання про додавання лікарських препаратів, які, імовірно або точно довели свою ефективність			Приклади схем лікування
		Група A	Група B	Група C[b]	
4	Один препарат із групи A та обидва препарати з групи B	Залишкові 2 Препарати	Щонайменше	Щонайменше 3 Препарати	18 Bdq (6 міс або довше) – (Lfx або Mfx) – Dlm (6 міс або довше) – Z – E ———— 18 (Lfx або Mfx) – Lzd – (6 міс або довше) – Z – E ———— 18 Bdq (6 міс або довше) – Lzd – Dlm (6 міс або довше) – Z – E (6 міс або довше) – Z – E Якщо підозрюється стійкість до E або Z — замінити препаратами з групи C
5	Усі препарати з групи A	Жодного	Обидва препарати	3 або більше препаратів препаратів	18–20 Cfz – Cs – Dlm – Z – E або інші комбінації препаратів групи C, залежно від наявної або підозрюваної стійкості

CB: клінічний поріг; m: місяців; МЛС-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ); МЛС/Риф-ТБ : туберкульоз із множинною або стійкістю до рифампіцину (МЛС/Риф-ТБ); MIC: мінімальна інгібуюча концентрація; ТВ: туберкульоз; WHO: Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ).

Препарати: Bdq: бедаквілін; Cfz: клофазимін; Cs: циклосерин; Dlm: деламанід; E: етамбутол; Lfx: левофлоксацин; Lzd: лінезолід; Mfx: моксифлоксацин; Z: піразинамід

[a] Ці ситуації не є вичерпними. На вибір можуть впливати інші чинники, такі як ризик поганого результату для пацієнта або взаємодія лікарських засобів, уподобання лікаря і пацієнта та доступність лікарських препаратів. Можна додати більше лікарських засобів, ніж рекомендований мінімум, якщо існує обмежена впевненість в ефективності компонентів схеми або якщо пацієнт зазнав впливу в умовах, де часто трапляється стійкість до протитуберкульозних препаратів другого ряду і подовжені схеми лікування МЛС-ТБ демонструють слабкі результати, попри належне програмне ведення МЛС/Риф-ТБ . У випадку підтвердженої стійкості до фторхінолонів при МЛС-ТБ фторхінолони не використовуються, і якщо потрібні препарати групи C, то рекомендоване групування ВООЗ застосовується з урахуванням співвідношення користі та ризику й індивідуальних обставин.

[b] Вибір та кількість препаратів групи C для включення залежить від впевненості в ефективності препаратів цієї групи та інших компонентів схеми, таким чином:

- якщо включені 4 препарати групи A і Б і є впевненість у всіх них, то препарати групи C не потрібні;
- якщо включено 3 препарати групи A і Б і є впевненість у всіх них, то додається хоча б один препарат групи C; і
- якщо включені 2 препарати групи A і є впевненість у всіх них, то додаються не менше ніж три препарати групи C.

[c] Моксифлоксацин, фторхінолон пізнішого покоління, може залишатися ефективним у високих дозах, якщо мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) для фторхінолонів є нижчою за клінічний поріг (CB). Якщо MIC підвищена, фторхінолони не використовуються, і виникає потреба у включенні додаткових препаратів групи C.

7. Схема лікування туберкульозу, чутливого до рифампіцину та стійкого до ізоніазиду

У цьому розділі розглядається схема лікування Hr ТБ, що розрахована на 6 місяців та включає пероральні препарати.

ВООЗ випустила свої перші доказові настанови щодо лікування Hr ТБ із використанням підходу GRADE у 2018 році *(1)*. Настанови ґрунтуються на наступних двох рекомендаціях:

№	Рекомендація
4.1	У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом (Hr ТБ) рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином протягом 6 місяців. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
4.2	У пацієнтів із підтвердженим туберкульозом, чутливим до рифампіцину, але стійким до ізоніазиду, не рекомендується додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні препарати до схеми лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Рекомендації були умовними *(4)* та мали дуже низький рівень доказовості.

Базову схему лікування можна резюмувати як таку:

Схема лікування Hr ТБ: 6(H)RZE-Lfx

Усі препарати, зазначені у цій схемі лікування, приймаються щодня протягом 6 місяців. Якщо використовуються комбіновані форми фіксованих доз (FDC), ізоніазид входить до складу, але його застосування не є обов'язковим у схемі лікування. Якщо левофлоксацин не може бути використаний через наявність стійкості до фторхінолонів (ФХ), непереносимість або інші протипоказання до застосування ФХ, тоді може бути призначено схему 6(H)RZE щоденно протягом 6 місяців.

7.1 Критерії призначення

Схему лікування Hr-ТБ рекомендовано призначати після підтвердження стійкості до ізоніазиду та виключення стійкості до рифампіцину. стійкість до рифампіцину необхідно виключити за допомогою швидких молекулярних тестів (наприклад, Xpert MTB/RIF), щоб уникнути ненавмисного лікування МЛС/Риф-ТБ неадекватною схемою. У ідеалі слід також провести швидке тестування на лікарську чутливість до фторхінолонів і піразинаміду.

Не рекомендується призначати схему лікування Hr-ТБ, якщо стійкість до ізоніазиду не підтверджена або не є високо ймовірною (наприклад, підтверджений випадок ТБ у тісного контакту особи з документованим випадком Hr-ТБ). Це дозволить уникнути необґрунтованого використання левофлоксацину та тривалого застосування піразинаміду у пацієнтів, яких можна вилікувати схемою 2HRZE/4HR. Після початку схеми Hr-ТБ, якщо результати початкового тесту на чутливість до протитуберкульозних препаратів покажуть

чутливість до ізоніазиду, схему слід змінити, щоб пацієнт пройшов повний курс лікування препаратами першого ряду.

Рекомендації застосовуються як до дорослих, так і до дітей, включаючи людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ). Тому важливим є проведення тестування на ВІЛ і призначення антиретровірусної терапії (АРТ) для ЛЖВ: початок АРТ рекомендований протягом 8 тижнів після початку лікування ТБ (незалежно від рівня CD4), або протягом перших 2 тижнів у разі тяжкої імуносупресії (наприклад, CD4 <50 клітин/мм³). Схема Hr-ТБ, ймовірно, буде ефективною у пацієнтів з позалегеневим Hr-ТБ, однак рекомендовано консультуватися з відповідними фахівцями.

Лікування Hr-ТБ очікується в таких ситуаціях:

- Hr-ТБ підтверджено, і стійкість до рифампіцину виключено до початку лікування ТБ — у такому разі схема 6(H)RZE-Lfx призначається негайно. Якщо діагноз є обґрунтованим (наприклад, близький контакт із джерелом підтвердженого Hr-ТБ), але результати ТМЧ ще не готові — схема може бути введена. Якщо згодом результати покажуть чутливість до ізоніазиду, левофлоксацин припиняють, і пацієнт продовжує лікування за схемою 2HRZE/4HR.
- Hr-ТБ виявляється після початку лікування за схемою 2HRZE/4HR (у т.ч. пацієнти з нерозпізнаною стійкістю до ізоніазиду на початку або у яких вона розвинулась під час лікування) — у такому випадку слід провести (або повторити) швидке молекулярне тестування на стійкість до рифампіцину. Після виключення стійкості до рифампіцину призначається повний 6-місячний курс (H)RZE-Lfx. Тривалість зумовлена потребою призначати левофлоксацин протягом 6 місяців, що зазвичай означає прийом супутніх препаратів першого ряду довше 6 місяців. Виявлення стійкості під час лікування створює труднощі для клініциста, оскільки результати можуть уже не відображати чутливість поточної бактеріальної популяції — неадекватна схема (іноді фактично монотерапія) могла сприяти виникненню додаткової стійкості в цей час. Неочікуване виявлення стійкості до одного препарату повинно спонукати клініциста повторити тестування чутливості до інших препаратів у схемі. Приклад у **полі 2.7.1** ілюструє типову ситуацію, яка може виникнути.

7.2 Склад і тривалість схеми лікування

Тривалість лікування Hr-ТБ визначається необхідністю завершити 6 місяців схеми, що містить фторхінолон (ФХ). Це означає, що коли Hr-ТБ діагностується *після* початку лікування туберкульозу з чутливістю до протитуберкульозних препаратів (Ч-ТБ), супутні препарати (HRZE) будуть призначені більш ніж на 6 місяців.

У пацієнтів із кавернозною формою захворювання та з постійно позитивними результатами мазка або культури мокротиння можна розглядати можливість подовження (H)RZE-Lfx понад 6 місяців у кожному випадку окремо. Подовження лікування підвищує ризик токсичності, особливо від піразинаміду та етамбутолу, які зазвичай застосовуються лише протягом перших 2 місяців стандартної схеми лікування ТБ. Дані, розглянуті у настановах ВООЗ щодо Hr-ТБ, не дозволяють рекомендувати обмеження тривалості застосування піразинаміду менше ніж 4 місяці у випадку одночасного призначення ФХ.

Левофлоксацин є пріоритетним фторхінолоном (ФХ) для схем Hr-ТБ. Експозиція моксифлоксацину значно знижується при одночасному застосуванні з рифампіцином *(129)*. Цей ефект не спостерігається у випадку левофлоксацину; також левофлоксацин, ймовірно, меншою мірою спричиняє подовження інтервалу QT, ніж моксифлоксацин *(55, 130, 131)*.

Левофлоксацин включається до схем Hr-ТБ, за винятком наступних ситуацій: коли неможливо протестувати стійкість до рифампіцину; при підтвердженій стійкості або відомій непереносимості до ФХ; у разі вже наявного подовження інтервалу QT; під час вагітності. Якщо ФХ не може бути застосований, пацієнта з Hr-ТБ все одно можна лікувати за режимом 6(H)RZE; у таких випадках стрептоміцин не є обов’язковим.

З міркувань зручності для пацієнта та спрощення застосування можна використовувати фіксовану комбінацію препаратів (ФКП) HRZE (оскільки наразі відсутня ФКП RZE). Дозування інших протитуберкульозних препаратів у схемі Hr-ТБ відповідає стандартній схемі лікування Ч-ТБ — 2HRZE/4HR. Додавання ізоніазиду до схеми не продемонструвало суттєвої користі чи шкоди; однак ізоніазид може підвищувати гепатотоксичність піразинаміду *(132, 133)*. Ізоніазид у високих дозах (10–15 мг/кг на добу) може залишатися ефективним у складі комбінованих схем за наявності ізольованих мутацій inhA, пов'язаних із низьким мінімальним інгібуючим концентратом (МІК), навіть у «швидких ацетиляторів» (тобто осіб із швидким метаболізмом ізоніазиду) *(134)*. При наявності як мутацій *inh*A, так і *kat*G, додавання ізоніазиду (навіть у високій дозі) навряд чи матиме додаткову користь у схемі лікування.

Рамка 2.7.1. Оцінка типової ситуації — затримка з результатом ТМЧ у пацієнта, який отримує першу лінію лікування

Перед початком схеми 2HRZE/4HR у пацієнта з підтвердженим за допомогою Xpert MTB/RIF туберкульозом, чутливим до рифампіцину, було відібрано зразок мокротиння та надіслано до регіональної лабораторії для проведення фенотипового ТМЧ. Через 3 місяці результати надходять лікарю — виявлено стійкість до ізоніазиду. Тим часом пацієнт дотримувався схеми лікування, набрав вагу і протягом 2 місяців не мав симптомів.

Про що має подумати лікар і що зробити?

- Враховуючи, що результати ТМЧ тримісячної давності, початковий профіль стійкості може більше не відображати поточну ситуацію, оскільки бактерії могли набути додаткової стійкості.
- Починаючи з третього місяця лікування, пацієнт мав би отримувати фазу продовження з ізоніазидом і рифампіцином (зазвичай у складі FDC); однак фактично пацієнт отримує лише монотерапію рифампіцином. Могла розвинутись стійкість до рифампіцину, тому її необхідно перевірити, навіть якщо клінічний перебіг вказує на ефективність лікування. Потрібно повторити Xpert MTB/RIF.
- Якщо буде виявлено стійкість до рифампіцину — пацієнта слід перевести на лікування МЛС-ТБ (див. розділи 5, 6 та 7).
- Якщо стійкість до рифампіцину не буде виявлена — слід перевести пацієнта на схему (H) RZE-Lfx на 6 місяців. Ідеально — провести ТМЧдо ФХ.

Пацієнти з Hr-ТБ можуть мати підвищений ризик розвитку додаткової стійкості та МЛС-ТБ, яка може проявитись під час цього самого епізоду лікування або в наступному рецидиві. Вплив додаткової стійкості до етамбутолу та піразинаміду на лікування Hr-ТБ залишається незрозумілим.

7.3 Міркування щодо впровадження

Схеми, рекомендовані для лікування Hr-ТБ, не поділяються на інтенсивну та підтримувальну фази — це спрощує надання та моніторинг лікування. Лікування має призначатися щодня, а інтермітуюче застосування препаратів слід уникати. Слід розглянути відповідні заходи для підтримки прихильності до лікування, соціальну підтримку та використання цифрових технологій для забезпечення сприятливих результатів лікування *(17)*.

Вартість препаратів для складання повної схеми 6(H)RZE з левофлоксацином дещо вища, ніж у схеми 2HRZE/4HR, що використовується при Ч-ТБ (135) Водночас схема 6(H)RZE є доступним та практичним варіантом навіть у країнах з низьким рівнем доходу. Використання ФКП (фіксованих комбінацій препаратів) спрощує лікування та знижує витрати, а застосування диспергованих форм HRZ, етамбутолу та левофлоксацину є переважним у

дітей. Як і у випадку з іншими формами ТБ, витрати, пов'язані з належною організацією лікування (наприклад, ТМЧ, підтримка прихильності до лікування та клінічний моніторинг), значно перевищують вартість самих препаратів.

Для виявлення Hr-ТБ схвалено нову діагностичну платформу — картридж Xpert MTB/XDR, здатний визначати стійкість до ізоніазиду менш ніж за 90 хвилин, що відповідає за швидкістю та зручністю тесту Xpert MTB/RIF для стійкості до рифампіцину. LPA першого ряду також дозволяє виявити стійкість до ізоніазиду, а необхідна для цього інфраструктура зазвичай є на рівні обласних або центральних закладів. Типовий час обробки зразків для LPA становить близько 2–3 днів через пакетну обробку. ТМЧ на основі рідинної культури (MGIT) також може виявляти Hr-ТБ на рівні референс-лабораторії, але це означає затримку принаймні на 10 днів. Дослідження на твердому середовищі також можливе, але на отримання результатів знадобиться кілька місяців, тому цей метод має обмежене застосування для первинної діагностики та моніторингу відповіді на лікування.

Згідно з наявними епідеміологічними даними, понад три чверті світового тягаря Hr-ТБ припадає на раніше неліковані ("нові") випадки ТБ. Попереднє лікування ТБ не є надійним предиктором Hr-ТБ — зв'язок між попереднім лікуванням і Hr-ТБ є слабшим, ніж у випадку з МЛС-ТБ. Тому резервування ТМЧ на ізоніазид лише для таких пацієнтів навряд чи виявить багато випадків Hr-ТБ. Існує низка застережень щодо емпіричного лікування Hr-ТБ у пацієнтів, які раніше лікувалися від ТБ, без попереднього проведення ТМЧ. По-перше, таке лікування призведе до надмірного застосування ФХП і подовження використання піразинаміду у багатьох пацієнтів. Більшість випадків рецидиву не є Hr-ТБ і можуть бути вилікувані за допомогою схеми 2HRZE/4HR. По-друге, якщо на початку не виключено стійкість до рифампіцину, пацієнти з МЛС/Риф-ТБ можуть отримувати неадекватну схему, що несе ризик набуття додаткової стійкості, включно з стійкістю до ФХП. По-друге, якщо на початку не виключено стійкість до рифампіцину, пацієнти з МЛС/Риф-ТБ можуть отримувати неадекватний режим, що несе ризик набуття додаткової стійкості, включно з стійкістю до ФХП. Нарешті, такий підхід може знову створити так звану "схемуповторного лікування", подібно до ситуації, яка донедавна існувала в багатьох країнах через безрозбірне використання 8-місячної схеми категорії 2 зі стрептоміцином у всіх пацієнтів, які раніше лікувалися від ТБ.

У разі, якщо доступ до ТМЧ є хорошим, логічний діагностичний алгоритм починається з тесту Xpert MTB/RIF як початкового обстеження всіх пацієнтів з підозрою на ТБ. У випадках, коли ТБ підтверджено та стійкість до рифампіцину не виявлено, проводиться додаткове тестування за допомогою Xpert MTB/XDR або LPA. Рідинна культура може замінити LPA, але додаткова затримка з отриманням результатів є її недоліком.

7.4 Моніторинг лікування

Клінічний моніторинг пацієнтів, які проходять лікування Hr-ТБ, базується на тих самих принципах, що й при застосуванні схем першого ряду проти ТБ. Бактеріологічний моніторинг мокротиння зазвичай здійснюється за графіком, аналогічним до лікування Ч-ТБ: пряма мікроскопія у 2, 5 та 6 місяцях. Втім, бажано також проводити посів разом з мікроскопією мазка (або принаймні в останній місяць лікування), щоб виявити можливу нову стійкість, особливо до рифампіцину. У разі відсутності відповіді на лікування слід провести ТМЧ.

Функції печінки і нирок, а також інші лабораторні показники можуть потребувати моніторингу залежно від клінічних проявів і призначених препаратів. ЕКГ для пацієнтів на режимі 6(H)RZE-Lfx зазвичай не є обов'язковим, якщо немає інших факторів ризику подовження інтервалу QT. Препарати першого ряду проти ТБ можуть спричиняти побічні реакції, які в більшості випадків є легкими, несерйозними, мають оборотний характер або піддаються базовому контролю. Працівники, які ведуть пацієнтів з ТБ, зазвичай мають більший досвід застосування цих препаратів, ніж левофлоксацину, хоча останній має доволі сприятливий профіль безпеки як у дорослих, так і у дітей за умов дотримання дози, зазначеної в **Додатку 4**, навіть при застосуванні понад 6 місяців. Корекція дози за рекомендацією фахівця необхідна, якщо кліренс креатиніну менше 30 мл/хв *(15)*. Побічні реакції на лікарські засоби мають реєструватися у системах спонтанного фармаконагляду відповідно до національних регламентів, як і у випадку інших лікарських засобів. Для пацієнтів на схемах лікування Hr-ТБ обов'язковість aDSM не встановлюється.

Як і в усіх інших сповіщуваних випадках ТБ, пацієнти з Hr-ТБ мають бути зареєстровані в реєстрі ТБ, незалежно від того, чи розпочато лікування, або чи схема лікування містить препарати другого ряду протитуберкульозних засобів.

включає воно препарати другого ряду *(113)*. Такий випадок може залишатися у реєстрі ТБ з метою моніторингу перебігу лікування та проміжних або фінальних результатів. Випадки без Hr-ТБ можуть бути враховані разом із основними випадками Ч-ТБ при звітності щодо результатів лікування. Випадки Hr-ТБ, у яких застосовуються ФХП або інші препарати другого ряду додатково до 6(H)RZE, також можуть бути зареєстровані в реєстрі ТБ другого ряду, якщо програма бажає відстежувати кількість пацієнтів, які отримують такі схеми *(15).* Якщо це робиться, важливо, щоб випадки без Риф-ТБ не враховувалися разом із когортою МЛС/Риф-ТБ під час моніторингу результатів лікування.

Буде доцільно відстежувати зусилля щодо покращення охоплення тестуванням, виявлення, залучення до лікування та результатів для Hr-ТБ окремо від інших випадків ТБ або МЛС/Риф-ТБ. Показники для МЛС/Риф-ТБ можуть бути адаптовані для цієї мети; визначення результатів лікування — такі ж, як і для випадків, що не є МЛС/Риф-ТБ *(113)*. Звітування може здійснюватися з такою ж частотою, як рекомендовано для стандартного моніторингу інших когорт пацієнтів із ТБ.

Об’єднання даних про пацієнтів з різними профілями стійкості в одну когорту може ускладнити порівняння ефективності між закладами й визначення динаміки з часом, оскільки ці пацієнти можуть мати різні ризики невдачі лікування. Втім, лікування пацієнтів із ТБ без рифампіциностійкості за схемами, розглянутими в цьому розділі, у більшості випадків має призводити до успішного результату, і максимізація ймовірності успіху має бути кінцевою метою протитуберкульозних програм. Використання електронних баз даних на основі випадків полегшує групування пацієнтів за подібними профілями стійкості або епізодами лікування для проведення поглибленого аналізу, що дає змогу скоригувати щонайменше деякі коваріанти. Програми заохочуються дотримуватись належної практики під час збору таких даних і брати участь у спільних ініціативах з обміну індивідуальними записами пацієнтів для об'єднаного аналізу глобальних серій *(136–139)*. Такі дані можуть бути корисними для формування майбутньої політики з оптимізації схем лікування ЛС-ТБ.

8. Додаткові заходи до лікування ЛС-ТБ та супутніх захворювань

8.1 Хірургія у лікуванні МЛС/ШЛС-ТБ

Хірургічне втручання використовувалося у лікуванні ТБ ще до появи хіміотерапії. З огляду на те, що дедалі більше випадків МР/ШЛС-ТБ є практично не піддатними лікуванню усіма доступними препаратами або супроводжуються тяжкими наслідками, роль торакальної хірургії знову переоцінюється як засобу зменшення обсягу легеневої тканини з незворотними ураженнями та зниження бактеріального навантаження. У великих серіях випадків було показано, що резекційна хірургія може бути безпечною та ефективною допоміжною терапією, якщо її проводять досвідчені торакальні хірурги за умови забезпечення якісного післяопераційного догляду *(140, 141)*.

Консолідовані настанови ВООЗ включають умовну рекомендацію щодо виконання планової часткової резекції легені (лобектомії або клиноподібної резекції) як допоміжного методу до хіміотерапії у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ , стійких до додаткових препаратів. Ця рекомендація не поширюється на радикальну пневмонектомію, яка не продемонструвала статистично значущого ефекту *(140)*. Рекомендація базується на метааналізі індивідуальних даних пацієнтів (IPD) щодо ефективності різних форм планової хірургії як допоміжного методу у поєднанні з комбінованим медикаментозним лікуванням МЛС-ТБ *(140)*, а також на систематичному огляді та метааналізі на рівні досліджень *(142)*.

№	Рекомендація
7.1	У пацієнтів із рифампіцин-стійким туберкульозом (Риф-ТБ) або мультистійким туберкульозом (МЛС-ТБ) може застосовуватися планова часткова резекція легені (лобектомія або клиноподібна резекція) на додаток до рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Очікується, що відносні вигоди від хірургічних операцій будуть в значній мірі залежати від цільових підгруп населення. В ході оновлення настанови у 2016 році *(8)* не вдалося провести чітку диференціацію за типом пацієнта, який найкраще підходить для того чи іншого втручання, або за типом втручання, яке принесе найбільшу користь. Очікується, що буде помірний ефект у середнього пацієнта, якого вважають відповідним для операції. Ймовірність успішного лікування у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ , які мали стійкість до FQ (фторхінолонів) та ін'єкційних препаратів, була значно нижчою у разі проведення хірургічного втручання, порівняно з іншими пацієнтами (aOR: 0,4; 95% CI: 0,2–0,9) *(140)*. Цей висновок, ймовірно, є необ'єктивним з огляду на те, що в пацієнтів, які перенесли операцію, були інші чинники, що схиляють їх до несприятливих результатів, чинники, які не можна було скоригувати. В НТП з обмеженим доступом до хірургічного втручання такий метод лікування може бути націлений на пацієнтів, у яких раніше був позитивний мазок мокротиння, які мають стійкість до багатьох лікарських засобів і у яких є локалізовані захворювання легень. Комп'ютерна томографія, дослідження функції легень і кількісна оцінка перфузії чи вентиляції легень можуть бути корисними при передопераційному обстеженні.

Резекційна операція повинна бути розрахована в такий спосіб, щоб дати пацієнту найкращі шанси на одужання з найменшим ризиком спричинення шкоди. Отже, хірургічні операції можуть проводитися на ранньому етапі захворювання, коли ризик проявів захворювання та смертності в пацієнта нижчий (наприклад, коли хвороба все ще локалізована в одній легені або одній легеневій частці). Переважно перед резекційною операцією необхідно провести не менше ніж 2 місяці терапії, щоб зменшити бактеріальну інфекцію в прилеглих тканинах легень. Прогноз виглядає кращим,

якщо часткова резекція проводиться після конверсії культури. Навіть у разі успішного резекційного втручання загальна тривалість лікування та тривалість після конверсії культури повинні визначатися відповідно до рекомендацій у **розділах 4, 5, 6 та 7**.

Часткова резекція легень у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ розглядається лише за умови наявності належної хірургічної інфраструктури з кваліфікованими та досвідченими хірургами. У багатьох програмах доступ до хірургічних втручань обмежений. У програмах з неоптимальними хірургічними можливостями і без підготовлених торакальних хірургів резекційна хірургія може збільшити захворюваність або смертність. Спеціалізовані хірургічні заклади повинні вводити жорсткі заходи боротьби з інфекцією (враховуючи, що інфекційний матеріал та аерозолі утворюються у великих кількостях під час операції), ШВЛ та післяопераційних маніпуляцій з гігієни легень. Після резекції корисно провести пряме лабораторне дослідження резекційного матеріалу (ураження легень). Якщо результати лабораторного дослідження відрізняються між резекційним матеріалом та іншими клінічними зразками, лікарю може знадобитися коригувати лікування, виходячи з результатів, отриманих з резекційного матеріалу чи інших клінічних зразків.

Існує ще багато невизначеностей щодо ролі хірургічного втручання в лікуванні МЛС-ТБ. Усі наявні дані для формування рекомендацій 2016 року були отримані на основі даних спостережень із серії випадків, які можуть бути упередженими. Наприклад, цілком ймовірно, що під час відбору пацієнтів для операції відбулося систематичне виключення пацієнтів, визнаних непридатними до операцій та наркозу, таких як пацієнти похилого віку та хворі на супутні захворювання (наприклад, жоден ВІЛ-інфікований пацієнт не був прооперований) та таких, що мають запущене захворювання. Недостатньо даних щодо побічних ефектів, хірургічних ускладнень чи довгострокових наслідків (деякі з яких можуть бути фатальними), щоб провести змістовний аналіз. З іншого боку, ефективність хірургічного лікування могла бути недооцінена через відсутність відповідної контрольної групи.

8.2 Застосування кортикостероїдів

Кортикостероїди використовувались для підтримки лікування серйозних та тяжких наслідків ТБ, таких як міліарний ТБ, дихальна недостатність, ураження ЦНС та перикардит.

В *Настанові ВООЗ з лікування та догляду за пацієнтами з чутливим ТБ, оновлення 2017 року, було винесено такі рекомендації (2, 143):*

№	Рекомендація
4.1	Пацієнтам із туберкульозним менінгітом слід призначати початкову допоміжну кортикостероїдну терапію дексаметазоном або преднізолоном із поступовим зменшенням дози протягом 6–8 тижнів. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
4.2	У пацієнтів із туберкульозним перикардитом може бути використана початкова ад'ювантна терапія кортикостероїдами *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Рекомендації обмежуються цими двома формами позалегеневого ТБ. У пацієнтів із ТБ-менінгітом рандомізовані контрольовані дослідження *(144–148)* продемонстрували зниження рівня смертності, важких інвалідизуючих наслідків і рецидивів при застосуванні стероїдів разом із протитуберкульозною терапією. У міру зростання захворюваності на туберкульозний менінгіт збільшувалася і смертність. Побічні ефекти, зокрема тяжкий гепатит, також фіксувалися рідше у пацієнтів, які отримували кортикостероїди. У пацієнтів з туберкульозним перикардитом дослідження показали користь лікування кортикостероїдами щодо смерті, констриктивного перикардиту та прихильності до терапії *(149-156).*

Хоча ці докази і рекомендації здебільшого стосуються не-МЛС-ТБ, вони можуть бути застосовані і до пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ — за умови, що пацієнт отримує адекватну протитуберкульозну схему. Кортикостероїди є імуносупресивними, і тому можуть послабити відповідь організму на боротьбу з ТБ; отже, їх потрібно застосовувати лише за наявності чітких показань та якщо пацієнт отримує належну ефективну схему лікування. Якщо ж кортикостероїди застосовуються в рамках неадекватної схеми,

це може прискорити клінічне погіршення. Пероральне лікування може бути призначене, але коли потрібна негайна відповідь, спочатку застосовуються ін'єкційні кортикостероїди.

8.3 Лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ і ВІЛ-інфекцією

Що стосується ***ВІЛ-інфекції***, то у 2011 році була зроблена конкретна рекомендація щодо використання АРТ у всіх хворих на ВІЛ та до лікарських засобів ТБ *(80, 128):*

№	Рекомендація
6.1	Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від рівня CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії. *(Сильна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Затримка АРТ підвищує ризик смерті серед ВІЛ-інфікованих хворих на ТБ; АРТ потрібно починати у всіх хворих на ТБ, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4. Терапію потрібно розпочати якомога швидше протягом перших 8 тижнів лікування ТБ або протягом перших 2 тижнів у пацієнтів з глибокою імуносупресією (наприклад, кількість CD4 <50 клітин/мм^3). У дітей з ВІЛ та активною формою ТБ АРТ потрібно починати якнайшвидше та протягом 8 тижнів після початку протитуберкульозного лікування, незалежно від кількості клітин CD4 та клінічної стадії *(157)*.

Може існувати потенційний ризик перекриття токсичності або ЛВВ (лікарських взаємодій) між деякими АРВ-препаратами та ін'єкційними препаратами, моксифлоксацином і клофазиміном. Водночас зазвичай немає підстав змінювати схеми МЛС-ТБ або АРТ. Для переважного АРВ першого ряду — долутегравіру — взаємодії не очікуються. Комбінація бедаквіліну з ефавірензом не рекомендована (див. **Додаток 2**). **Додаток 1** містить інформацію щодо взаємодій протитуберкульозних препаратів, що застосовуються при МЛС/Риф-ТБ . Крім того, інформація про взаємодію з ВІЛ-інфекцією є інформація на вебсторінці «Взаємодія з ВІЛ-препаратами» *(158).* АРТ має призначатися рано, відповідно до рекомендацій ВООЗ (15, 80). Рекомендується ретельний моніторинг відповіді та токсичних ефектів для пацієнтів як на лікування ТБ, так і на ВІЛ. Інші супутні захворювання (наприклад, цукровий діабет та психічні порушення) повинні бути відповідно керовані *(15).*

8.4 Лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ і коінфекцією з HCV

Цей розділ стосується рекомендацій щодо лікування осіб із підтвердженим МЛС/Риф-ТБ та інфекцією, спричиненою вірусом гепатиту С (HCV). Нова рекомендація в оновлених настановах ВООЗ 2024 року звучить так:

№	Рекомендація (НОВА)
8.1	У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ та коінфекцією з HCV ВООЗ пропонує одночасне призначення лікування HCV і ТБ, замість відтермінування лікування HCV до завершення лікування МЛС/Риф-ТБ . *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Примітки

1. Ця рекомендація стосується пацієнтів із підтвердженим МЛС/Риф-ТБ та HCV-інфекцією.

2. Початок лікування має враховувати потенційні лікарські взаємодії та інші супутні захворювання.

8.4.1 Критерії включення

Особи з підтвердженою коінфекцією HCV та МЛС/Риф-ТБ можуть одночасно отримувати обидва види лікування. Склад і тривалість мають відповідати чинним рекомендаціям (159).

8.4.2 Аспекти впровадження

Супутнє призначення лікування МЛС-ТБ та HCV

Початок супутнього лікування HCV та МЛС/Риф-ТБ потребує ретельного врахування можливих лікарських взаємодій (ЛВВ) та інших супутніх станів. Це важливо, оскільки глобальні показники успішності лікування МЛС/Риф-ТБ залишаються низькими (лише 63% у 2022 році). Коінфекція з HCV ще більше ускладнює лікування, оскільки такі пацієнти мають підвищений ризик ураження печінки (гепатотоксичність) через деякі протитуберкульозні препарати (160).

Існує перетин факторів ризику щодо HCV та ТБ. Хронічні вірусні гепатити В або С можуть погіршити лікування ТБ через підвищення ризику медикаментозного ураження печінки (161). На щастя, поява коротких пероральних схем прямої противірусної дії (DAA) революціонізувала лікування HCV, забезпечуючи рівень вилікуваності понад 90% з мінімальними побічними реакціями (161, 162).

Недавній систематичний огляд виявив обмежену пряму доказову базу щодо супутнього лікування; однак експертний аналіз вказує на потенційні переваги. Супутнє лікування МЛС-ТБ та HCV може покращити успішність лікування МЛС-ТБ, знизити частоту невдач і кількість випадків втрати з-під спостереження (LTFU) (163). Хоча дані щодо результатів лікування HCV при супутньому застосуванні обмежені, потенційні переваги лікування МЛС-ТБ переважають над невизначеністю. Отже, супутнє лікування умовно рекомендоване для пацієнтів із підтвердженою коінфекцією HCV і МР/Риф-ТБ; відтермінування лікування HCV не рекомендоване (163). Рішення про призначення обох схем лікування має базуватися на знанні можливих ЛВВ та перевагах для пацієнта. Важливо: якщо лікування HCV недоступне, це не повинно затримувати початок лікування МЛС-ТБ.

Слід враховувати обмеження наявних доказів, особливо для вагітних, людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), та дітей. З обережністю слід застосовувати ці рекомендації до зазначених груп. Наразі немає офіційних рекомендацій щодо лікування HCV під час вагітності; втім, ця сфера активно розвивається, і нові докази формуватимуть майбутні клінічні підходи. Клінічні рішення про супутнє лікування мають ухвалюватися з урахуванням індивідуальних факторів пацієнта, зокрема глибокого розуміння можливих ЛВВ та супутніх захворювань. Важливо забезпечити прозорість щодо обмеженості наявних доказів під час обговорення варіантів лікування з пацієнтом.

Підтримка прихильності пацієнта до лікування має вирішальне значення, особливо з огляду на потенційно коротші схеми. Медичні працівники мають зосереджуватися на стратегіях посилення прихильності та підвищення обізнаності пацієнтів для успішного завершення обох курсів лікування.

У підсумку, супутнє призначення лікування МЛС-ТБ та HCV є рекомендованим підходом для осіб з діагностованою коінфекцією МЛС/Риф-ТБ і HCV. Попри певні обмеження в наявних даних, потенційні переваги покращення результатів лікування МЛС-ТБ переважають над можливими ризиками. Ефективне впровадження такого підходу має передбачати пріоритетну увагу до підтримки пацієнтів і забезпечення чіткої комунікації.

Доступ до лікування HCV і МЛС-ТБ

Координація лікування HCV і МЛС-ТБ потребує доступу до обох груп препаратів. Початок лікування МЛС-ТБ не слід відкладати, навіть якщо лікування HCV ще недоступне. Програми також повинні мати доступ до надійного ТМЧ (тестування на лікарську стійкість) для препаратів проти МЛС-ТБ, бактеріологічних тестів, а також можливість моніторингу вірусної відповіді при HCV.

8.4.3 Моніторинг відповіді на лікування та визначення результату

Тісний моніторинг відповіді на лікування має вирішальне значення протягом усього періоду терапії.

Перебіг лікування HCV відстежується шляхом точного вимірювання вірусного навантаження; досягнення стійкої вірусологічної відповіді через 12 тижнів після завершення лікування свідчить про успішне вилікування. З огляду на можливий вплив лікування HCV на стан печінки, регулярне проведення печінкових проб (LFT) є необхідним для виявлення ознак ушкодження печінки під час лікування.

У разі МЛС/Риф-ТБ відповідь на лікування оцінюється шляхом бактеріологічного моніторингу із застосуванням регулярної мікроскопії мазка мокротиння та посіву, бажано щомісяця *(17, 164)*. Регулярне клінічне спостереження забезпечує своєчасне коригування лікування та ухвалення обґрунтованих рішень.

Визначення результатів лікування та рамка звітування для пацієнтів, які отримують як лікування HCV, так і МЛС-ТБ, відповідають тим, що застосовуються для всіх схем лікування Ч-ТБ і ЛС-ТБ (див. **розділ 10, глава 1**). Після завершення лікування критично важливим є подальше спостереження з метою моніторингу можливого рецидиву (**розділ 9.9**).

8.4.4 Моніторинг безпеки

Графіки моніторингу лікування мають охоплювати відповідні клінічні та лабораторні показники, щоб своєчасно виявляти, контролювати та запобігати поширеним і серйозним побічним реакціям (AE). Хоча у наявних даних не було виявлено значних ризиків, для своєчасного виявлення, ведення та звітування про будь-яку підозру чи підтверджену токсичність лікарських засобів слід використовувати систему aDSM (активного моніторингу безпечності лікування).

Існує нестача даних щодо взаємодії між лікарськими засобами для лікування HCV, що містять противірусні засоби прямої дії (DAA), та препаратами для лікування МЛС-ТБ. На підставі обмежених опублікованих даних наявні докази свідчать про мінімальну взаємодію; однак усе ж рекомендується обережність.

Варто зазначити, що бедаквілін, ключовий компонент більшості схем лікування МЛС-ТБ, може підвищувати ризик гепатотоксичності, особливо при одночасному застосуванні з окремими препаратами для лікування HCV. Крім того, деякі препарати для лікування МЛС-ТБ (наприклад, етіонамід/протіонамід і клофазимін) можуть взаємодіяти з окремими DAA (наприклад, даклатасвіром), впливаючи на їхній метаболізм в організмі, хоча це ще не було остаточно доведено (72).

З метою подолання нестачі опублікованих даних щодо взаємодії між протитуберкульозними препаратами та DAA для лікування HCV, медичні працівники здебільшого спираються на два основні джерела інформації:

- інструкції до лікарських засобів: вони містять відомості про встановлені взаємодії для кожного препарату; рифампіцин був єдиним протитуберкульозним препаратом, для якого були проведені достовірні дослідження взаємодії, тож результати цих досліджень екстраполювали для оцінки можливих взаємодій інших комбінацій протитуберкульозних препаратів і DAA;
- інструмент оцінки взаємодій HEP від Ліверпульського університету (165): цей онлайн-ресурс використовувався для подальшої оцінки та підтвердження потенційних взаємодій; однак деякі протитуберкульозні препарати (наприклад, канаміцин, циклосерин, клофазимін, етіонамід і парааміносаліцилова кислота) не були включені до цієї бази даних (162).

Використовуючи ці джерела, медичні працівники можуть оцінювати потенційні взаємодії, зважаючи на конкретні схеми лікування HCV та передбачувану взаємодію з окремими препаратами, які застосовуються для лікування МЛС-ТБ. Такий підхід сприяє більш комплексному розумінню можливих взаємодій, що, своєю чергою, дає змогу ухвалювати обґрунтовані клінічні рішення та підвищувати безпеку пацієнтів. Оскільки дослідження в цій сфері тривають, поєднане лікування ТБ і HCV потребує особливої обережності. Медичні працівники мають залишатися пильними та користуватися наявними ресурсами й новими доказами для ухвалення клінічних рішень, щоб забезпечити найкращі можливі результати для пацієнтів із супутніми захворюваннями.

Потенційні взаємодії було оцінено з урахуванням різних схем лікування HCV та їхньої передбачуваної взаємодії з індивідуалізованими препаратами, що застосовуються для лікування МЛС-ТБ, як наведено в **таблиці 2.8.1**.

Таблиця 2.8.1. Взаємодія між препаратами для лікування МЛС/Риф-ТБ та HCV

Схеми лікування гепатиту C[a]	Протитуберкульозні препарати						
	Lfx/ Mfx	Am	Lzd	Cfz	PAS/ Cs/Eto	Bdq	Dim
Препарати першого ряду							
Ґлекапревір, пібрентасвір (159–164)							
Софосбувір, велпатасвір (159–164)							
Елбасвір, грацопревір (159, 162)							
Ледіпасвір, софосбувір (159, 162–164)							
Альтернатива							
Парітапревір, ритонавір, омбітасвір, дасабувір, рибавірин (159)							
Парітапревір, ритонавір, омбітасвір, рибавірин (162)							
Сімепревір, софосбувір (159)							
Даклатасвір, софосбувір (159–161)							
Елбасвір, грацопревір, рибавірин (162)							

DDI — взаємодія між лікарськими засобами; МЛС-ТБ — туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; ТВ — туберкульоз

Препарати: Am — амікацин; Bdq — бедаквілін; Cfz — клофазимін; Cs — циклосерин; Dlm — деламанід; Eto — етіонамід Lfx — левофлоксацин; Lzd — лінезолід; Mfx — моксифлоксацин; PAS — парааміносаліцилова кислота

Кольорове кодування:

Помаранчевий — потенційно клінічно значуща взаємодія

Зелений — клінічно значущої взаємодії не очікується

Жовтий — потенційна слабка взаємодія, малоймовірно, що вона має клінічне значення

[a] Згідно з рекомендаціями настанов із лікування гепатиту C, розроблених Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки / Товариством інфекційних хвороб Америки *(166, 167)*.

Жодному з протитуберкульозних препаратів не рекомендовано коригування дози у пацієнтів із наявними захворюваннями печінки (див. **таблицю 2.8.2**); однак вкрай важливо здійснювати ретельний і регулярний моніторинг функції печінки, особливо у пацієнтів із нестабільним або тяжким ураженням печінки, оскільки окремі дослідження вказують на можливе підвищення ризику медикаментозного ураження печінки в таких випадках *(168)*. З огляду на те, що багато протитуберкульозних препаратів метаболізуються в печінці, важливо враховувати потенційний вплив ступеня ураження печінки на фармакокінетику протитуберкульозних засобів *(169)*.

Таблиця 2.8.2. Характеристики протитуберкульозних препаратів у контексті захворювань печінки

Препарат	Коригування дози при захворюваннях печінки	Пов'язаний з гепатотоксичністю
Левофлоксацин *(170)*	Немає	Ні[a]
Моксифлоксацин (170, 171)	Немає; застосовувати з обережністю через ризик подовження інтервалу QT	Ні[a]
Амікацин (172, 173)	Немає	Ні
Етіонамід (173, 174)	Немає; застосовувати з обережністю	Так
Циклосерин (173, 174)	Немає; з обережністю при алкогольному гепатиті	Ні
Лінезолід (175, 176)	Немає; не вивчено при тяжкій печінковій недостатності	Ні; повідомлено лише про один випадок
Клофазимін (177)	Не вивчено; застосовувати з обережністю, можлива потреба у зниженні дози	Ні
Бедаквілін (178, 179)	Немає; з обережністю при тяжкому ураженні печінки (не вивчено)	Так
Деламанід (180, 181)	Немає; не рекомендовано при середній і тяжкій печінковій недостатності	Ні

ТБ: туберкульоз.
[a] Хоча левофлоксацин і моксифлоксацин були пов'язані з підвищеним ризиком гострого ураження печінки порівняно з кларитроміцином, загалом вони не вважаються гепатотоксичними препаратами.

З огляду на можливі взаємодії та особливості протитуберкульозних препаратів у разі ураження печінки, консультація зі спеціалістом є надзвичайно важливою. Фахівець може оцінити індивідуальні характеристики пацієнта і запропонувати оптимальний план лікування, який мінімізує взаємодії між лікарськими засобами (DDI) і забезпечить максимальну ефективність лікування як HCV, так і МЛС-ТБ (162).

9. Програмна реалізація схем лікування ЛС-ТБ

Запровадження подовжених і коротших схем лікування МЛС-ТБ передбачає низку кроків, аналогічних тим, що виконуються під час упровадження Національною програмою боротьби з туберкульозом (НТП) нового компонента лікування МЛС-ТБ У цьому розділі узагальнено деякі ключові міркування щодо цих кроків.

9.1 Директивні та операційні документи

Необхідно буде переглянути директивні та оперативні документи, що регулюють основні компоненти програми. Такі документи включають національний стратегічний план боротьби з ТБ, настанови та алгоритми лікування, алгоритми діагностики, перелік основних лікарських засобів, правила (наприклад, імпорт клофазиміну та претоманіду), замовлення лікарських засобів та навчальний матеріал. В ідеалі тип схеми, використаний пацієнтом, має бути вказаний у реєстрі та може бути узагальнений для звітності. Картку лікування ТБ можна змінити, щоб дозволити підрахувати результати періодичного огляду відповіді на лікування та побічних реакцій (це, можливо, вже було зроблено для aDSM *(16).* Будь-які зміни також повинні охоплювати використання схеми лікування в приватній практиці.

9.2 Національний комітет експертів з ЛС-ТБ або технічна робоча група

Національний експертний комітет або технічна робоча група (консиліум або його рівнозначна структура в рамках НТП) з протидії МЛС-ТБ має якомога раніше надавати медичним працівникам таку допомогу:

- координувати зміни в політиці та заходи, пов'язані з впровадженням переглянутої схеми лікування МЛС-ТБ як в державному, так і в приватному секторах (наприклад, навчання, комунікація, встановлення відповідності критеріям до різних схем лікування МЛС-ТБ);
- підготовка персоналу за клінічними аспектами aDSM;
- надавати підтримку пацієнтам; і
- технічне та клінічне консультування.

Додаткову підтримку можуть надавати інші експерти на національному та міжнародному рівнях, а також на регіональному рівні через, наприклад, регіональний комітет зеленого світла (rGLC). Під час використання такої підтримки важливо враховувати будь-який поетапний процес впровадження, такий як початкове впровадження в одному або кількох ЗОЗ перед повномасштабним впровадженням, або якщо впровадження відбувається у приватному секторі

9.3 Електронна реєстрація та подання звітів

Необхідно покращити якість даних про пацієнтів з використанням стандартизованих змінних, таких як дані про результати ТМЧ, призначене лікування, результати лікування та побічні реакції. Збір таких даних і їх подальше використання мають важливе значення для формування майбутніх рекомендацій, заснованих на доказах, особливо з огляду на брак РКД щодо ведення пацієнтів із ЛС-ТБ (139). Якщо цифрові картки пацієнтів ще не існують,

важливо, щоб керівники НТП розглянули питання про їх впровадження принаймні для епіднагляду та, можливо, також для ведення пацієнтів *(182).* Якщо дані про пацієнтів уже є в цифровому форматі, то, імовірно, потрібно буде внести зміни в електронну систему реєстрації та звітності, з тим щоб дозволити когортам пацієнтів, які становлять інтерес, стосовно МЛС-ТБ (наприклад, скорочена схема лікування, схеми, що містить бедаквілін, і підгрупи операційних досліджень) бути такими, які піддаються ідентифікації; крім того, треба включати в рамки моніторингу певні варіанти (наприклад, додавання клофазиміну і реєстрація висновків ЕКГ). Украй важливо, щоб НТП ретельно та проспективно зберігали такі дані, щоб вони могли сприяти оцінці програм та виробленню глобальної політики (наприклад, під час розроблення зведених настанов ВООЗ величезну користь відіграв досвід лікування пацієнтів у межах національних програм) *(136, 137).* Звіти про результати лікування для когорт пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ не потребують змін (як у цифровій, так і в паперовій версіях). Крім того, електронні засоби можуть покращити кількісну оцінку витратних матеріалів; наприклад обсяги препаратів можна розрахувати автоматично за допомогою QuanTB — програми (застосунку), яку можна завантажити безоплатно.[25] Важливо забезпечити, щоб цифрові медичні картки враховували основні показники для дітей, які можуть відрізнятися від показників для дорослих.

9.4 Підрахунки (епідеміологічні та логістичні)

Національна програма боротьби з туберкульозом (НТП) та інші постачальники медичних послуг потребують відповідних оцінок, щоб визначити кількість пацієнтів з МР/РР-ТБ , які підлягають лікуванню за подовженими або короткими схемами, переглянути відповідно бюджет і подати відповідні заявки на закупівлю лікарських засобів, з урахуванням наявних запасів. Ці оцінки щодо кількості пацієнтів з МР/РР-ТБ , імовірно, будуть базуватись на поточних тенденціях повідомлення про випадки та очікуваному зростанні відповідно до національних і субнаціональних планів. Спочатку програма визначає кількість очікуваних включень до лікування МР/РР-ТБ у наступні роки залежно від запланованого нарощування потенціалу програми (наприклад, у межах проєкту, що фінансується Глобальним фондом для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією). Потім, спираючись на дані епіднагляду, критерії включення та розраховані темпи масштабування, програма визначає різні групи пацієнтів — наприклад, тих, хто, ймовірно, отримуватиме різні варіанти подовжених схем лікування МР/РР-ТБ, і тих, хто може бути включений до короткострокових схем лікування мультистійкого/рифампіцин-стійкого туберкульозу. Під час підрахунку кількості пацієнтів, які потребують лікування, необхідно враховувати не тільки відповідність критеріям призначення, а також те, що було б можливо досягти за певний час, щоб забезпечити наявність усіх елементів для запуску та підтримки пацієнтів на лікуванні (наприклад, навчання та забезпечення належної бази для моніторингу та підтримки пацієнтів). Пов'язані програмні та пацієнтоорієнтовані витрати, крім вартості самих препаратів, зазвичай становлять основну частину загальної вартості як подовжених, так і коротких схем лікування МР/РР-ТБ (наприклад, лікування побічних реакцій, госпіталізація, витратні матеріали для діагностики, інша медична допомога та соціальна підтримка); однак загальні витрати, як очікується, будуть нижчими для коротших схем завдяки меншій тривалості лікування.

9.5 Управління ланцюгом постачання та умовами зберігання лікарських засобів

Потрібно переглянути управління ланцюгом постачання та умовами зберігання фармацевтичних препаратів, щоб забезпечити своєчасне замовлення протитуберкульозних препаратів та правильне кількісне визначення, щоб уникнути надлишку чи нестачі. НТП має забезпечити безперебійне постачання протитуберкульозних препаратів шляхом належного кількісного визначення, планування постачання та суворого квартального моніторингу, з функціональною системою раннього попередження, щоб уникнути запасів та подальших перерв у лікуванні. Так само інші витратні матеріали (наприклад, препарати для полегшення симптомів та побічних реакцій, шприци, діагностичні набори, препарати для лікування побічних реакцій, маски та респіратори N95) будуть потрібні для забезпечення того, щоб втручання проводилося відповідно до міжнародних стандартів *(183).* Принципи розрахунку обсягів лікарських засобів, необхідних для подовжених і коротких схем лікування МР/РР-ТБ , є подібними. Медичному працівнику необхідно мати базову інформацію щодо: кількості пацієнтів, які підлягають лікуванню, та часу початку терапії; очікуваного приросту кількості випадків протягом наступних років; середньої маси тіла

---

[25] Доступно за адресою https://siapsprogram.org/tools-and-guidance/quantb/.

пацієнтів; планованого включення дітей до лікування; очікуваних втрат (через переривання лікування, летальні випадки або переведення на іншу схему); наявних запасів препаратів, включно з термінами придатності та замовленнями на лікарські засоби, які перебувають у процесі постачання, але ще не доставлені. Найкраще розділити замовлення на препарати, перша частина призначена для пацієнтів, які, як очікується, розпочнуть лікування протягом 6 місяців, а друга частина буде скоригована на основі фактичного початку схем. Технічну допомогу для покращення закупівель та постачання й створення системи раннього попередження про дефіцит можна отримати через секретаріати Глобального фонду з лікарських засобів (GDF) та rGLC (які розміщені у регіональних бюро ВООЗ) або через національні офіси ВООЗ. GDF надає підтримку багатьом НТП щодо аспектів закупівель та ланцюга постачання планів поетапного введення та виведення лікарських засобів чи схем лікування та може закуповувати зручні для дітей лікарські форми. Зручні для дітей лікарські форми дозволяють точніше дозувати педіатричні препарати та прийнятніші для дітей та батьків; вони повинні надаватися як СЛ скрізь, де це можливо.

9.6 Підготовка до впровадження нових схем лікування

Під час планування важливих змін у національній політиці лікування ТБ відповідно до останніх рекомендацій ВООЗ НТП має збалансувати бажання надати найкращі можливі варіанти для пацієнтів відповідно до останніх даних із програмними обставинами та наслідками таких змін (наприклад, необхідність перенавчання персоналу або отримання коштів на перепрограмування). НТП повинна збалансувати потребу в забезпеченні доступу до нових лікарських засобів, для яких доказова база ще не завершена, з потребою захисту пацієнтів від запобігання токсичним ефектам, виникнення стійкості до нових препаратів та дотримання належної етичної поведінки та поваги до прав пацієнтів.

Враховуючи ширше використання нових та перепрофільованих препаратів у комбінованих схемах лікування МЛС-ТБ, особливу важливість має aDSM. aDSM — це активна та систематична клінічна та лабораторна оцінка пацієнтів, які отримують лікування МР-ТБ, для виявлення, лікування та повідомлення про підозрювані або підтверджені токсичні ефекти препаратів *(16)*. aDSM застосовую принципи активного фармаконагляду до конкретних потреб та контексту НТП та вбудований у функцію рутинного моніторингу пацієнтів (наприклад, когортний моніторинг результатів лікування) НТП. Управління безпекою пацієнтів є невіддільною складовою aDSM та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів, що становить єдине ціле з компонентом моніторингу. Діяльність із реєстрації та звітності в межах aDSM насамперед зосереджується на серйозних побічних реакціях (АЕ), які мають пріоритетне значення, однак будь-яка АЕ, що виникає під час проведення лікування (незалежно від її зв'язку з токсичністю лікарських засобів), має бути належним чином контрольована з метою мінімізації шкоди для пацієнта. Заклади, що надають лікування МР-ТБ, також можуть здійснювати моніторинг несерйозних АЕ, які мають клінічне значення або становлять особливий інтерес для програми, як частину розширеного підходу до aDSM. У рамках aDSM, окрім самостійно повідомлених реакцій, АЕ виявляються в межах плану моніторингу пацієнта, що включає низку запитань, а також зазвичай набір лабораторних або клінічних тестів, які проводяться на визначених етапах — до, під час і після лікування (див. **додаток 3**).

Для забезпечення швидкого впровадження рекомендованих ВООЗ коротких схем лікування ТБ, НТП має ініціювати створення технічної робочої групи (TWG) за участю представників постраждалих громад та партнерських організацій з метою розробки плану впровадження, який визначає всі необхідні заходи та відповідальні організації. У подальшому TWG спільно з НТП повинні координувати практичну реалізацію запланованих заходів. У **таблиці 2.9.1** наведено контрольний список дій, які слід враховувати керівникові програми під час планування та впровадження нових рекомендованих схем лікування МС-ТБ.

Для успішного впровадження нової схеми необхідно досягти певних результатів на різних рівнях системи НТП.

Національний рівень:

- Оновлене нормативне затвердження нової схеми лікування та оновлена національна політика;
- Наявність фінансування для всіх необхідних заходів і потреб; зауважимо, що зрештою використання нової схеми може призвести до зниження витрат;

- Наявність інструментів для впровадження нової схеми на національному рівні (наприклад, оновлені національні настанови, підготовка тренерів і навчальні матеріали для всіх відповідних категорій працівників, оцінка потреб клінічних і лабораторних служб, профінансований план масштабного впровадження);
- Оновлена система епіднагляду, моніторингу та оцінювання (включаючи активний моніторинг безпеки лікарських засобів [aDSM], за потреби), переглянуті показники результатів лікування;
- Належна система закупівель лікарських засобів із точним розрахунком потреб і прогнозуванням потреби в нових препаратах для нової схеми;
- Налагоджене партнерство з чітко визначеними ролями та відповідальністю (Міністерство охорони здоров'я / НТП, технічні партнери, донори, організації пацієнтів).

Рівень закладу охорони здоров'я в регіонах впровадження

- Комітет клінічних експертів / консиліум поінформований про оновлені/нові настанови та виконує свою роль, особливо щодо надання клінічних консультацій;
- Персонал пройшов підготовку з клінічного та програмного впровадження нової схеми лікування, включаючи aDSM (за потреби), з чітко визначеними ролями та обов'язками;
- Заклад застосовує оновлені національні настанови та відповідає вимогам нової схеми лікування (наприклад, орієнтація на потреби пацієнта, наявність соціальної підтримки);
- Забезпечено доступ до відповідних лабораторних досліджень (клінічних і бактеріологічних), а також наявність інструментів для проведення клінічного обстеження з метою виявлення побічних реакцій (наприклад, неврологічне обстеження, перевірка гостроти зору та кольорового зору, ЕКГ тощо);
- Система епіднагляду, програмні стандартні операційні процедури (SOP) та протоколи ведення пацієнтів належно реалізовані.

Таблиця 2.9.1. Список заходів і відповідальних організацій

Діяльність	Відповідальні організації
Підготовчий етап і початкове впровадження нової схеми лікування	
Адвокація • Представлення найновіших міжнародних доказів, результатів клінічних досліджень тощо для МОЗ та НТП, регуляторних органів, донорів, технічних партнерів, громадянського суспільства та пацієнтських організацій	
Політичні документи та нормативна база • Реєстрація лікарських засобів, локальні вимоги до використання нових препаратів і/або схем лікування, оновлення національних настанов з лікування, національного стратегічного плану боротьби з ТБ, переліку основних лікарських засобів тощо	
Оцінка потреб і план масштабування • Проведення ситуаційного аналізу для визначення потреб для програмного впровадження та національного масштабування. Результати допоможуть НТП і партнерам у підготовці та плануванні впровадження схеми лікування	

Діяльність	Відповідальні організації
Розробка пілотного майданчика та національного плану масштабування • Розробити підхід до впровадження з описом заходів і графіка для обраних пілотних майданчиків, а також бюджетом для підтримки навчання, супервізії, поширення отриманого досвіду та кращих практик. Цей досвід і практики стануть основою для масштабного програмного впровадження нової схеми лікування	
Доступ до діагностики • Забезпечення доступу до необхідної діагностики (наприклад, ТМЧ для фторхінолонів, бедаквіліну, лінезоліду, деламаніду і/або претоманіду, секвенування нового покоління), транспортування зразків, зв'язок з лікуванням (наприклад, передача результатів через систему діагностичного зв'язку, клінічна інтерпретація, використання даних для оцінки потреб у препаратах/схемах)	
Оцінка потреб у препаратах, закупівлі та ланцюг постачання • Розрахунок потреб у препаратах і витратних матеріалах, коригування плану закупівель, розрахунок потреб у лабораторних матеріалах • Забезпечення безперервного постачання препаратів через належне прогнозування та щоквартальний моніторинг із системою раннього попередження • Перегляд показань до різних схем лікування (для дорослих і дітей) та розрахунок кількості пацієнтів за схемами	
Оновлення настанов, клінічних протоколів, СОП і допоміжних матеріалів • Оновлення національних політик і настанов, розробка клінічних протоколів, стандартних операційних процедур (СОП) та допоміжних матеріалів для впровадження нової схеми, включаючи алгоритми моніторингу безпеки	
Реєстрація та звітування • Перегляд форм реєстрації та звітності для включення нової схеми лікування	
Підвищення потенціалу • Розробка навчальних планів, надання супервізії, менторство для клінічного персоналу та працівників підтримки лікування	
Цифрові рішення в охороні здоров'я • Впровадження інноваційних технологій підтримки дотримання лікування, використання цифрових інструментів для змішаного навчання (вебінари, відеоінструкції, допоміжні матеріали, цифрові інструменти підтримки пацієнтів) Масштабування використання наявної діагностичної інфраструктури для повідомлення та аналізу даних	
Моніторинг • Моніторинг дотримання протоколів, аналіз прогресу включення пацієнтів та проміжних результатів лікування, безпеки лікарських засобів, коригування політик/настанов, клінічних протоколів і прогнозування потреб у препаратах за необхідності	

Діяльність	Відповідальні організації
Масштабування на національному рівні	
Адвокація (поширення отриманого досвіду з етапу пілотного впровадження) • Поширення результатів із пілотних майданчиків та оновленої міжнародної інформації, нових настанов, результатів клінічних випробувань серед МОЗ/НТП, регуляторних органів, донорів, технічних партнерів, громадянського суспільства та пацієнтських організацій	
Оновлення національного плану масштабування • Актуалізація плану масштабування відповідно до досвіду пілотного впровадження (зокрема заходи, графіки, бюджет), поширення даних на міжнародних форумах	
Повторна оцінка потреб у препаратах і витратних матеріалах • Повторна оцінка кількості пацієнтів для різних схем, коригування плану закупівель, повторна оцінка потреб у лабораторних матеріалах	
Коригування національних політик, настанов, клінічних протоколів і СОП • Актуалізація політик/настанов, клінічних протоколів, СОП і допоміжних матеріалів відповідно до досвіду впровадження на пілотних майданчиках	
Підвищення потенціалу • Каскадні тренінги (змішане навчання) для всіх залучених регіонів/лабораторій	
Безперервне навчання та моніторинг якості клінічної допомоги • Регулярні візити з надання супервізії, клінічне менторство, дистанційні віртуальні консультації, обмін досвідом, зокрема з лабораторними закладами	
Цифрові рішення в охороні здоров'я • Розширення доступу до інноваційних технологій підтримки лікування, використання цифрових інструментів для змішаного навчання (вебінари, відеоінструкції, допоміжні матеріали)	
Моніторинг • Регулярний збір і аналіз даних (прогрес включення, когорти), повторна оцінка потреб у препаратах та витратних матеріалах, коригування плану закупівель за потреби Поширення даних на національних та міжнародних форумах (публікації, конференції), внесок у оновлення глобальної політики	

Фінансування

Джерела фінансування для впровадження нової схеми лікування мають бути визначені, а кошти забезпечені ще на етапі підготовки. Крім очікуваних витрат на заплановані заходи, у бюджетному плані слід зазначити підтверджені або потенційні джерела фінансування. Це дозволить здійснювати цільовий пошук фінансування та адвокаційну роботу для забезпечення покриття витрат на впровадження. Бюджет має включати такі статті витрат:

- артість лікарських засобів та фармацевтичних продуктів (наприклад, компонентів нової схеми лікування та супутніх препаратів);
- Вартість постачання й управління (закупівля, зберігання, розподіл);

- Витрати на підготовчі заходи (наради робочих груп, зустрічі TWG, семінари з інформування, ситуаційна оцінка, інформаційні матеріали, розробка національного плану, адміністративна та технічна підтримка);
- Витрати на зміцнення системи для забезпечення мінімальних вимог (наприклад, модернізація/ремонт інфраструктури, обслуговування, обладнання для лабораторій та моніторингу пацієнтів, зокрема для aDSM — ЕКГ, камертон, тест Ішихара), витрати на направлення до лабораторій і спеціалістів;
- Витрати на впровадження (персонал, зокрема нефтизіатри, технічна та управлінська допомога, друк матеріалів, включаючи допоміжні, навчання, реагенти та витратні матеріали, aDSM, супервізія й моніторингові візити, транспортування пацієнтів або стимули);
- Витрати на розширений моніторинг та оцінювання (M&E) під час фази впровадження на пілотних майданчиках, технічну допомогу для аналізу, публікацій і поширення результатів на місцевому, національному, регіональному та міжнародному рівнях.

Моніторинг і оцінювання

Реєстрація та звітність щодо використання нової схеми лікування мають бути частиною рутинної системи епіднагляду, створеної на національному рівні для програмного управління ТБ, включаючи:

- Стандартизовані визначення випадків і результатів лікування;
- Стандартизовану реєстрацію випадків;
- Формування проміжних результатів і показників результатів лікування;
- Збір даних про виникнення серйозних АЕ.

Усе вище зазначене має відповідати найновішим рекомендаціям і визначенням ВООЗ.

Необхідно збирати інформацію про включення, результати лікування та АЕ для всіх пацієнтів, пролікованих у пілотних майданчиках і надалі в усіх закладах країни; всі дані мають бути дезагреговані за статтю та віковими групами (діти 0–4, 5–14 років, дорослі). Це дозволить оцінити досвід пацієнтів і медичних працівників, реалізацію алгоритмів діагностики та лікування (сортування), а також оцінити результати лікування в когорті пацієнтів із МЧ-ТБ або МС-ТБ, які отримують різні схеми лікування.

Для належного впровадження нової схеми лікування слід передбачити графік регулярної підтримки на робочому місці. Національні протоколи M&E потрібно адаптувати до нової схеми та використовувати для формування інформації, необхідної для доопрацювання моделі впровадження в країні.

Досвід пілотних майданчиків має бути задокументовано шляхом збору ключових даних, пов’язаних із результатами M&E та програмною реалізацією, для інформування подальшого масштабування нової схеми лікування. Проміжний когортний аналіз також дозволить оцінити відповідь окремих пацієнтів на лікування та своєчасно реагувати на рівні пацієнта і програми, щоб запобігти несприятливим результатам.

9.7 Моніторинг відповіді на лікування та безпеки

Пацієнти, які проходять лікування МЛС/Риф-ТБ, потребують ретельного моніторингу протягом усього курсу лікування із застосуванням відповідних графіків клінічного та лабораторного обстеження. Регулярні оцінки мають включати: збір анамнезу, фізикальне обстеження, спеціалізовані тести (наприклад, оцінка гостроти зору, неврологічне обстеження периферичної нервової системи та електрокардіографію), а також лабораторний моніторинг (див. **Таблицю 2.9.2**).

9.7.1 Моніторинг відповіді на лікування

Відповідь на лікування слід контролювати за допомогою щомісячної мікроскопії мазка мокротиння та посіву, бажано з однаковою частотою. Регулярні клінічні огляди є критично важливими для оцінки поліпшення симптомів ТБ, ефективності схеми лікування та запобігання втраті з-під нагляду (LTFU).

Повторне проведення рентгенологічного обстеження під час лікування не завжди є необхідним, оскільки деякі зміни можуть зберігатися протягом усього лікування і навіть після його завершення; отже, вони не обов'язково свідчать про неефективність лікування. Проте погіршення рентгенологічної картини або нові вогнища ураження (порівняно з початковими) можуть бути ознакою поганої відповіді на лікування. Таким чином, рентгенологічне дослідження слід повторити, якщо на те є клінічні показання.

Зростає кількість даних про стійкість штамів *M. tuberculosis* до бедаквіліну та лінезоліду, особливо серед пацієнтів, які вже отримували ці препарати. Надійне тестування на чутливість (ТМЧ) до бедаквіліну, лінезоліду та всіх препаратів у схемі лікування має вирішальне значення для з'ясування причин відсутності бактеріологічного або клінічного поліпшення. Ідеально, якщо ТМЧ доступне для всіх препаратів, що застосовуються у схемах лікування. Проте це не повинно затримувати початок лікування, яке рятує життя.

Перед початком 9-місячної схеми необхідно визначити бактеріологічний статус пацієнта, включаючи підтвердження ТБ, МР/РР-ТБ (мінімум), а також чутливість до протитуберкульозних препаратів (ПТП). ТМЧ до ПТП також є критично важливим для підбору адекватної 6-місячної схеми, наприклад: BPaLM/BPaL, BDLLfxC, BDLLfx або BDLC. Це дозволяє забезпечити ефективність лікування та уникнути зайвої токсичності. Однак відсутність негайних результатів ТМЧ до ПТП не має затримувати початок лікування, оскільки схеми можуть починатися з комбінацій, що допускають коригування після отримання результатів ТМЧ.

НТП має надавати пріоритет створенню базової ТМЧ-спроможності для бедаквіліну та лінезоліду, особливо у пацієнтів із стійкістю до ПТП. Крім того, ТМЧ слід проводити на зразках від пацієнтів, у яких після 4 місяців лікування не досягнуто бактеріологічної конверсії, або у разі рецидиву під час застосування 6-місячних схем. Також слід розглядати можливість забору ізолятів для секвенування у рамках цього процесу.

Усі пацієнти, особливо діти, повинні перебувати під клінічним наглядом після завершення лікування (бажано протягом 12 місяців) з метою виявлення можливих рецидивів.

Моніторинг лікування для особливих груп населення

Для дітей моніторинг також має включати регулярну оцінку маси тіла, зросту та ІМТ із використанням вікових стандартів зросту відповідно до графіків розвитку. Рентгенологічні обстеження дітям рутинно не проводяться, але можуть бути корисними для виявлення поганої відповіді на лікування у разі клінічного погіршення або появи нових змін порівняно з початковими даними.

Моніторинг лікування вагітних і жінок, які годують грудьми, з МР/РР-ТБ потребує особливої уваги як до безпеки, так і до ефективності. Для цієї категорії можуть бути використані 6-місячна схема BDLLfxC або 9-місячні схеми BLMZ чи модифікована версія з лінезолідом (див. **Розділ 5**). Однак перевагу слід надавати модифікованій 9-місячній схемі BLMZ, оскільки вона передбачає меншу кількість препаратів і має історію застосування під час вагітності. Регулярні оцінки мають включати моніторинг розвитку плода, перевірку стану здоров'я матері та виявлення побічних реакцій, пов'язаних із прийомом препаратів.

Для жінок, які годують грудьми та отримують короткі схеми лікування, потрібен додатковий нагляд для моніторингу стану здоров'я дитини та потенційного впливу лікарських засобів через грудне молоко. У обох випадках надзвичайно важливими є підтримка дотримання лікування та правильне застосування схем МР/РР-ТБ. Медичні працівники повинні забезпечити безперервність догляду між антенатальними службами та службами з лікування ТБ, які в умовах високого тягаря хвороби часто слабо інтегровані. Налагоджена комунікація між медичним персоналом і пацієнткою є критично важливою для уникнення необґрунтованих змін у схемі лікування, зменшення стигми та запобігання втраті пацієнтів з-під нагляду (LTFU).

Щодо людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), наразі існує обмежена кількість даних, але деякі поточні дослідження демонструють обнадійливі результати. Моніторинг має зосереджуватись на регулярному визначенні вірусного навантаження та підрахунку CD4-клітин, ретельному скринінгу на взаємодії між

протитуберкульозними препаратами та антиретровірусною терапією (АРТ), уважному спостереженні за потенційною токсичністю та забезпеченні підтримки дотримання лікування як ТБ, так і ВІЛ.

Визначення результатів лікування та рамки звітності для схем лікування МС-ТБ — як коротких, так і подовжених — відповідають тим, що використовуються для лікування пацієнтів з МЧ-ТБ (див. **Розділ 10, Глава 1**).

9.7.2 Моніторинг безпеки

Активний нагляд за побічними реакціями (АЕ) є важливим для всіх схем лікування МС-ТБ з метою забезпечення безпеки пацієнтів і мінімізації як короткострокових, так і довготривалих ускладнень. Рамкова структура ВООЗ щодо активного моніторингу безпеки лікарських засобів (aDSM) (див. **Додаток 3**) має застосовуватися до всіх пацієнтів, які отримують схеми лікування МС-ТБ.

Рекомендований графік обстежень — на етапі базового оцінювання, під час лікування та після його завершення (див. **таблицю 2.9.2** і **додаток 2**) — поширюється на всі схеми ЛС-ТБ: 6-місячні, 9-місячні та подовжені. Ці рекомендації забезпечують комплексний моніторинг пацієнта, охоплюючи як ефективність лікування, так і безпеку. Графік обстежень також має враховувати особливі клінічні ситуації, коли може знадобитися більш часте спостереження — наприклад, у разі електролітних порушень, гематологічних відхилень або змін на ЕКГ. Крім того, тісніший моніторинг рекомендований для груп підвищеного ризику, включаючи: людей похилого віку, ЛЖВ, пацієнтів із гепатитом В або С, осіб із цукровим діабетом, пацієнтів із середньо- або тяжкою печінковою/нирковою недостатністю, осіб із анемією або порушенням зору на початку лікування (наприклад, глаукома, катаракта, дальтонізм). Аудіометрію та специфічні біохімічні тести також слід проводити, якщо у схемі лікування використовуються відповідні лікарські засоби.

Формування додаткової доказової бази щодо побічних реакцій посилить профіль безпеки коротких схем у різних умовах впровадження. НТП повинні здійснювати активний нагляд за безпекою лікарських засобів для забезпечення належного догляду за пацієнтами, повідомляти про ПР до відповідного органу з фармаконагляду в країні та робити внесок у розробку як національної, так і глобальної політики.

Таблиця 2.9.2. Рекомендований графік обстежень на базовому етапі, під час лікування та після його завершення для пацієнтів, які отримують лікування МС-ТБ.

Обстеження	Базовий рівень	2-й тиждень від початку лікування (для схем, що містять лінезолід)	Щомісячно	Кінець лікування	6-й і 12-й місяць після лікування
Клінічне обстеження лікарем, включаючи вагу/ІМТ	✓	✓	✓	✓	✓
Бактеріологічні тести					
Мікроскопія мазка	✓		✓	✓	✓
Посів мокротиння на туберкульоз	✓		✓	✓	✓
ТМЧ (тест на лікарську чутливість): Xpert MTB/XDR або тест LPA першого та другого ряду	✓		у випадку, якщо посів з алишається позитивним на 4-му місяці лікування, при повторному позитивному посіві або позитивному результаті під час післялікувального спостереження		
Фенотипова ТМЧ	✓				

Обстеження	Базовий рівень	2-й тиждень від початку лікування (для схем, що містять лінезолід)	Щомісячно	Кінець лікування	6-й і 12-й місяць після лікування
Діагностичні тести					
Рентген грудної клітки (Проводити кожні 6 місяців під час лікування)	✓			✓	✓
ЕКГ (Якщо схема містить бедаквілін, деламанід, претоманід, моксифлоксацин, левофлоксацин або клофазимін)	✓		Для пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями або при наявності симптомів, таких як серцебиття, запаморочення чи непритомність	✓	
Перевірка гостроти зору та кольорового сприйняття (Якщо схема містить лінезолід або етамбутол)	✓	✓	✓	✓	
Скринінг периферичної нейропатії (Якщо схема містить лінезолід, ізоніазид, циклосерин, терізидон, левофлоксацин, моксифлоксацин або амікацин)	✓	✓	✓	✓	
Скринінг психічного здоров'я (PHQ-9)	✓		✓ (Якщо схема містить Cs або Hh)	✓	
Біохімічні / гематологічні / імунологічні тести					
Аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспартатамінотрансфераза (АСТ) (Якщо схема містить піразинамід, ізоніазид, претоманід, бедаквілін, етіонамід / протіонамід, циклосерин / терізидон і PAS)	✓		✓	✓	
Загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів (Якщо схема містить лінезолід, меропенем, ізоніазид або претоманід)	✓	✓	✓	✓	
Глюкоза натще та/або глікований гемоглобін (HbA1C)	✓				

Обстеження	Базовий рівень	2-й тиждень від початку лікування (для схем, що містять лінезолід)	Щомісячно	Кінець лікування	6-й і 12-й місяць після лікування
Сироватковий калій	✓				
Креатинін	✓		✓ (Якщо схема містить амікацин або стрептоміцин)		
Тиреотропний гормон (ТТГ)	✓ (Якщо схема містить протіонамід / етіонамід або PAS; визначення проводиться кожні 3 місяці)				
Альбумін (Якщо схема містить деламанід)	✓				
Тест на вагітність (Для жінок репродуктивного віку)	✓				
Скринінг на ВІЛ	✓				
CD4 (Останній доступний результат, якщо пацієнт є ЛЖВ)	✓				
HBsAg і anti-HCV	✓				

ІМТ — індекс маси тіла; ЗАК — загальний аналіз крові; МС-ТБ — медикаментозно-стійкий туберкульоз; ТМЧ — тестування на лікарську чутливість; ЕКГ — електрокардіограма; Hb — гемоглобін; HBsAg — поверхневий антиген вірусу гепатиту B; HCV — вірус гепатиту C; ВІЛ — вірус імунодефіциту людини; LPA — тест з гібридизаційною пробою; МР/РР-ТБ — мультирезистентний або рифампіцин-резистентний ТБ; PHQ-9 — опитувальник оцінки психічного здоров'я; ЛЖВ — люди, які живуть з ВІЛ; ТБ — туберкульоз.

Препарати: Am — амікацин; Bdq — бедаквілін; Cfz — клофазимін; Cs — циклосерин; Dlm — деламанід; E — етамбутол; Eto — етіонамід; H — ізоніазид; Hh — ізоніазид у високій дозі; Lfx — левофлоксацин; Lzd — лінезолід; Mfx — моксифлоксацин; Mpm — меропенем; Pa — претоманід; PAS — пара-аміносаліцилова кислота; Pto — протіонамід; Trd — терізидон; Z — піразинамід.

Примітка: цей графік застосовується до всіх рекомендованих схем лікування МР/РР-ТБ .

9.8 Визначення результатів лікування

Стандартизовані визначення результатів лікування наведено в **Розділі 10, Главі 1**.. Ці визначення дозволяють присвоїти результат лікування всім пацієнтам з медикаментозно-чутливим ТБ (МЧ-ТБ) або медикаментозно-стійким ТБ (МС-ТБ) після завершення лікування (наприклад, вилікуваний або успішне лікування), або у разі несприятливих подій (наприклад, втрата з-під нагляду, неуспіх або смерть). Попри те, що з 2020 року визначення результатів лікування були уніфіковані, незначні відмінності між МЧ-ТБ і МС-ТБ залишаються (наприклад, моніторинг лікування — за допомогою посіву мокротиння для МС-ТБ і мікроскопії мазка для МЧ-ТБ) (*184*). Незважаючи на врахування нових бактеріологічних тестів, моніторинг лікування, як і раніше, ґрунтується на наявних інструментах (тобто посіви мокротиння для МС-ТБ і мікроскопія мокротиння для МЧ-ТБ), попри їхні обмеження.

9.9 Подальше спостереження після завершення лікування

Пацієнти, які завершили курс лікування ЛС-ТБ із позитивним результатом, за можливості мають перебувати під спостереженням щодо рецидиву протягом щонайменше 12 місяців після завершення лікування. Деякі програми можуть мати спроможність забезпечити таке спостереження й зафіксувати додатковий, факультативний результат, описаний у стандартних визначеннях результатів лікування ВООЗ (*184*).

Пацієнт, у якого знову діагностовано ТБ після завершення лікування, може мати рецидив того ж штаму або бути інфікованим новим штамом. Генетичне типування дозволяє порівняти початковий і повторний штами. У багатьох країнах ця технологія недоступна. Там, де вона є, встановлення рецидиву через реінфекцію може бути важливим доказом для вибору нової схеми лікування. Якщо програма має технічну спроможність, бажано заморожувати вихідні зразки пацієнтів, щоб у разі рецидиву або неуспіху лікування, пов'язаного з набутою стійкістю, можна було порівняти штами.

Пацієнти, у яких схема МС-ТБ не дала позитивного результату, становлять окрему категорію і часто мають останній шанс на лікування.

Цей посібник пропонує графік спостереження після завершення лікування, наведений у **Таблиці 2.9.3.** Контрольні посіви мокротиння проводяться на 6-му і 12-му місяці після лікування незалежно від наявності симптомів ТБ. Комбінований графік післялікувального спостереження подано в **таблиці 2.9.3**.

Пацієнта необхідно поінформувати про необхідність звернутися до програми у разі появи симптомів ТБ у себе або у близьких. Після завершення 12-місячного періоду спостереження пацієнту присвоюється один із результатів: успішне лікування без рецидиву, рецидив, смерть або втрата з-під нагляду.

Таблиця 2.9.3. Графік спостереження після завершення лікування

Заходи	3 місяці після завершення лікування	6 місяців після завершення лікування	9 місяців після завершення лікування	12 місяців після завершення лікування
Особистий візит до клініки* або телефонний контакт*	X	X	X	X
Мікроскопія мазка та посів (проводяться незалежно від наявності симптомів рецидиву)	за показаннями	X	за показаннями	X
Рентген грудної клітки	за показаннями	за показаннями	за показаннями	за показаннями
Будь-який позитивний посів у післялікувальний період	Провести тестування на стійкість до всіх препаратів			

* Клінічний візит повинен включати вимірювання ваги, розрахунок ІМТ, короткий скринінг на периферичну нейропатію, а також будь-які інші клінічні або лабораторні обстеження залежно від симптомів.

* Телефонний контакт допустимий лише у випадках, коли пацієнт не має змоги прибути на особистий візит до клініки. Спілкування має відбуватись безпосередньо з пацієнтом, якщо тільки не надано дозволу на обговорення стану здоров'я з членом родини або уповноваженою особою.

Джерела (Розділ 2)

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025.
2. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf).
3. WHO consolidated guideline on tuberculosis. Module 1: Prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240002906-eng.pdf).
4. WHO handbook for guideline development – 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960).
5. Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, van Gemert W, D'Ambrosio L, Zignol M et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. Eur Respir J. 2013;42:252–71 (https://doi.org/10.1183/09031936.00157212).
6. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance [WHO/HTM/TB/2016.07]. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf).
7. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 5th edition. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://www.who.int/publications/i/item/9789241549134).
8. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04). Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf).
9. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2024 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240089488).
10. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/275469).
11. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2024 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240089501).
12. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection: Web annex B: critical concentrations for pretomanid and cycloserine: WHO policy statement, 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2024 (https://iris.who.int/handle/10665/376285). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/publications/i/item/ WHO-CDS-TB-2018.5).
14. Baker MA, Harries AD, Jeon C Y, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. BMC Med. 2011;9:81 (https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-81).

15. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/130918).

16. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf).

17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240047716).

18. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, Rachow A, van der Zalm MM, Schoch OD. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. Respiration. 2021;100:751–63 (10.1159/000512531).

19. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021).

20. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662).

21. Multi-country operational research on the effectiveness and safety of the BPaL regimen for drug-resistant tuberculosis: Unpublished partial cohort analysis (350 individuals enrolled from Indonesia, Kyrgyzstan, the Philippines, Uzbekistan, Vietnam [LIFT-TB initiative], and Nigeria. 2020–2023). Netherlands: KNCV Tuberculosis Foundation (KNCV TB Plus); Unpublished.

22. Salinger DH, Nedelman JR, Mendel C, Spigelman M, Hermann DJ. Daily Dosing for Bedaquiline in Patients with Tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63 (10.1128/aac.00463–19).

23. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2022;387:810–23 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430).

24. Cevik M, Thompson LC, Upton C, Rolla VC, Malahleha M, Mmbaga B et al. Bedaquiline-pretomanid-moxifloxacin-pyrazinamide for drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis treatment: a phase 2c, open-label, multicentre, partially randomised controlled trial. The Lancet Infectious Diseases. 2024;24:1003–14 (10.1016/S1473–3099(24)00223–8).

25. Trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BPaMZ in drug-sensitive (DS-TB) adult patients and drug-resistant (DR-TB) adult patients) (SimpliciTB) [website]. ClinicalTrials.gov. : 2019 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338621).

26. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2020;8:383–94 (10.1016/s2213–2600(20)30047–3).

27. Imperial MZ, Nedelman JR, Conradie F, Savic RM. Proposed linezolid dosing strategies to minimize adverse events for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 2022;74:1736–47 (https://doi.org/10.1093/cid/ciab699).

28. Alghamdi WA , Al-Shaer MH, An G, Alsultan A, Kipiani M, Barbakadze K et al. Population pharmacokinetics of linezolid in tuberculosis patients: dosing regimen simulation and target attainment analysis. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64 (https://doi.org/10.1128/aac.01174-20).

29. Rao GG, Konicki R, Cattaneo D, Alffenaar JW, Marriott DJE, Neely M. Therapeutic drug monitoring can improve linezolid dosing regimens in current clinical practice: a review of linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics. Ther Drug Monit. 2020;42:83–92 (https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000710).

30. Howell P, Upton C, Mvuna N, Olugbosi M. Sterile tuberculous granuloma in a patient with XDR-TB treated with bedaquiline, pretomanid and linezolid. BMJ Case Rep. 2021;14 (https://doi.org/10.1136/bcr-2021-245612).

31. Salinger DH, Subramoney V, Everitt D, Nedelman JR. Population pharmacokinetics of the antituberculosis agent pretomanid. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63 (https://doi.org/10.1128/aac.00907-19).

32. Pandie M, Wiesner L, McIlleron H, Hughes J, Siwendu S, Conradie F et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. J Antimicrob Chemother. 2016;71:1037–40 (https://doi.org/10.1093/jac/dkv447).

33. Brust JCM, Gandhi NR, Wasserman S, Maartens G, Omar S V, Ismail NA et al. Effectiveness and cardiac safety of bedaquiline-based therapy for drug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2021;73:2083–92 (https://doi.org/10.1093/cid/ciab335).

34. Brill MJ, Svensson EM, Pandie M, Maartens G, Karlsson MO. Confirming model-predicted pharmacokinetic interactions between bedaquiline and lopinavir/ritonavir or nevirapine in patients with HIV and drug-resistant tuberculosis. Int J Antimicrob Agents. 2017;49:212–7 (https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.10.020).

35. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. Eur Respir J. 2016;48:1160–70 (https://doi.org/10.1183/13993003.00462-2016).

36. Rifat D, Li S-Y, Ioerger T, Shah K, Lanoix J-P, Lee J et al. Mutations in fbiD (Rv2983) as a novel determinant of resistance to pretomanid and delamanid in *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2020;65:e01948–20 (https://doi.org/10.1128/AAC.01948-20).

37. Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole S T. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:2979–81 (https://doi.org/10.1128/aac.00037-14).

38. Global Drug Facility (GDF) estimated prices for select drug-resistant TB treatment regimens [website]. Geneva: Stop TB Partnership; 2025 (https://www.stoptb.org/what-we-do/facilitate-access-tb-drugs-diagnostics/ global-drug-facility-gdf/buyers/plan-order).

39. Mulder C, Rupert S, Setiawan E, Mambetova E, Edo P, Sugiharto J et al. Budgetary impact of using BPaL for treating extensively drug-resistant tuberculosis. BMJ Glob Health. 2022;7 (https://doi.org/10.1136/ bmjgh-2021-007182).

40. Gomez GB, Siapka M, Conradie F, Ndjeka N, Garfin AMC, Lomtadze N et al. Cost-effectiveness of bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa, Georgia and the Philippines. BMJ Open. 2021;11:e051521 (https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051521).

41. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025.

42. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129).

43. ClinicalTrials.gov. BEAT Tuberculosis (NCT04062201): Building Evidence for Advancing New Treatment for Rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB) comparing a short course of treatment (containing bedaquiline, delamanid and linezolid) with the current South African standard of care [website]. (https://clinicaltrials.gov/study/NCT04062201).

44. Management of rifampicin resistant tuberculosis: a clinical reference guide. Pretoria: South Africa National Department of Health; 2019 (https://sahivsoc.org/Files/management%20of%20rifampicin-resistant%20tb%20booklet%201219%20v6.pdf).

45. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, Solanki R, Sridhar R, Anande L et al. Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2022;76:e938–46 (10.1093/cid/ciac528).

46. Use of delamanid in children and adolescents with multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis: information note. Geneva: World Health Organization; 2023 (https://www.who.int/publications/i/ item/9789240074309).

47. Derendinger B, Dippenaar A, de Vos M, Huo S, Alberts R, Tadokera R et al. Bedaquiline resistance in patients with drug-resistant tuberculosis in Cape Town, South Africa: a retrospective longitudinal cohort study. Lancet Microbe. 2023;4:e972-e82 (10.1016/S2666–5247(23)00172–6).

48. Ismail NA, Omar S V, Moultrie H, Bhyat Z, Conradie F, Enwerem M et al. 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. Lancet Infect Dis. 2022;22:496–506 (10.1016/S1473–3099(21)00470–9).

49. Mallick JS, Nair P, Abbew ET, Van Deun A, Decroo T. Acquired bedaquiline resistance during the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review. JAC Antimicrob Resist. 2022;4:dlac029 (10.1093/jacamr/dlac029).

50. Brooks JT, Solans B P, Beranger A, Schaaf HS, van der Laan L, Sharma S et al. Linezolid Pharmacokinetic-Anemia Modeling in Children with Rifampicin-Resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2024; (10.1093/cid/ciae497).

51. Conradie F. High rate of successful outcomes treating RR-TB with a delamanid-bedaquiline regimen in BEAT Tuberculosis: an interim analysis: World Conference on Lung Health 2022. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2022.

52. Management of rifampicin-resistant tuberculosis: a clinical reference guide. Pretoria: National Department of Health, South Africa; 2019 (https://www.health.gov.za/wp-content/uploads/2020/11/management-of-rifampicin-resistant-tb-booklet-0220-v11.pdf).

53. Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016;15:41 (https://doi.org/10.1186/s12941-016-0156-y).

54. Jaspard M, Butel N, El Helali N, Marigot-Outtandy D, Guillot H, Peytavin G et al. Linezolid-associated neurologic adverse events in patients with multidrug-resistant tuberculosis, France. Emerg Infect Dis. 2020;26:1792–800 (https://doi.org/10.3201/eid2608.191499).

55. Taubel J, Prasad K, Rosano G, Ferber G, Wibberley H, Cole ST et al. Effects of the fluoroquinolones moxifloxacin and levofloxacin on the QT subintervals: sex differences in ventricular repolarization. J Clin Pharmacol. 2020;60:400–8 (https://doi.org/10.1002/jcph.1534).

56. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764).

57. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Giraud F, Beltrand E et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. J Antimicrob Chemother. 2004;54:798–802 (https://doi.org/10.1093/jac/dkh409).

58. Kerkhoff AD, Meintjes G, Opie J, Vogt M, Jhilmeet N, Wood R et al. Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20:193– 201 (https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0558).

59. Barzegari S, Afshari M, Movahednia M, Moosazadeh M. Prevalence of anemia among patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Indian J Tuberc. 2019;66:299–307 (https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2019.04.002).

60. Oehadian A, Santoso P, Menzies D, Ruslami R. Concise clinical review of hematologic toxicity of linezolid in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: role of mitochondria. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2022;85:111–21 (https://doi.org/10.4046/trd.2021.0122).

61. Harris RC, Grandjean L, Martin L J, Miller A J, Nkang JE, Allen V et al. The effect of early versus late treatment initiation after diagnosis on the outcomes of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review. BMC Infect Dis. 2016;16:193 (https://doi.org/10.1186/s12879-016-1524-0).

62. Htun YM, Khaing TMM, Aung NM, Yin Y, Myint Z, Aung ST et al. Delay in treatment initiation and treatment outcomes among adult patients with multidrug-resistant tuberculosis at Yangon Regional Tuberculosis Centre, Myanmar: a retrospective study. PLoS One. 2018;13:e0209932 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209932).

63. Kempker RR, Kipiani M, Mirtskhulava V, Tukvadze N, Magee MJ, Blumberg HM. Acquired drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and poor outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis. Emerg Infect Dis. 2015;21:992–1001 (https://doi.org/10.3201/eid2106.141873).

64. Shenje J, Ifeoma Adimora-Nweke F, Ross IL, Ntsekhe M, Wiesner L, Deffur A et al. Poor penetration of antibiotics into pericardium in pericardial tuberculosis. EBioMedicine. 2015;2:1640–9 (https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.025).

65. Bonnet I, Haddad E, Guglielmetti L, Bemer P, Bernard L, Bourgoin A et al. Clinical features and outcome of multidrug-resistant osteoarticular tuberculosis: a 12-year case series from France. Microorganisms. 2022;10 (https://doi.org/10.3390/microorganisms10061215).

66. Wen S, Zhang T, Yu X, Dong W, Lan T, Fan J et al. Bone penetration of linezolid in osteoarticular tuberculosis patients of China. Int J Infect Dis. 2021;103:364–9 (https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.203).

67. Isanaka S, Mugusi F, Urassa W, Willett WC, Bosch RJ, Villamor E et al. Iron deficiency and anemia predict mortality in patients with tuberculosis. J Nutr. 2012;142:350–7 (https://doi.org/10.3945/jn.111.144287).

68. Management of drug-resistant tuberculosis in children: a field guide, 6th ed. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; 2024.

69. Lotia Farrukh I, Lachenal N, Adenov MM, Ahmed S, Algozhin Y, Coutisson S et al. Pregnancy and Birth Outcomes in Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis Treated With Regimens That Include New and Repurposed Drugs. Clin Infect Dis. 2024;78:144–8 (10.1093/cid/ciad445).

70. Gupta A, Mathad JS, Abdel-Rahman SM, Albano JD, Botgros R, Brown V et al. Toward Earlier Inclusion of Pregnant and Postpartum Women in Tuberculosis Drug Trials: Consensus Statements From an International Expert Panel. Clin Infect Dis. 2016;62:761–9 (10.1093/cid/civ991).

71. Velásquez G, Gouillou M, Berikova E, Bonne M, Lachenal N, Lecca L et al. Efficacy and safety of endTB regimens for fluoroquinolone-susceptible RR-TB in people with HIV. Denver, CO: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2024 (https://www.croiconference.org/abstract/efficacy-and-safety-of-endtb-regimens-for-fluoroquinolone-susceptible-rr-tb-in-people-with-hiv/).

72. Melikyan N, Huerga H, Atshemyan H, Kirakosyan O, Sargsyants N, Aydinyan T et al. Concomitant treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals and multidrug-resistant tuberculosis is effective and safe. Open Forum Infect Dis. 2021;8:ofaa653 (https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa653).

73. Rich M. The Role of Pyrazinamide in the endTB Regimens. 2024.

74. Irwin SM, Prideaux B, Lyon ER, Zimmerman MD, Brooks EJ, Schrupp CA et al. Bedaquiline and pyrazinamide treatment responses are affected by pulmonary lesion heterogeneity in *Mycobacterium tuberculosis i*nfected C3HeB/FeJ Mice. ACS Infect Dis. 2016;2:251–67 (https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00127).

75. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2020;382:893–902 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814).

76. Berry C, du Cros P, Fielding K, Gajewski S, Kazounis E, McHugh TD et al. TB-PRACTECAL: study protocol for a randomised, controlled, open-label, phase II-III trial to evaluate the safety and efficacy of regimens containing bedaquiline and pretomanid for the treatment of adult patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. Trials. 2022;23:484 (https://doi.org/10.1186/s13063-022-06331-8).

77. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment – tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240053519).

78. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.20). Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258941/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf).

79. Huerga H, Khan U, Bastard M, Mitnick CD, Lachenal N, Khan PY et al. Safety and effectiveness outcomes from a 14-country cohort of patients with multi-drug resistant tuberculosis treated concomitantly with bedaquiline, delamanid and other second-line drugs. Clin Infect Dis. 2022:ciac176 (https://doi.org/10.1093/cid/ciac176).

80. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update (WHO/HTM/TB/2011.6). Geneva: World Health Organization; 2011 (https://www.who.int/publications/i/item/9789241501583).

81. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.7). Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf).

82. Line probe assays for detection of drug-resistant tuberculosis: interpretation and reporting manual for laboratory staff and clinicians. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240046665).

83. Dookie N, Khan A, Padayatchi N, Naidoo K. Application of next generation sequencing for diagnosis and clinical management of drug-resistant tuberculosis: Updates on recent developments in the field. Front Microbiol. 2022;13 (https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.775030).

84. The CRyPTIC Consortium. Genome-wide association studies of global *Mycobacterium tuberculosis* resistance to 13 antimicrobials in 10,228 genomes identify new resistance mechanisms. PLoS Biol. 2022;20:e3001755 (https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001755).

85. Moodliar R, Aksenova V, Frias MVG, van de Logt J, Rossenu S, Birmingham E et al. Bedaquiline for multidrug-resistant TB in paediatric patients. Int J Tuberc Lung Dis. 2021;25:716–24 (https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0022).

86. Ndjeka N, Campbell JR, Meintjes G, Maartens G, Schaaf HS, Hughes J et al. Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2022;22:1042–51 (https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00811-2).

87. Kim CT, Kim T-O, Shin H-J, Ko YC, Hun Choe Y, Kim H-R et al. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. Eur Respir J. 2018;51:1702467 (https://doi.org/10.1183/13993003.02467-2017).

88. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. Eur Respir J. 2017;50:1801386 (https://doi.org/10.1183/13993003.01462-2017).

89. Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dû D, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2017;49:1601799 (https://doi.org/10.1183/13993003.01799-2016).

90. Dooley KE, Rosenkranz S, Conradie F, Moran L, Hafner R, von Groote-Bidlingmaier F et al. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: the DELIBERATE trial (DELamanId BEdaquiline for ResistAnt TubErculosis). Maryland: Johns Hopkins University School of Medicine; Unpublished.

91. Olayanju O, Esmail A, Limberis J, Dheda K. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2020;55:1901181 (https://doi.org/10.1183/13993003.01181-2019).

92. International standards for tuberculosis care. 3rd edition. The Hague: TB CARE 1; 2014 (https://www.who.int/publications/m/item/international-standards-for-tuberculosis-care).

93. Hewison C, Khan U, Bastard M, Lachenal N, Coutisson S, Osso E et al. Safety of treatment regimens containing bedaquiline and delamanid in the endTB Cohort. Clin Infect Dis. 2022;75:1006–13 (https://doi.org/10.1093/cid/ciac019).

94. Ismail N, Rivière E, Limberis J, Huo S, Metcalfe JZ, Warren RM et al. Genetic variants and their association with phenotypic resistance to bedaquiline in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and individual isolate data analysis. Lancet Microbe. 2021;2:e604–e16 (https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00175-0).

95. Wu S-H, Chan H-H, Hsiao H-C, Jou R. Primary bedaquiline resistance among cases of drug-resistant tuberculosis in Taiwan. Front Microbiol. 2021;12 (https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.754249).

96. Tang S, Ya o L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Eur Respir J. 2015;45:161–70 (https://doi.org/10.1183/09031936.00035114).

97. Im JH, Baek JH, Kwon HY, Lee J-S. Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. Int J Infect Dis. 2015;31:47–52 (https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.009).

98. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. New Eng J Med. 2012;367:1508–18 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201964).

99. Mao Y, Dai D, Jin H, Wang Y. The risk factors of linezolid-induced lactic acidosis: a case report and review. Med. 2018;97:e12114 (https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012114).

100. Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/260440).

101. Wasserman S, Brust JC, Abdelwahab MT, Little F, Denti P, Wiesner L et al. Linezolid toxicity in patients with drug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. J Antimicrob Chemother. 2022;77:1146–54 (https://doi.org/10.1093/jac/dkac019).

102. Diacon AH, De Jager VR, Dawson R, Narunsky K, Vanker N, Burger DA et al. Fourteen-day bactericidal activity, safety, and pharmacokinetics of linezolid in adults with drug-sensitive pulmonary tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64 (https://doi.org/10.1128/AAC.02012-19).

103. Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. Clin Infect Dis. 2006;42:1578–83 (https://doi.org/10.1086/503839).

104. Tyeku N, Apolisi I, Daniels J, Beko B, Memani B, Cengani L et al. Pediatric delamanid treatment for children with rifampicin-resistant TB. Int J Tuberc Lung Dis. 2022;26:986–8 (https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0264).

105. Tucker EW, Pieterse L, Zimmerman MD, Udwadia ZF, Peloquin CA, Gler MT et al. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63 (https://doi.org/10.1128/AAC.00913-19).

106. Management of drug-resistant tuberculosis in pregnant and peripartum people: a field guide. First edition. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; 2022 (https://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2022/09/DRTB-Field-Guide-Pregnancy_Sept_2022.pdf).

107. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Amsterdam: European Medicines Agency; 2019 (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products).

108. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A (eds). GRADE handbook. Hamilton, Canada;2013 (https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html).

109. Cannon J P, Lee TA , Clark NM, Setlak P, Grim SA. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2014;69:2043–55 (https://doi.org/10.1093/jac/dku111).

110. Chambers HF, Turner J, Schecter GF, Kawamura M, Hopewell PC. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:2816–21 (https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2816-2821.2005).

111. Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, Belitsky V, Mitnick C, Nuermberger EL et al. World Health Organization Group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential? J Infect Dis. 2013;207:1352–8 (https://doi.org/10.1093/infdis/jis460).

112. Garges H P, Alexander KA. Pharmacology review: newer antibiotics: imipenem/cilastatin and meropenem. NeoReviews. 2003;4:364e–8 (https://doi.org/10.1542/neo.4.12.e364).

113. Hornik C P, Herring AH, Benjamin DK, Capparelli E V, Kearns GL, van den Anker J et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:748–53 (https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828be70b).

114. Dauby N, Muylle I, Mouchet F, Sergysels R, Payen M-C. Meropenem/clavulanate and linezolid treatment for extensively drug-resistant tuberculosis. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:812–3 (https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182154b05).

115. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. Eur Respir J. 2013;41:1386–92 (https://doi.org/10.1183/09031936.00124312).

116. Payen M, Muylle I, Vandenberg O, Mathys V, Delforge M, Van den Wijngaert S et al. Meropenem-clavulanate for drug-resistant tuberculosis: a follow-up of relapse-free cases. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22:34–9 (https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0352).

117. Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22:17–25 (https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0498).

118. Information for healthcare professionals: gatifloxacin (marketed as Tequin) [website]. US Food and Drug Administration; 2006 (https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm107821.htm).

119. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA , Stumpo C et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. New Eng J Med. 2006;354:1352–61 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa055191).

120. Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, Mamtani M, Kulkarni H. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12:139–45 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18230245/).

121. Clinical and programmatic guide for patient management with new TB drugs. endTB Consortium; 2018 (https://www.endtb.org/sites/default/files/2018-04/Guide%20for%20New%20TB%20Drugs%20Version%204.0.pdf).

122. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. Tuberculosis. 2010;90:375–92 (https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.07.003).

123. Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:6297–301 (https://doi.org/10.1128/AAC.02784-14).

124. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel J P, Torok ME, Van Wart SA et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:3244–53 (https://doi.org/10.1128/AAC.00064-11).

125. Curry International Tuberculosis Center, California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. California: University of California San Francisco; 2016 (https://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition).

126. Daley CL. *Mycobacterium tuberculosis* complex. In: Yu V, Merigan TJ & Barriere S (eds.), In: Antimicrobial Therapy and Vaccines: Williams & Wilkins; 1999:531–6.

127. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clin Pharmacokinet. 1985;10:532–4 (https://doi.org/10.2165/00003088-198510060-00006).

128. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf;jsessionid=2FD2A34B73DE7_6E3C987F452664F8BAC).

129. Ramachandran G, Kumar AH, Srinivasan R, Geetharani A, Sugirda P, Nandhakumar B et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. Indian J Med Res. 2012;136:979 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391793/).

130. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. Cardiology. 2011;120:103–10 (https://doi.org/10.1159/000334441).

131. Cho Y, Park HS. Association of oral ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin and moxifloxacin with the risk of serious ventricular arrhythmia: a nationwide cohort study in Korea. BMJ Open. 2018;8 (http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020974).

132. Baniasadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. European J Gastroent Hepatol. 2010;22:1235–8 (https:// doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA2716).

133. van Hest R, Baars H, Kik S, van Gerven P, Trompenaars M-C, Kalisvaart N et al. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment. Clin Infect Dis. 2004;39:488–96 (https://doi.org/10.1086/422645).

134. Peloquin CA, Jaresko GS, Yong C-L, Keung A, Bulpitt AE, Jelliffe RW. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:2670–9 (https://doi.org/10.1128/AAC.41.12.2670).

135. Global Drug Facility – Procurement and supply – List of products available [website]. Stop TB Partnership; 2022 (https://www.stoptb.org/global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog).

136. Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/news-room/articles-detail/public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-rifampicin-and-multidrug-resistant-(mdr-rr-tb)-tuberculosis).

137. Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/news-room/articles-detail/public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis).

138. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012;9:e1001300 (10.1371/journal.pmed.1001300).

139. Campbell J, Falzon D, Mirzayev F, Jaramillo E, Migliori G, Mitnick C et al. Improving quality of patient data for treatment of multidrug- or rifampin-resistant tuberculosis. Emerg Infect Dis. 2020;26 (https://doi.org/10.3201/eid2603.190997).

140. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y et al. Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. Clin Infect Dis. 2016;62:887– 95 (https://doi.org/10.1093/cid/ciw002).

141. Kang M, Kim H, Choi Y, Kim K, Shim Y, Koh W et al. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. Ann Thorac Surg. 2010;89:1597–602 (https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.02.020).

142. Harris RC, Khan MS, Martin L J, Allen V, Moore DAJ, Fielding K et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2016;16 (https://doi.org/10.1186/s12879-016-1585-0).

143. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126).

144. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. J Med Assoc Thai. 1996;79:83–90 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8868018/).

145. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. Tubercle Lung Dis. 1994;75:203–7 (https://doi.org/10.1016/0962-8479(94)90009-4).

146. Malhotra HS, Garg RK, Singh MK, Agarwal A, Verma R. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis. Ann Trop Med Parasit. 2009;103:625–34 (https://doi.org/10.1179/000349809X12502035776315).

147. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. Pediatrics. 1997;99:226–31 (https://doi.org/10.1542/peds.99.2.226).

148. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TTO, Nguyen TCT et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. New Eng J Med. 2004;351:1741–51 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa040573).

149. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013;13:223–37 (https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70321-3).

150. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. Heart. 2000;84:183–8 (https://doi.org/10.1136/heart.84.2.183).

151. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. New Eng J Med. 2014;371:1121–30 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407380).

152. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD000526 (https://doi.org/10.1002/14651858.CD000526).

153. Reuter H, Burgess L J, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. Cardiovasc J S Afr. 2006;17:233–8 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17117227/).

154. Schrire V. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town: an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. S Afr Med J. 1959;33:810–7 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14443596/).

155. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. Lancet. 1988;2:759–64 (https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92415-4).

156. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. Lancet. 1987;2:1418–22 (https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91127-5).

157. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593).

158. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2020; (https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3).

159. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048).

160. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851).

161. Olaru ID, Beliz Meier M, Mirzayev F, Prodanovic N, Kitchen PJ, Schumacher SG et al. Global prevalence of hepatitis B or hepatitis C infection among patients with tuberculosis disease: systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2023;58:101938 (https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101938).

162. Zoratti MJ, Siddiqua A, Morassut RE, Zeraatkar D, Chou R, van Holten J et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a systematic literature review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020;18:100237 (https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.12.007).

163. Olaru ID, Beliz Meier M, Schumacher SG, Prodanovic N, Kitchen PJ, Mirzayev F et al. Co-administration of treatment for drug-resistant TB and hepatitis C. Int J Tuberc Lung Dis. 2023;27:66–8 (https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0403).

164. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240052734).

165. HEP drug interactions [website]. Liverpool: University of Liverpool; 2024 (https://www.hep-druginteractions.org).

166. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [website]. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America; 2024 (https://www.hcvguidelines.org/).

167. Dhiman RK, Saraswat VA, Rajekar H, Reddy C, Chawla YK. A guide to the management of tuberculosis in patients with chronic liver disease. J Clin Exp Hepatol. 2012;2:260–70 (https://doi.org/10.1016/j.jceh.2012.07.007).

168. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:935–52 (https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1666ST).

169. Kempker RR, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Burch G, Peloquin CA. A Pharmacology Perspective of Simultaneous Tuberculosis and Hepatitis C Treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63 (10.1128/AAC.01215–19).

170. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN, Canadian Drug Safety Effectiveness Research Network. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. CMAJ. 2012;184:1565–70 (https://doi.org/10.1503/cmaj.111823).

171. Budha NR, Lee RE, Meibohm B. Biopharmaceutics, pharmacokinetics and pharmacodynamics of antituberculosis drugs. Curr Med Chem. 2008;15:809–25 (https://doi.org/10.2174/092986708783955509).

172. Kirby WM, Clarke JT, Libke RD, Regamey C. Clinical pharmacology of amikacin and kanamycin. J Infect Dis. 1976;134 SUPPL:S312–5 (https://doi.org/10.1093/infdis/135.supplement_2.s312).

173. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:603–62 (https://doi.org/10.1164/rccm.167.4.603).

174. Gumbo T. Chemotherapy of tuberculosis, *Mycobacterium avium* complex disease, and leprosy. In: Brunton L, Knollmann B & Hilal-Dandan R (eds.), In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York, NY: McGraw Hill Medical; 2018.

175. De Bus L, Depuydt P, Libbrecht L, Vandekerckhove L, Nollet J, Benoit D et al. Severe drug-induced liver injury associated with prolonged use of linezolid. J Med Toxicol. 2010;6:322–6 (https://doi.org/10.1007/ s13181-010-0047-0).

176. Handbook of anti-tuberculosis agents. Introduction. Tuberculosis. 2008;88:85–6 (https://doi.org/10.1016/S1472-9792(08)70002-7).

177. Cariello PF, Kwak EJ, Abdel-Massih RC, Silveira F P. Safety and tolerability of clofazimine as salvage therapy for atypical mycobacterial infection in solid organ transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2015;17:111–8 (https://doi.org/10.1111/tid.12340).

178. Sirturo (bedaquiline), package insert. Titusville, NJ: Janssen Therapeutics; 2012.

179. Lakshmanan M, Xavier AS. Bedaquiline – The first ATP synthase inhibitor against multi drug resistant tuberculosis. J Young Pharm. 2013;5:112–5 (https://doi.org/10.1016/j.jyp.2013.12.002).

180. Sasahara K, Shimokawa Y, Hirao Y, Koyama N, Kitano K, Shibata M et al. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel anti-tuberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism in vivo. Drug Metab Dispos. 2015;43:1267–76 (https://doi.org/10.1124/dmd.115.064527).

181. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2012;366:2151–60 (https://doi.org/10.1056/ NEJMoa1112433).

182. World Health Organization, Management Sciences for Health, KNCV Tuberculosis Foundation. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22). Geneva: World Health Organization; 2012 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/44840).

183. Koh WJ, Kwon OJ, Suh GY, Chung M P, Kim H, Lee NY. Six-month therapy with aerosolized interferon-γ for refractory multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. J Korean Med Sci. 2004;19:167–71 (https://doi.org/10.3346/jkms.2004.19.2.167).

184. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17–19 November 2020. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240022195).

Розділ 3
Догляд за пацієнтами з туберкульозом і надання їм підтримки

1. Вступ

Туберкульоз (ТБ), включно з його медикаментозно-стійкими формами, може вражати людей у всіх частинах суспільства. Однак його наслідки часто найбільш руйнівні серед бідніших і маргінальніших членів суспільства. Якість життя людини, її соціальний статус і фінансове становище можуть погіршити як сама хвороба, так і її лікування, а саме: несприятливі реакції на застосовувані препарати, високі витрати, з якими людині, можливо, доведеться стикнутися під час догляду й лікування, необхідність пропустити роботу через хворобу, а також стигматизація та дискримінація, пов'язані з хворобою. Люди, які бідніші або мають меншу соціальну підтримку, можуть страждати від цих наслідків найбільше, оскільки можуть мати менше ресурсів для подолання хвороби. Надання людиноорієнтованої допомоги й соціальної підтримки має важливе значення для ведення ТБ і повинно захищати права людини та підтримувати етичні стандарти, зменшуючи соціальні й економічні витрати пацієнта і його сім'ї та використовуючи найефективніші методи для профілактики й лікування захворювання. Людиноорієнтована допомога й соціальна підтримка також сприяють поліпшенню результатів лікування та якості життя пацієнтів із ТБ. У багатьох випадках це також змінює справу, надаючи пацієнту і його сім'ї доступ до медичної допомоги.

Цей розділ розглядає людиноорієнтований підхід до ведення лікування й систему соціальної підтримки для програмного ведення ТБ: обидва моменти спрямовано на поліпшення якості життя пацієнтів, забезпечення їхньої прихильності до лікування та зменшення соціальних та економічних витрат. Сфера соціальної підтримки, рекомендованої в цьому операційному керівництві, розділ охоплює кілька елементів соціальної допомоги, рекомендованої в майбутніх настановах щодо соціального захисту людей, уражених ТБ. Цей модуль, однак, підкреслює заходи, рекомендовані для поліпшення лікування ТБ.

Ключові рекомендації ВООЗ щодо догляду та підтримки при ТБ

1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ	
1.1	Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, слід надавати медичне навчання й консультування щодо захворювання та підвищення прихильності до лікування *(Сильна рекомендація, помірна достовірність доказів).*
1.2	Пацієнтам, які лікуються від ТБ, може бути запропонований пакет заходів з формування прихильності до лікування[26] разом з вибором відповідного варіанту введення препарату[27] (*Умовна рекомендація, низька достовірність доказів*).

[26] Втручання щодо сприяння прихильності до лікування охоплюють: соціальну підтримку, як-от навчання й консультування пацієнтів; матеріальну підтримку (наприклад, харчування, фінансові можливості, транспортні збори); психологічну підтримку; відстежувачі, як-от домашні відвідування або цифрові комунікації щодо питань здоров'я (наприклад, СМС, телефонні дзвінки); контролер приймання препаратів; і навчання персоналу. Втручання слід вибирати на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів постачальника послуг та умов здійснення.

[27] Підходящі варіанти організації лікування охоплюють різні форми підтримки лікування, як-от лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку й регулярна підтримка лікування в громаді або на дому.

1.3	Одне або декілька з вказаних нижче втручань щодо сприяння прихильності до лікування (додаткові та не взаємовиключені) можуть бути запропоновані пацієнтам, які отримують лікування ТБ, або працівникам охорони здоров'я: a. засоби відстеження[28] або цифровий монітор прийому ліків[29] (*умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів*); b. матеріальна підтримка пацієнту[30] (*умовна рекомендація, помірна достовірність доказів);* c. психологічна підтримка пацієнту[31] (*умовна рекомендація, низька достовірність доказів*) d. навчання персоналу[32] (*умовна рекомендація, низька достовірність доказів*)
1.4	Наступні варіанти надання лікування можуть бути запропоновані пацієнтам, які проходять лікування ТБ: a. підтримка лікування в громаді або вдома рекомендована замість підтримки в закладі охорони здоров'я або безконтрольного лікування (*Умовна рекомендація, помірна достовірність доказів*) b. підтримка лікування, яку здійснюють навчені непрофесійні особи або працівники охорони здоров'я, рекомендована замість підтримки з боку членів родини або її відсутності (*умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів*) c. відеоспостереження за прийомом ліків (VST) може замінити особисту підтримку лікування за наявності відповідної відеотехнології, яку можуть належно організувати та використовувати медичні працівники та пацієнти (*умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів*)

2. Моделі догляду за пацієнтами з медикаментозно-стійким ТБ

2.1	Пацієнти з мультирезистентним ТБ (МР-ТБ) повинні лікуватися з використанням переважно амбулаторної допомоги, а не моделей догляду, яку засновано переважно на госпіталізації *(умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*
2.2	Рекомендована не централізована, а децентралізована модель догляду для пацієнтів, що проходять лікування МР-ТБ *(умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*

3. Моделі догляду за дітьми й підлітками, які контактують із ТБ або хворіють на ТБ

3.1	У країнах з високим тягарем ТБ дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна надавати децентралізовані моделі протитуберкульозного лікування *(умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*
3.2	Додатково до стандартних моделей догляду дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна використовувати сімейно орієнтовані, інтегровані моделі надання протитуберкульозного лікування *(умовна рекомендація; дуже низька вірогідність доказів)*.

---

[28] Під відстеженням розуміють спілкування з пацієнтом, у тому числі за допомогою SMS, телефонних (голосових) дзвінків або відвідування на дому.

[29] Цифровий контролер приймання препаратів — це пристрій, який може вимірювати час між відкриттям таблетниці. Контролер приймання препаратів може мати аудіонагадування або відправляти СМС, щоб нагадувати пацієнту прийняти ліки, разом із записом, коли відкривали таблетницю.

[30] Матеріальною підтримкою можуть бути продовольча або фінансова підтримка, такі як: харчування, кошики для харчування, харчові добавки, харчові ваучери, транспортні субсидії, допомога на проживання, житлові заохочення або фінансовий бонус. Ця підтримка стосується непрямих витрат пацієнтів або їхніх доглядальників на доступ до медичних послуг і може зменшити наслідки втрати доходу, пов'язані із захворюванням.

[31] Психологічною підтримкою можуть бути сеанси консультування або підтримка групи однолітків.

[32] Навчання персоналу може охоплювати підготовку з питань прихильності, складання діаграм чи візуальних нагадувань, використання навчальних засобів і настільних посібників для прийняття рішень і нагадувань.

2. Орієнтований на людей на підхід

З огляду на високий тягар хвороби, смерті й страждань, пов'язаних із ТБ, у Стандарті 9 *Міжнародних стандартів надання протитуберкульозної допомоги (1)* зазначено: «Для всіх пацієнтів слід розробити пацієнтоорієнтований підхід до лікування, щоб сприяти прихильності до лікування, поліпшити якість життя й полегшити страждання. Такий підхід повинен ґрунтуватися на потребах пацієнта й взаємній повазі між пацієнтом і лікарем». У 2016 році ВООЗ підтримала підхід до надання допомоги, орієнтований на людину, який зосереджений не лише на пацієнті чи захворюванні, а організовується навколо потреб і очікувань людей та спільнот (*2)*. Як наслідок, орієнтовану на людей модель надання протитуберкульозної допомоги було визначено як «ефективний та інтегрований набір демократичних, доступних і прийнятних медичних послуг, які надають у сприятливому середовищі для профілактики, діагностики й лікування ТБ» *(3)*.

Орієнтований на людей підхід (який у цьому розділі також називають людиноорієнтованим) визнає, що протитуберкульозну допомогу має бути розроблено для задоволення потреб, цінностей та уподобань — і захисту прав — людей, які захворіли на ТБ, з метою забезпечення успішних результатів лікування й поліпшення їхнього добробуту та захисту від фінансових ризиків. Орієнтована на людей або людиноорієнтована допомога «відображає допомогу, яка є цілісною, індивідуалізованою, сповненою поваги й такою, що розширює можливості людини, вважаючи її центральною в процесі надання допомоги, заохочуючи інформоване, спільне прийняття рішень і самовизначення. Це означає, що людина й медпрацівник співпрацюють, обговорюючи варіанти допомоги, ризики й переваги лікування, щоб досягти спільних рішень щодо допомоги. Замість того,щоб бути пасивним одержувачем медичної допомоги, людина є її активним учасником». *(4)*.

На відміну від хворобоорієнтованого підходу, де акцент робився лише на препаратному лікуванні, орієнтований на людей підхід також зосереджено на підтримці людей для подолання соціальних, економічних, культурних, юридичних і психологічних труднощів, які можуть вплинути на їхню реакцію на діагностику й лікування ТБ. Завдяки людиноорієнтованій допомозі пацієнт із ТБ є найважливішою особою в плані надання допомоги; тому соціальні й особисті потреби та уподобання пацієнта — а не лише безпосередні потреби в медичному лікуванні — також зосереджено на ньому. Цей підхід також повинен дозволяти пацієнтам знати й використовувати свої права та виконувати свої обов'язки щодо лікування; водночас до них слід ставитися з повагою й гідністю, а їхні цінності та потреби повинні відображатися в їх лікуванні та допомозі їм, коли це можливо.

Людиноорієнтовану допомогу визначають як «надання допомоги, яка поважає індивідуальні вподобання, потреби й цінності пацієнта й реагує на них, а також забезпечує, щоб цінності пацієнта керували всіма клінічними рішеннями». Складова 1 Стратегія подолання туберкульозу *(5)* чітко схвалює цей підхід, який розглядає пацієнтів як найважливіший елемент під час лікування ТБ.

Орієнтований на людей підхід зосереджено на загальному самопочутті, виборах, зручності й безпеці окремого пацієнта. Таким чином, він ураховує соціальні й особисті обставини пацієнта, а не лише безпосередні потреби медичного лікування *(6)*. Орієнтований на людей підхід допомагає побудувати партнерство між пацієнтами з ТБ й медпрацівниками, що дозволяє адаптувати допомогу до індивідуальних потреб пацієнтів з метою поліпшення їхньої здатності приймати всі їхні препарати й вилікувати їх від ТБ. На здатність пацієнта приймати всі його препарати впливає низка факторів, а саме: знання, ставлення й переконання пацієнта щодо захворювання, лікування та системи охорони здоров'я; сімейний досвід і переконання; економічні проблеми (наприклад, здатність пацієнта оплачувати витрати, пов'язані з лікуванням); здатність системи охорони здоров'я підтримувати пацієнта; і наявні ресурси громади для боротьби зі стигмою й дискримінацією

пов'язаними з ТБ. Ці проблеми можна вирішити, переконавшись, що пацієнти мають підтримку, необхідну для завершення лікування. Види підтримки описано в модулі пізніше.

Допомога пацієнтам із ТБ стосується не лише науки про лікування, але й прав людини й соціальної справедливості. Етичні цінності, рекомендовані для протитуберкульозних програм, охоплюють справедливість, загальне благо, солідарність, взаємність, принцип шкоди, довіру й прозорість, обов'язок доглядати, доцільність, ефективність, пропорційність, участь і залучення громади, повагу та гідність, автономність, приватність і конфіденційність *(7)*.

Часто ТБ найсильніше впливає на людей, які вже маргіналізовані, і може погіршити наявну нерівність та дискримінацію. До маргіналізованих належать безпритульні, особи, які вживають наркотики, особи, які живуть із ВІЛ, люди, які перебувають у в'язниці, представники корінного населення й мігранти без документів. Ці особи зазнають стигматизації й дискримінації в повсякденному житті, і необхідно подбати про те, щоб це не погіршилося в контексті ТБ. Крім того, медпрацівники повинні пам'ятати, що стать також може бути драйвером стигми у пацієнтів із ТБ *(8)*.

Порушення людських прав пацієнтів із ТБ добре відоме *(9, 10)*. Пацієнти з ТБ часто зазнають стигматизації й дискримінації в багатьох сферах життя, включно з роботою, соціальною діяльністю та сімейним життям. Вони також можуть мати труднощі з дотриманням медичних рекомендацій через соціальні, економічні, культурні і юридичні причини. Отже, важливо, щоб медичні служби були обізнані про всі бар'єри, з якими стикаються люди, уражені ТБ, і надавали відповідну й всебічну соціальну підтримку, щоб допомогти їм успішно впоратися з труднощами лікування. Стигматизацію ТБ можна визначити як навішування негативних ярликів або відторгнення пацієнтів із ТБ, а часто і їхніх сімей, через стереотипи або інші негативні риси, пов'язані з ТБ й ураженими громадами. Унаслідок діагностування ТБ люди можуть відчувати сором, ненависть до себе, докори сумління або вину, які можуть вплинути на їхню здатність прийняти діагноз і дотримуватися своїх планів догляду й лікування.

Працівники охорони здоров'я також можуть бути упереджені щодо пацієнтів із ТБ, і це може вплинути на їхню взаємодію з останніми. Вони можуть робити речі, які ще більше стигматизують цих пацієнтів - через те, як вони взаємодіють з пацієнтом, мову, якою вони користуються, або навіть практики, які вбудовані в систему охорони здоров'я. Якщо працівники охорони здоров'я не отримують належної підтримки, а протитуберкульозні служби не мають достатніх ресурсів, працівники охорони здоров'я можуть відчувати себе недооціненими, що може посилити стигматизацію й завадити їм надавати якісну допомогу. Страх інфікування також може слугувати рушійною силою стигми серед медичних працівників і негативно впливати на їхні стосунки з людьми, які постраждали від ТБ.

Для того щоб підтримувати пацієнтів із ТБ, під час їх лікування політика в галузі охорони здоров'я повинна враховувати той факт, що ТБ впливає на всі аспекти життя людей. Допомога кожній людині як індивідууму має бути основою лікування й догляду. Для людиноорієнтованої допомоги й підтримки можна дотримуватися наступних принципів *(11, 12)*:

1. Зосередьтеся на турботах і пріоритетах пацієнта.
2. Дотримуйтеся 5 аспектів догляду: оцінювати, консультувати, погоджуватися, допомагати й організовувати.
3. З'єднайте пацієнта з відповідним співробітником ЗОЗ, які здійснює підтримку лікування ТБ.
4. Перевіряйте, чи присутнє недостатнє харчування, оцінюйте й регулюйте його.
5. Визнавайте й вирішуйте проблему бідності та продовольчої небезпеки шляхом прив'язки пацієнтів із ТБ до національних заходів соціального захисту та забезпечення їх внесення до відповідного національного законодавства.
6. Організовуйте проактивне спостереження й підтримуйте регулярний зв'язок з пацієнтом, щоб працювати в команді.
7. Залучайте колишніх пацієнтів, наставників і працівників охорони здоров'я, які надають підтримку в закладах охорони здоров'я або громадах.
8. Зв'яжіть пацієнта з ресурсами та підтримкою на рівні громади.

9. Надавайте інтегровану допомогу в співпраці з іншими програмами громадського здоров'я, як-от програми для ВІЛ-інфікованих, догляду за хворими на діабет, охорони здоров'я матері й дитини, здоров'я легенів і психічного здоров'я.
10. Забезпечуйте безперервність медичної допомоги, включно з паліативною допомогою й допомогою наприкінці життя, коли це необхідно.

Хоча побудова людиноорієнтованої високоякісної протитуберкульозної допомоги, як зазначено в *Міжнародних стандартах надання протитуберкульозної допомоги*, часто потребуватиме додаткових людських ресурсів, багато чого можна досягти, навчивши медпрацівників дотримуватися прав пацієнтів і розвивати комунікативні навички для активного залучення пацієнтів та їхніх сімей до надання протитуберкульозної допомоги *(5, 13, 14)*.

3. Заходи з догляду й підтримки задля забезпечення формування прихильності до лікування ТБ

Забезпечення прихильності до протитуберкульозної терапії є одним із ключових викликів для досягнення успішного результату лікування, особливо для пацієнтів з медикаментозно-стійким туберкульозом (МС-ТБ). Це пов'язано з великою кількістю препаратів, частими й серйозними побічними реакціями на препарати та соціальними й фінансовими витратами пацієнтів, пов'язаними з лікуванням ТБ. Оскільки лікування МС-ТБ й лікування ТБ із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ) часто є останнім шансом на лікування для багатьох пацієнтів, а також тому, що існують серйозні наслідки для громадського здоров'я, якщо лікування не вдається, важливо, щоб всі пацієнти отримували підтримку, використовуючи людиноорієнтований підхід для забезпечення повної прихильності до лікування *(7)*.

Хороша прихильність до лікування ТБ (приймання всіх препаратів у потрібний час) має важливе значення для запобігання розвитку резистентності й збільшення шансів на вилікування. Однак дотримуватись повного лікування ТБ складно, особливо у випадку ЛС-ТБ, через тривалість схем, велику кількість таблеток, часті й серйозні побічні реакції, а також соціальні й економічні труднощі, які виникають у процесі доступу до медичної допомоги. Людиноорієнтований підхід необхідний для максимізації прихильності до лікування й надання можливості раннього втручання пацієнтам, які не реагують на лікування, які не здатні приймати свої препарати або які мають несприятливі наслідки від лікування. Оптимальна людиноорієнтована допомога складається з кількох втручань, включно із соціальною підтримкою (інформаційною/ освітньою, психологічною, емоційною й матеріальною підтримкою), варіантами лікування та цифровими технологіями прихильності. Настійно рекомендовано навчання й підтримка персоналу, які дозволяють працівникам охорони здоров'я забезпечувати медичне навчання й консультування щодо захворювання на ТБ та прихильності до лікування. Також рекомендовано, щоб усі пацієнти отримували препарати згідно з відповідним варіантом лікування й діставали користь від втручань соціальної підтримки, які забезпечують повну прихильність до лікування, з людиноорієнтованим підходом, заснованим на надійній етиці й дотриманні прав людини.

Національні програми боротьби з туберкульозом (НТП) повинні покращити доступ пацієнтів до якісних заходів підтримки прихильності до лікування та оптимальних варіантів надання лікування. Попри те, що всі пацієнти з ТБ повинні отримувати відповідну допомогу й підтримку, особливу увагу слід приділяти пацієнтам, які лікуються від МС-ТБ, оскільки лікування МС-ТБ часто є останнім терапевтичним варіантом для багатьох пацієнтів, і якщо лікування не вдається, виникають серйозні витрати на охорону здоров'я.

Наступні рекомендації з настанов ВООЗ щодо догляду та підтримки при ТБ(*15, 16*) залишаються чинними як для пацієнтів із медикаментозно-чутливим туберкульозом (МЧ-ТБ), так і для пацієнтів із медикаментозно-стійким туберкульозом (МС-ТБ).

№	Рекомендація
1.1	Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, слід надавати медичне навчання й консультування щодо захворювання та підвищення прихильності до лікування. *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*
1.2	Пакет заходів для підтримки прихильності до лікування [33] може бути запропонований пацієнтам, які проходять лікування ТБ, у поєднанні з вибором відповідного варіанту надання лікування[34] *(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*
1.3	Пацієнтам, які проходять лікування ТБ, або медпрацівникам можна запропонувати один або кілька з указаних нижче заходів задля сприяння формуванню прихильності до лікування (додаткові й не взаємовиключені): a. засоби відстеження[35] та/або цифровий монітор прийому ліків[36] *(Умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)* b. матеріальна підтримка пацієнту[37] *(умовна рекомендація, помірна достовірність доказів)* c. психологічна підтримка пацієнту[38] *(умовна рекомендація, низька достовірність доказів)* d. навчання персоналу[39] *(Умовна рекомендація, низька достовірність доказів)*
1.4	Наступні варіанти надання лікування можуть бути запропоновані пацієнтам, які проходять лікування ТБ: a. підтримка лікування в умовах громади або вдома рекомендована замість підтримки в закладі охорони здоров'я або лікування без підтримки (*Умовна рекомендація, помірна достовірність доказів*) b. підтримка лікування, що надається навченими непрофесійними працівниками або медичними працівниками, рекомендована замість підтримки з боку членів родини або її відсутності (*Умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів*) c. відеоспостереження за прийомом ліків (VST) може замінити особисту підтримку лікування, якщо є доступ до відповідної відеотехнології, яку можуть належно організувати та використовувати працівники охорони здоров'я і пацієнти (*Умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів*)

3.1 Соціальний супровід у лікуванні туберкульозу

ТБ спричиняє страждання й навіть смерть. Попри наявність високоефективного лікування, існує багато психологічних, соціальних, медичних і економічних чинників, які можуть перешкоджати людям отримати своєчасну діагностику

---

[33] Втручання щодо сприяння прихильності до лікування охоплюють: соціальну підтримку, як-от навчання й консультування пацієнтів; матеріальну підтримку (наприклад, харчування, фінансові можливості, транспортні збори); психологічну підтримку; відстежувачі, як-от домашні відвідування або цифрові комунікації щодо питань здоров'я (наприклад, СМС, телефонні дзвінки); контролер приймання препаратів; і навчання персоналу. Втручання слід вибирати на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів постачальника послуг та умов здійснення.

[34] Підходящі варіанти призначення лікування охоплюють різні форми підтримки лікування, як-от лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку й регулярна підтримка лікування в громаді або на дому.

[35] Відстежувачі стосуються спілкування з пацієнтом, зокрема за допомогою СМС, телефонних (голосових) дзвінків або домашнього відвідування.

[36] Цифровий контролер приймання препаратів — це пристрій, який може вимірювати час між відкриттям таблетниці. Контролер приймання препаратів може мати аудіонагадування або відправляти СМС, щоб нагадувати пацієнту прийняти ліки, разом із записом, коли відкривали таблетницю.

[37] Матеріальною підтримкою можуть бути продовольча або фінансова підтримка: харчування, кошики з їжею, харчові добавки, ваучери на харчування, транспортні субсидії, допомога на проживання, житлові заохочення або фінансовий бонус. Ця підтримка стосується непрямих витрат пацієнтів або їхніх доглядальників на доступ до медичних послуг і може зменшити наслідки втрати доходу, пов'язані із захворюванням.

[38] Психологічною підтримкою можуть бути сеанси консультування або підтримка групи однолітків.

[39] Навчання персоналу може охоплювати підготовку з питань прихильності, складання діаграм чи візуальних нагадувань, використання навчальних засобів і настільних посібників для прийняття рішень і нагадувань.

та дотримуватись лікування. Нижче наведено адаптований підсумок того, як ці фактори можуть впливати на психологічне здоров'я, поведінку, пов'язану з пошуком здоров'я, та прихильність до лікування *(8)*:

1. Стигма, страх дискримінації, соціальна ізоляція й відсутність соціальної підтримки можуть вплинути на скринінг, доступ до медичної допомоги та можливість завершити план лікування.
2. Найбідніші й наймаргінальніші громади, які піддаються високому ризику захворювання на ТБ, також, найімовірніше, зазнають значної нерівності в галузі охорони здоров'я та економіки, що ще більше обмежує їхній доступ до медичної допомоги й лікування.
3. Діагноз ТБ може зумовити дистрес і впливати на самооцінку, що може зачепити почуття довіри пацієнтів.
4. Фінансові турботи й обмеження повсякденної діяльності, пов'язані з ТБ (наприклад, робота у відпустці) і його лікуванням (наприклад, витрати на діагностику та лікування, транспортні витрати), збільшують тиск, якого зазнають пацієнти.
5. Чимала тривалість лікування може породити розчарування, а можливі побічні ефекти можуть зробити лікування нестерпним або неприємним, що призводить до переривання лікування.
6. Життєві ситуації (наприклад, фінансові проблеми, смерть у сім'ї або шлюбні труднощі) можуть негативно впливати на психологічне здоров'я та здатність пацієнтів приймати препарати.
7. ТБ часто має супутні захворювання (наприклад, діабет, ВІЛ/СНІД), які можуть спричиняти подальші труднощі для пацієнта.
8. Пацієнти з ТБ також можуть мати психічні розлади — як-от опіоїдні або алкогольні розлади чи депресія, — які можуть ускладнити їхню здатність дотримуватися лікування або переносити препарати без додаткової підтримки. Аналогічно, деякі протитуберкульозні препарати також можуть погіршувати психічне здоров'я.
9. Низькоякісна медична допомога без орієнтованої на права людини й гуманної допомоги також може посилити психологічний тягар хвороби та лікування.
10. Коли лікування не вдається, люди сумують і можуть страждати й почуватися безнадійно.
11. Відсутність підтримки з боку служб, друзів і сім'ї може завдати шкоди емоційному здоров'ю пацієнта.
12. ТБ і його довготривале лікування впливають на сім'ї й доглядальників. Їхні тривоги й тягар роботи з догляду за пацієнтом можуть згодом ускладнити підтримку прихильності до лікування, інфекційного контролю та потреб пацієнта.

Кілька груп населення особливо вразливі до ТБ й мають вищий ризик поганих результатів, а саме: діти, шахтарі, мігранти, люди, які перебувають у в'язниці, і люди, які страждають на опіоїдні або алкогольні розлади. Медичні працівники, які працюють з уразливими групами населення, повинні мати навички оцінки та реагування на психологічні та соціальні потреби цих людей при виявленні ТБ *(17)*.

Соціальна підтримка дуже важлива для орієнтованого на людей підходу, для поліпшення добробуту людей, інфікованих ТБ, і підтримки планів лікування шляхом усунення бар'єрів, описаних вище. Соціальна підтримка повинна бути доступною для людей протягом усього періоду лікування ТБ, від діагностики до завершення лікування.

Соціальна підтримка — це обсяг сприйнятої та практичної допомоги, отриманої від сім'ї, друзів та/або громади *(18)*. Її спрямовано на надання допомоги пацієнтам, щоб показати, що вони є частиною соціальної мережі, яка опікується ними. Соціальна підтримка поліпшує результати лікування та зменшує смертність. Додавання соціальної підтримки до схем лікування препаратами може поліпшити результати лікування пацієнтів із ТБ *(15, 16)*.

Соціальна підтримка складається із чотирьох ресурсів, а саме *(11)*:

1. Інформаційна підтримка — це інформація або навчання, які допомагають пацієнту вирішувати проблеми й зменшувати стрес; вона охоплює навчання й консультування щодо препаратів, які приймає пацієнт, їхніх можливих побічних ефектів, способу моніторингу лікування й того, як визначається успішність лікування.

2. Під психологічною (емоційною) підтримкою розуміють усі види допомоги, які зміцнюють самооцінку через розуміння, довіру, заохочення й турботу, і які допомагають упоратися з психологічними викликами в житті.
3. Матеріальна підтримка передбачає фінансову підтримку, яка може охоплювати гроші (наприклад, гранти від уряду), харчову підтримку, підтримку в подорожах або що-небудь, що допомагає пацієнту з фінансовими витратами на ТБ і його лікування.
4. Підтримка товариства — це допомога, яка змушує пацієнта відчувати, що він належить до соціальної системи й може покладатися на неї в разі певних потреб.

Для людиноорієнтованого підходу, який гарантує, що пацієнти добре справлятимуться та зможуть завершити лікування ТБ, необхідно створити спосіб надання протитуберкульозною програмою цих чотирьох ресурсів соціальної підтримки пацієнтам з урахуванням будь-яких конкретних вікових або гендерно чутливих проблем. Принципи соціальної підтримки, описані тут, повинні бути забезпечені для вразливих груп населення, зокрема літніх людей, людей, які перебувають у в'язниці, внутрішньо переміщених осіб або біженців, людей з розладами через уживання наркотичних речовин, корінних громад та етнічних меншин.

Багато програм використовує мультидисциплінарну команду «підтримки прихильності» (соціальні працівники, медсестри, медпрацівники, громадські співробітники ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування, і лікарі). Підтримку може бути зосереджено на проблемах, пов'язаних з різними етапами лікування, соціальною стигмою хвороби, прихильністю до лікування, побічними ефектами, фінансовими й соціальними труднощами, іншими супутніми захворюваннями або особливими ситуаціями та смертю.

Тип підтримки слід вибирати на основі оцінки потреб пацієнта, ресурсів медпрацівника й умов у громаді. Для кожного пацієнта можна вибрати один тип підтримки або комбінацію різних видів соціальної підтримки відповідно до індивідуальних потреб. Соціальна підтримка має бути доступною для людей, які перебувають як на стаціонарному, так і на амбулаторному лікуванні, включаючи лікування та догляд у домашніх умовах або на рівні громади, підтримку з боку людей з подібним досвідом (peer support) та програми підтримки хворих на ТБ у громаді.

3.1.1 Інформаційно-просвітницька підтримка

Ця підтримка охоплює всю інформацію, необхідну для того, щоб допомогти пацієнтам і їхнім доглядальникам зрозуміти ТБ, зокрема біологічні й соціальні детермінанти захворювання, і узгодити кроки для дотримання плану лікування й участі в місцевих заходах для залучення громад до реагування на ТБ. Наприклад, у посібнику «Стандартизований пакет послуг з підтримки на рівні громади для покращення результатів лікування ТБ» детально описано багато можливих послуг з підтримки прихильності до лікування *(19)*. Надання інформації й навчання має розпочатися, щойно буде встановлено діагноз, і продовжуватися протягом усього курсу лікування. Інформування та навчання пацієнта відбувається під час кількох візитів до різних медичних працівників, зокрема лікарів, медсестер і громадських працівників охорони здоров'я. Матеріали повинні відповідати рівню грамотності пацієнта, бути доступними місцевими мовами і враховувати гендерні, вікові та культурні особливості. Корисними є інформаційно-просвітницькі памфлети місцевою мовою з нагадуваннями про основні моменти. Для пацієнтів з обмеженою грамотністю слід докласти зусиль для використання електронних засобів охорони здоров'я на основі аудіо- або візуальної підтримки.

Пацієнтам також слід надавати матеріал місцевою мовою, який допоможе їм зрозуміти свої права *(9, 10)*. Хартія пацієнтів щодо надання протитуберкульозної допомоги також описує обов'язки пацієнтів і допоможе постачальнику інформувати пацієнта про захворювання, лікування й загальну реакцію уряду та громадянського суспільства на епідемію туберкульозу.

НТП та всі медпрацівники повинні використовувати методи «спілкування» з пацієнтами (а не «говоріння до них») і їхніми доглядальниками так, щоб побудувати позитивне партнерство для успішного поліпшення якості життя й завершення лікування. Для пацієнтів з обмеженою грамотністю слід використовувати електронні інструменти охорони здоров'я, засновані на аудіо- або візуальній підтримці.

Хоча впровадження високоякісної пацієнтоорієнтованої протитуберкульозної допомоги, як зазначено в *Міжнародних стандартах надання протитуберкульозної допомоги (1)*, часто потребуватиме додаткового часу для працівників охорони здоров'я, багато чого можна

досягти за допомогою простих змін у ставленні й мові, що їх використовують медпрацівники і шляхом донесення ключової інформації про захворювання.

Етичний і людиноорієнтований підхід стратегії подолання туберкульозу має бути також відображено в мові, яку використовують усі зацікавлені сторони, причетні до лікування ТБ, включно з постачальниками медичних послуг. Мова — добре відомий метод здійснення влади й контролю. Такі слова як «дефолтер», «особа з підозрою на захворювання» та «контроль» сприяють безправ'ю хворих на туберкульоз, незважаючи на добрі наміри медичних працівників. Досі нерідко можна зустріти такі вирази, як «пацієнт не витримав лікування», які покладають провину лише на пацієнта, наче він чи вона є єдиною особою, відповідальною за невдачу лікування. ВООЗ рекомендувала замінити таку лексику словами, які більше поважають пацієнтів і краще відображають цінності пацієнт-орієнтованого підходу до надання допомоги, який зараз широко прийнято в протитуберкульозній спільноті. Деякі приклади охоплюють заміну «дефолтера» на «пацієнта, що відмовився від подальшого спостереження», «особи з підозрою на ТБ» на «особу, у якої підозрюють ТБ» або «особу, яка підлягає оцінці щодо ТБ»; і «контролю» на «профілактика й догляд». Це керівництво й майбутні документи ВООЗ щодо ТБ враховують цю пропозицію, щоб запобігти зневажливому й осудливому тону під час спілкування з пацієнтами й у межах профілактики, діагностики, лікування та догляду за пацієнтами з ТБ *(20)*. Для отримання додаткової інформації див. **Розділ 4.2** «Навички ефективної комунікації» й **Розділ 4.3** «Консультування» з метою надання інформації.

3.1.2 Психологічна й емоційна підтримка

Боротьба з ТБ і його лікування можуть бути емоційно руйнівними для пацієнтів та їхніх сімей. Як наслідок, існує величезний стрес, який впливає на якість життя пацієнтів і який також може перешкоджати тому, як вони дотримуються свого лікування.

Під емоційною підтримкою зазвичай розуміють близькі стосунки із сім'єю та друзями, з якими можна розмовляти й почуватися людиною, яку люблять і про яку дбають. Психологічна підтримка ґрунтується на наборі навичок, завдяки якому навчена особа може допомогти полегшити стрес. Психологічна підтримка намагається допомогти з думками, емоціями й поведінкою, які можуть виникнути через стрес від діагностування ТБ, через лікування або інші життєві ситуації чи стреси, спричинені ТБ. Неформальну психологічну підтримку можуть надати лікарі, медсестри, співробітники ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування, члени сім'ї або громади шляхом побудови стосунків з пацієнтами на основі розуміння та співчуття, щоб допомогти їм упоратися з психологічними викликами в житті, вирішити проблеми й зменшити джерела стресу. Такий вид підтримки також може допомогти пацієнтам дотримуватися своїх планів лікування та здобути навички, необхідні для боротьби зі стигмою й дискримінацією. Докладну інформацію про методики надання психологічної підтримки надалі обговорюють у **Розділі 4.5**.

У разі формальної психологічної підтримки — особливо якщо неформальна підтримка неуспішна, вплив проблем серйозний або підозрюють проблеми з психічним здоров'ям (наприклад, депресію, зловживання психоактивними речовинами й алкоголем, а також посттравматичний стресовий розлад) — деяких пацієнтів із ТБ може знадобитися направити до служб психічного здоров'я. Також існує тісний зв'язок між поширеними психічними розладами, включно з розладами, пов'язаними зі вживанням психоактивних речовин, який описано в **Розділі 4.5**. Тому важливо мати комплексну систему оцінки й направлення між лікуванням ТБ, службами психічного здоров'я та громадською підтримкою.

Формальними методами надання психологічної підтримки можуть бути сеанси консультування один на один або групи підтримки, яким допомагають консультанти. Групи підтримки можуть дозволити пацієнтам із ТБ зустрічатися та спілкуватися з іншими пацієнтами, включно з тими, хто одужав від ТБ, а також надавати підтримку одне одному. Додаткові подробиці обговорюються в **Розділі 4.5** про консультування для надання психологічної підтримки.

Група підтримки

Групою підтримки повинен керувати консультант, соціальний працівник або людина, навчена керувати групами підтримки. З групою також може допомагати навчена медсестра або медпрацівник.

- Деякі групи можуть бути призначені для пацієнтів з особливими потребами або проблемами (наприклад, жінки, молодь).
- Психологічна підтримка важлива для пацієнтів, які все ще можуть бути заразними, тому слід запровадити заходи інфекційного контролю, щоб дозволити таким людям збиратися в групах підтримки безпечно або у спосіб, який мінімізує ризик передачі ТБ іншим пацієнтам або медичному персоналу (наприклад, зустрічі на свіжому повітрі або віртуальні зустрічі).
- Пацієнтів, які одужали, також можуть запрошувати до груп підтримки, оскільки вони дають надію пацієнтам, які все ще перебувають на лікуванні.
- Групи підтримки можуть потребувати допомоги під час запрошення учасників або пошуку безпечного місця зустрічі й можуть зіткнутися з іншими організаційними проблемами.
- Наприкінці кожної зустрічі групи підтримки фасилітатор і співфасилітатор повинні залишитися, щоб обговорити й оцінити уроки, отримані в процесі роботи, і спланувати наступну сесію.

Група, де є пацієнти із серйозними психологічними проблемами, може потребувати допомоги належним чином підготовленого фа хівця з психічного здоров'я.

3.1.3 Матеріальна підтримка

Слід розв'язувати соціально-економічні проблеми, щоб пацієнти і їхні сім'ї могли завершити лікування ТБ та зменшити вплив захворювання й лікування на якість їхнього життя. Ці проблеми можна успішно вирішити за допомогою соціально-економічних втручань, як-от харчові кошики або ваучери на перевезення, які дозволяють пацієнтам завершити лікування і які зазвичай найкраще працюють, коли їх адаптовано до конкретних потреб пацієнта. Деякі НТП і медпрацівники використовують їх як допоміжні засоби, тобто як такі, що допомагають пацієнтам усунути перешкоди в прийнятті ліків та завершенні терапії. Хоча допоміжні засоби можуть поліпшити результати, найважливіше використовувати матеріальну підтримку для подолання бар'єрів, які пацієнтам неможливо подолати без певної форми підтримки.

Матеріальна підтримка може бути послугами або товарами: наприклад, фінансова підтримка, харчові кошики, харчові домішки, ваучери на харчування, транспортні субсидії, надбавки на проживання, створення житлових умов або грошові перекази. Ця підтримка допомагає пацієнтам або доглядальникам з витратами, з якими вони стикаються для отримання медичних послуг, і намагається зменшити стрес від утрати доходу, пов'язаний із ТБ. На початку лікування слід оцінити фінансові ресурси пацієнта, щоб підтримати тих, хто потребує допомоги, використовуючи матеріальну підтримку. Найбільшу підтримку мають отримувати пацієнти з найбільшою потребою. Працівники охорони здоров'я, співробітники ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування, соціальні працівники або інші фахівці можуть допомогти оцінити потреби й переконатися, що матеріальна підтримка доходить до пацієнта. Грошові трансферти й мікрофінансова підтримка можуть поліпшити продовольчу безпеку домогосподарств, що, як було показано, збільшує доступ до охорони здоров'я. Коли необхідна тривала госпіталізація, фінансова підтримка пацієнта і його сім'ї мінімально потрібними засобами до існування була б корисним кроком у межах пацієнт-орієнтованого підходу.

Харчова підтримка є особливо важливою й може бути частиною матеріальної підтримки. Харчова підтримка не лише допомагає зменшити фінансове навантаження, пов'язане з туберкульозом, але й має клінічне значення, адже недоїдання або недостатнє харчування можуть

погіршувати перебіг захворювання на ТБ, так само як і ТБ може призводити до виснаження організму. Люди, які неякісно харчуються / недоїдають і які хворі на ТБ, мають більшу ймовірність мати гірші результати лікування й більшу ймовірність померти від ТБ, ніж інші. Діти та вагітні або жінки, які годують грудьми, є особливо вразливими до наслідків недоїдання. Лікування недоїдання або недостатнього харчування за допомогою матеріальної підтримки слід розглядати як настільки ж важливе, як і призначення протитуберкульозних препаратів при веденні пацієнтів із ТБ. Харчову підтримку справді слід ввести як частину стандартного плану лікування пацієнтів із ТБ й догляду за ними. Докладнішу інформацію про харчову допомогу й підтримку можна знайти в *Настанові: харчова допомога й підтримка пацієнтів з туберкульозом (21)* і *Рамковій програмі спільних дій ВООЗ щодо туберкульозу й супутніх захворювань (22)*.

Залучення громадянського суспільства — як-от групи підтримки пацієнтів і неурядові організації, а також громадські або релігійні організації — необхідне для надання послуг соціальної підтримки. Більш довгостроковим способом надання матеріальної підтримки пацієнтам із ТБ є внесення всіх пацієнтів, які відповідають вимогам, до програм соціального захисту (наприклад, допомоги по безробіттю, якщо пацієнт не може працювати), які розробили в багатьох країнах для вразливих груп населення.

3.1.4 Підтримка товариства

Соціальна підтримка пацієнтів, їхніх сімей і друзів на місці за допомогою консультацій з однолітками може підвищити ефективність протитуберкульозних програм. Програми протитуберкульозної терапії можуть розробляти допоміжні заходи, які ідентифікують пацієнтів, що вилікувалися («куратор громади» або «колишній пацієнт»), і навчати їх, щоб вони бути однолітками-підтримувачами. Ці працівники займаються підтримкою, інформуванням щодо лікування та спілкуванням з іншими пацієнтами, які перебувають на лікуванні. Ці куратори громади або колишні пацієнти повинні стежити за кожним пацієнтом від діагностики до вилікування й мають діяти як друзі й наставники. З погляду пацієнта, наявність цього супутника зменшує психологічне навантаження від тривалого лікування й надає їм навички, як упоратися зі стигмою та дискримінацією щодо ТБ.

Групи підтримки однолітків, куратори спільнот або колишні пацієнти й підготовлені медпрацівники можуть пропонувати сеанси обміну інформацією для навчання пацієнтів, допомоги в кращому виявленні факторів ризику відриву від лікування (наприклад, розуміння несприятливих наслідків лікування) та виявленні інших попереджувальних ознак, які можуть вплинути на результат лікування.

Підтримка товариства забезпечує основу для розвитку соціальної мережі в закладі охорони здоров'я, яка може відігравати важливу роль у поліпшенні показників завершення лікування. Працюючи разом, медпрацівник, однолітoк-підтримувач і пацієнт можуть створити атмосферу співпраці й інновацій, спрямованих на зменшення стигми та можуть підтвердити, що ТБ можна успішно вилікувати в середовищі взаємної поваги серед усіх залучених.

3.2 Ведення лікування та цифрові технології прихильності

3.2.1 Підтримка лікування

Ефективні й придатні варіанти ведення лікування слід визначати для кожного пацієнта на початку лікування. Підтримка лікування (оновлена адаптація лікування під безпосереднім наглядом) передбачає, що інша особа (працівник охорони здоров'я або неспеціаліст) допомагатиме пацієнту з ТБ приймати протитуберкульозні препарати, надаватиме емоційну підтримку й медичне втручання (або визнаватиме необхідність медичного втручання) у разі відсутності відповіді на терапію або несприятливих наслідків лікування. Однак деякі підгрупи пацієнтів з факторами, що впливають на прихильність до лікування, більш або менш схильні отримувати користь від певних форм підтримки лікування, ніж інші пацієнти; або певні типи надання підтримки лікування (наприклад, розташування підтримки лікування або тип постачальника лікування), імовірно, працюватимуть краще, ніж інші. У зв'язку з цим на початку лікування необхідно провести оцінку, щоб обрати найбільш відповідний

варіант надання лікування для кожного пацієнта. Лікування, яке проводять ближче до місця проживання пацієнта, зазвичай забезпечує зручність для нього й, отже, приносить кращі результати. Підтримку лікування, яка здійснюється вдома або в громаді — поблизу місця проживання чи роботи пацієнта — слід розглядати як пріоритетний варіант, оскільки вона демонструє кращі результати, ніж підтримка, яка надається в закладі охорони здоров'я, що зазвичай розташований далі від пацієнта, ніж інші варіанти *(15, 23)*.

Співробітник ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування ТБ, повинен дотримуватися суворої конфіденційності щодо хвороби пацієнта й лікування. У деяких випадках це може вимагати відпрацювання системи, за якої пацієнт може отримувати препарати без відома інших. Співробітником ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування туберкульозу, має бути особа, з якою пацієнту комфортно. Співробітник ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування ТБ, повинен мати відповідну підготовку й навички. Хоча докази свідчать, що підтримка лікування працівником охорони здоров'я, навченим неспеціалістом і членом сім демонструє переваги, як порівняти з неконтрольованим лікуванням, підтримка лікування, яку надають навчені неспеціалісти й працівники охорони здоров'я, є пріоритетним варіантом, а найменш пріоритетним підтримувачем лікування є член сім'ї *(15)*.

У деяких умовах та обставинах підтримку лікування можуть надавати медпрацівники, а в інших — члени громади, підготовлені для проведення лікування всіх форм ТБ. Хоча підтримка лікування на основі сім'ї виявилася ефективною за певних умов, працівники охорони здоров'я повинні усвідомлювати, що в пацієнта з ТБ можуть бути складні сімейні стосунки, і в результаті або пацієнт, або підтримувач лікування ТБ — член сім'ї можуть зіткнутися з тонкими маніпуляціями або зловживаннями, які можуть поставити під загрозу прихильність до лікування, керування побічними реакціями на препарати й доступ до послуг соціальної підтримки. Навчання й освіта працівників охорони здоров'я і співробітників ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування, необхідні для забезпечення якості ведення лікування. Навчання й освіта можуть бути здійснені за допомогою багатьох типів навчальних сесій, діаграм або візуальних нагадувань, освітніх інструментів та настільних засобів для ухвалення рішень і нагадувань.

Коли для пацієнта й постачальника лікування особиста підтримка лікування неможлива, можна розглянути цифрові технології підвищення прихильності, коли вони доступні, як-от лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку (ЛБНДВ), послуга коротких повідомлень (СМС), телефонні дзвінки або інші засоби зв'язку, які можуть використовувати як медпрацівники так і пацієнти.

3.2.2 Цифрові технології прихильності

Різні цифрові рішення вже використовуються для підтримки окремих компонентів протитуберкульозних програм, зокрема електронні медичні записи, пряме передавання даних із діагностичних систем та навчальні модулі у форматі e-Learning через мобільні застосунки *(24)*. Цифрові технології підвищення прихильності вписуються в більший ландшафт інформаційних технологій і призначені для поліпшення комунікації між пацієнтами й працівниками охорони здоров'я *(25)*. У пацієнтів із ТБ було вивчено три технології, які використовують для підтримки лікування ТБ в широкому масштабі, а саме СМС або мобільний текст, ПМПЗП (пристрій моніторингу подій для забезпечення препаратами) і VST*(26, 27)*.

СМС — стандартна, вбудована функція, яка зустрічається в усіх типах мобільних телефонів по всьому світу і яка зазвичай недорога й проста у використанні. Таким чином, її широко застосовують для спілкування з амбулаторними пацієнтами. СМС може надавати регулярні, автоматизовані нагадування пацієнтам про необхідність приймати препарати, може надавати інформацію, пов'язану з їхнім здоров'ям або станом (односпрямований зв'язок) або надавати можливість також взаємодіяти (двоспрямований зв'язок). Більшість РКВ СМС-нагадувань у протитуберкульозній допомозі в різних географічних умовах не показали поліпшених результатів лікування пацієнтів, як порівняти зі стандартною медичною допомогою. Однак контрольні групи в цих дослідженнях досягли високого рівня прихильності завдяки різним масштабам особистої підтримки. Результати також свідчать про те, що СМС може певною мірою підтримувати прихильність під час лікування, коли особиста підтримка лікування медпрацівником неможлива, таким чином підвищуючи ступінь впливу, якщо не ефективність. СМС також можна використовувати, коли є менша необхідність бачити пацієнта віч-на-віч, але все ще існує необхідність підтримувати контакт із пацієнтом у разі виникнення будь-яких занепокоєнь, наприклад під час продовження фази лікування або коли пацієнт тривалий час без будь-яких проблем перебував на стабільному лікуванні. Дослідження ще не повною мірою вивчили творчі підходи до використання СМС для впливу на поведінку пацієнтів щодо прихильності до лікування —

поза межами звичайних нагадувань про прийом ліків. Наприклад, СМС можуть використовуватись для виплат грошової допомоги при досягненні певних етапів лікування, у комбінації з іншими цифровими рішеннями або для підтримки на інших етапах шляху пацієнта. Популярність і доступність СМС є вагомими аргументами на користь подальших досліджень з метою більш повного вивчення їхнього потенціалу. Замість СМС можна використовувати миттєвий обмін повідомленнями через установлене програмне забезпечення для мобільних пристроїв.

ПМПЗП спрямовано на забезпечення більшої свободи дій пацієнтів під час подальшого лікування; на підтримку пацієнтів з нагадуваннями й інструкціями щодо дозування та поповнення; а також на складання історій дозування для конкретного пацієнта, щоб забезпечити консультування й диференційовану допомогу. ПМПЗП-бокси складаються з автоматизованих електронних пристроїв, які фіксують регулярність, з якою відкривається контейнер для препаратів, та інформують про неї медпрацівника Старіші пристрої фіксували використання на самому контейнері, але мобільні телефони тепер уможливлюють надсилати нагадування та попередження доглядальникам, коли контейнери з препаратами залишаються невідкритими протягом дня або більше. Великомасштабне кластерне рандомізоване дослідження продемонструвало статистично значущий вплив ПМПЗП-коробок на прихильність до лікування порівняно зі стандартом надання допомоги (SoC); однак вплив на успішне завершення лікування був менш очевидним[28]. Для перевірки прихильності разом із ПМПЗП можна використовувати різні технологічні досягнення, як-от просити пацієнтів набирати (на безоплатні номери) коди, виявлені під час щоденного відкриття блістерних паковань із препаратами. Під час дослідження прототипний бренд цієї технології — 99DOTS *(29)* — показав подібні показники завершення лікування, як порівняти з традиційним моніторингом прихильності й підтримкою, що використовується в центрах, що свідчить про те, що цей ПМПЗП може бути життєздатною альтернативою більш трудомістким формам моніторингу прихильності до препаратів *(30)*. Однак необхідна додаткова оцінка доцільності й корисності цієї технології *(31)*.

ЛБНДВ — це форма цифрової технології підвищення прихильності, яка найточніше копіює людське спілкування. Збільшення доступності смартфонів і планшетних комп'ютерів з підтримкою Інтернету, оснащених безоплатним або індивідуальним програмним забезпеченням для відеозв'язку, збільшило можливості як для синхронних, так і для записаних (асинхронних) взаємодій у режимі реального часу. Спостережні дослідження й випробування ЛБНДВ для лікування ТБ в різних умовах свідчать про те, що методика може давати результати, подібні до отриманих під час особистого моніторингу, і може підвищувати ефективність *(32–35)*. Ураховуючи потенційні переваги ЛБНДВ, необхідні дослідження для оцінки його відповідності різним стандартам надання допомоги, включно із самостійним лікуванням, а також для оцінки прийнятності ЛБНДВ в різних популяційних підгрупах і в обмеженіших географічних умовах.

Переваги застосування ЛБНДВ полягають у тому, що ця методика може надавати підтримку в лікуванні на відстані (навіть тоді, коли люди подорожують і не можуть відвідувати співробітника ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування ТБ, або він не може їх відвідувати). ЛБНДВ може допомогти досягти кращого рівня взаємодії пацієнтів за набагато менших витрат і менших незручностей, як порівняти з особистою підтримкою лікування. ЛБНДВ можна використовувати додатково або взаємозамінно з особистою підтримкою лікування або іншими варіантами ведення лікування.

Ще один варіант надання допомоги пацієнтам, коли їх важко відвідати особисто, — запланувати зустріч для спілкування з ними телефоном. Під час неї можна дати відповіді на запитання щодо лікування, здійснити моніторинг симптомів і надати консультації. Слід подбати про те, щоб пацієнти мали змогу знайти місце для розмов в умовах конфіденційності. Крім того, якщо ефірний час дорогий, для пацієнта може бути задорого оплачувати час, необхідний для цих обговорень.

Продуктивність цифрової технології збільшення прихильності в умовах дослідження необхідно перевести в програмні реалії. Лікарі-практики й пацієнти потребують практичних засобів, які можуть адаптуватися до курсу лікування пацієнта в широкому діапазоні різних умов лікування та в окремі моменти часу, коли лікування, найімовірніше, припиниться. Технології підтримки прихильності до лікування повинні бути частиною інтегрованого підходу, який доповнює надання якісної допомоги. Наприклад, нереалістично й небажано переводити пацієнтів, що проходять довшу схему лікування МС-ТБ, на ексклюзивну методику VST на період 18–20 місяців. Ризик перерви не однаковий серед пацієнтів або навіть під час лікування того самого пацієнта. Тому підтримка лікування повинна бути гнучкою протягом усього курсу лікування пацієнта. Особливої уваги потребує зміна схеми лікування, що підвищує ризик розвитку побічних реакцій на препарати, коли: 1) пацієнт ставить під сумнів необхідність продовжувати призначене лікування через зникнення симптомів

і поліпшення самопочуття; 2) навпаки — коли самопочуття не покращується і пацієнт втрачає надію на ефективність лікування; 3) пацієнт від'їжджає далеко від звичайного лікувального закладу; 4) інші події порушують звичний режим життя пацієнта і ускладнюють щоденний прийом препаратів.

Три обговорювані цифрові підходи мають специфічні сильні й слабкі сторони, які можуть змусити їх працювати краще в певних обставинах, а також залежно від уподобань пацієнта та працівників охорони здоров'я. З огляду на різні характеристики кожної з технологій підтримки прихильності та індивідуальну ситуацію пацієнта, можуть бути придатними кілька варіантів. Два додаткових питання, які варто розглянути, — це доступ до смартфонів і широкосмугового Інтернету через мобільні абонементи. Смартфони й планшетні комп'ютери, ураховуючи їх обчислювальну потужність та об'єм пам'яті, можуть бути цінним ресурсом для багатьох аспектів протитуберкульозної допомоги. Вони можуть бути корисними навіть тоді, коли широкосмуговий Інтернет недоступний або нерегулярний (наприклад, запис асинхронного VST, зберігання медичних записів пацієнтів і застосунків електронного навчання). СМС і ПМПЗП — які можуть працювати без покриття широкосмугового мобільного Інтернету — наразі є найбільш доступними, прийнятними й легко розширюваними підходами до підтримки лікування в умовах обмежених ресурсів. Там, де мобільний Інтернет надійний, а комп'ютерне обладнання доступне, як варіанти можна розглядати вирішення з більшою кількістю вимог до під'єднання.

Зростальний спектр технологій, доступних для підтримки лікування, допомагає поліпшити людиноорієнтовану допомогу. Однак цифрові технології все ще слід розглядати як інструменти й вони не повинні замінювати особисті взаємодії, коли останні доцільніші. Ще одним важливим міркуванням є те, що цифрові технології збільшення прихильності залежать від регулярного спостереження за поведінкою особи з метою подальшого спостереження за прихильністю до лікування. Це зумовлює низку етичних питань *(7)*. Деякі технології можуть впливати на конфіденційність пацієнта більше, ніж інші: наприклад, отримання щоденного текстового СМС-повідомлення, яке вимагає відповіді, автоматизований моніторинг відкриття контейнера з ліками або відеозапис ковтання ліків. Переваги записів, як пацієнти приймають препарати, і можливість писати повідомлення або розмовляти з пацієнтами повинні бути збалансовані з потенційними негативними моментами — як-от відчуття пацієнтів, що їх контролюють, відчуття відстеження й недовіри, утрата повноважень і занепокоєння щодо конфіденційності. Ці питання слід докладно обговорити з пацієнтами (див. **Розділ 4.1** «Керівні принципи медичного навчання й консультування»). Подальші питання, які слід ураховувати під час визначення того, яка технологія підтримки лікування може бути найкращою для пацієнта, охоплюють здатність і готовність навчитися використовувати цю технологію. Порушення зору й рівень грамотності можуть ускладнювати пацієнтам правильне користування мобільними телефонами. Інше занепокоєння полягає в тому, що вартість ефірного часу або даних може бути занадто дорогою для пацієнтів, щоб використовувати деякі із цих технологій. Прийнятність та уподобання слід досліджувати окремо для кожного пацієнта як частину його плану прихильності.

3.3 Вибір відповідного пакета догляду й підтримки для пацієнта

Щоб підтримувати пацієнтів із ТБ під час їх лікування, політики й практики в галузі охорони здоров'я повинні враховувати, що ТБ впливає на всі аспекти життя пацієнтів. В основі всіх аспектів лікування й догляду має лежати орієнтація на догляд за кожним пацієнтом як окремою особою. Загалом, слід дотримуватися людиноорієнтованих принципів догляду й підтримки (описаних у **Розділі 2**).

Оглянуті докази й рекомендації ВООЗ свідчать про те, що поєднання належного догляду та підтримки поліпшує результати лікування пацієнтів *(15, 23)*. Вибір відповідних заходів для кожного пацієнта дуже важливий і вимагає належної оцінки й консультації з кожним пацієнтом для визначення його потреб та уподобань. Це слід робити як до початку лікування ТБ, так і в його процесі. Усі рекомендовані заходи слід розглядати як частину цього процесу, включно із соціальною підтримкою, варіантами призначення лікування, цифровими технологіями збільшення прихильності й моделлю надання протитуберкульозної допомоги.

У **вставці 1** описано використання 5 аспектів (оцінювати, консультувати, погоджуватися, допомагати й організовувати), які допомагають полегшити процес визначення найкращого плану лікування разом з найвідповіднішим пакетом заходів з догляду та підтримки, які найкраще підходять пацієнту.

Вставка 1. 5 аспектів догляду: Оцінювати, консультувати, погоджуватися, допомагати й організовувати

ОЦІНЮВАТИ

- Оцінюйте знання, переконання, занепокоєння й повсякденну поведінку пацієнта, пов'язані з ТБ і його лікуванням.
- Оцінюйте цілі пацієнта на початку будь-якої консультації.
- Оцінюйте клінічний стан пацієнта, визначайте відповідні поточні або попередні методи лікування ТБ або інших захворювань й забезпечуйте освіту щодо ТБ, лікування та інфекційного контролю.
- Оцінюйте здатність пацієнта приймати препарати.
- Оцінюйте фактори, пов'язані зі способом життя пацієнта, які можуть завадити йому приймати препарати (наприклад, опіоїдні або алкогольні розлади).
- Оцінюйте наявність будь-яких супутніх захворювань, які можуть потребувати особливої уваги або впливати на лікування (зокрема ВІЛ, діабет, гепатит або інші захворювання печінки, захворювання нирок, уживання тютюну, психічні захворювання).
- Оцінюйте наявність небажаних явищ від препаратів.
- Оцінюйте фінансове становище (роботу, освіту, утриманців, умови життя пацієнта (якщо в нього є стабільне місце для проживання).
- Оцінюйте кількість ліжкомісць лікарні й наявні умови для використання цифрових технологій підвищення прихильності.

КОНСУЛЬТУВАТИ

- Використовуйте нейтральну й не осудливу мову. Говоріть мовою, яку пацієнт розуміє, і використовуйте зрозумілі для нього слова (уникайте складних медичних термінів).
- Виправляйте будь-які неточні знання (як визначено вище) і заповнюйте прогалини в розумінні пацієнтом своїх станів та/або факторів ризику й методів лікування.
- Обговорюйте варіанти плану лікування (включно з різними схемами лікування, різними варіантами доставки/отримання ліків, варіантами призначення лікування, варіантами підтримки прихильності до лікування, паліативною допомогою), які доступні пацієнту, щоб допомогти йому завершити лікування
- Обговорюйте будь-які запропоновані зміни в плані лікування, пов'язані з проблемами пацієнта (як визначено вище).
- Оцінюйте, наскільки важливим пацієнт вважає призначене лікування
- Консультуйте пацієнта щодо схем соціального захисту, якими він має право скористатися.
- Оцінюйте впевненість пацієнта й готовність прийняти призначене лікування.

ПОГОДЖУВАТИСЯ

- Обговорюйте план лікування й догляду з різних варіантів.
- Погоджуйте варіанти лікування, які відображають пріоритети пацієнта.

ДОПОМАГАТИ

- Надайте письмовий або графічний підсумок плану.
- Надайте або визначте співробітника ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування ТБ.
- Надавайте лікування ТБ / протитуберкульозні препарати.
- Надавайте інше медичне лікування, щоб допомогти впоратися з побічними ефектами.
- Надавайте психологічну підтримку.
- Надавайте навички й інструменти, щоб зарадити із самодопомогою та завершенням лікування.
- Надайте довідку про хворобу, щоб полегшити доступ до схем соціального захисту.
- Надайте обладнання, щоб допомогти пацієнтам приймати препарати (наприклад, таблетницю).
- Надайте інструменти самоконтролю (наприклад, календар або інші способи нагадування й запису плану лікування та наступної зустрічі).
- Розбирайтеся з перешкодами.
- Допомагайте пацієнтам передбачати бар'єри для завершення лікування й визначати стратегії їх подолання.
- Якщо в пацієнта депресія, лікуйте її; якщо в пацієнта розлад, спричинений уживанням психоактивних речовин, зв'яжіться з відповідними службами догляду.
- Зв'яжіть пацієнта з доступною підтримкою:
  - Підтримуюча особа при лікуванні ТБ
  - друзі та сім'я;
  - пацієнти-експерти / куратори громади;
  - групою підтримки однолітків;
  - соціальні служби.

ОРГАНІЗОВУВАТИ

- Організуйте подальший догляд для моніторингу прогресу лікування й виділення ключової інформації.
- Забезпечити пацієнту можливість зв'язатися з медичним працівником у разі виникнення проблем до наступного візиту пацієнта.
- Складіть розклад групових зустрічей або відповідних груп підтримки, за наявності.
- Записуйте, що відбувалося під час візиту.
- Звертайтеся до наявних соціальних служб щодо засобів забезпечення й інших заходів соціальної підтримки.
- Переконайтеся, що пацієнтам призначили підходящі їм варіанти лікування, щоб допомогти їм приймати всі потрібні препарати.

4. Просвітницька робота та консультування для осіб, які хворіють на ТБ

Цей розділ присвячено ключовим рекомендаціям щодо догляду й підтримки пацієнтів шляхом надання медичного навчання та консультування щодо захворювання та підвищення прихильності до лікування ТБ *(15, 16)*.

№	Рекомендація
1.1	Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, слід надавати медичне навчання й консультування щодо захворювання та підвищення прихильності до лікування. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*

Ця рекомендація ґрунтується на доказах, отриманих із численної літератури, які свідчать про кращі показники прихильності й завершення лікування, а також нижчі показники неявки для подальшого спостереження в пацієнтів, які отримали медичне навчання та консультування до й під час курсу лікування ТБ *(15, 23, 36–41)*. Медичне навчання й консультування щодо ТБ та його лікування слід надавати всім пацієнтам.

Мета медичного навчання — озброїти пацієнтів точною інформацією, щоб вони могли зробити найкращий вибір для себе. Навчання можна надати шляхом розмови з пацієнтом, розповсюдження письмових матеріалів, обміну відеозаписами або через мистецтво й виступи за участю людей, уражених ТБ. Під час навчання треба обговорювати ТБ як захворювання, його лікування й послуги, на які пацієнт має право. Навчання можна й слід проводити кілька разів під час лікування ТБ, щоб пацієнти не забували про почуте, а також щоб надати конкретну інформацію про можливі зміни в лікуванні. Навчання може відбуватися безпосередньо перед або на початку лікування, наприкінці інтенсивної фази терапії або під час кожної презентації або взаємодії для подальшого догляду. Його можуть надавати різні категорії медичних працівників або фармацевтів. Навчальні заняття можуть охоплювати окремо пацієнта або залучати членів його сім'ї та/або друзів *(15, 16)*.

Медичне навчання спрямовано на те, щоб забезпечити людей правильними знаннями, однак саме консультування допомагає їм застосовувати ці знання, змінюючи своє ставлення й поведінку. Термін «консультування» стосується двосторонньої взаємодії між пацієнтом і медпрацівником. Це міжособистісний, динамічний процес комунікації, який передбачає своєрідну контрактну угоду між пацієнтом і медичним працівником, який пройшов навчання навичкам консультування і зобов'язаний дотримуватися етичного кодексу та практики. Це вимагає розуміння й турботи про пацієнта без будь-яких моральних або особистих суджень. Для досягнення цього медпрацівники повинні навчатися навичкам міжособистісного спілкування, щоб побудувати партнерство з пацієнтами й мати хороші комунікативні навички, щоб розмовляти з пацієнтами та зміцнювати їхнє розуміння ТБ. Це має допомогти пацієнтам почуватися досить сильними, щоб робити те, що їм потрібно робити для лікування їхнього захворювання на ТБ.

4.1 Керівні принципи для медичної освіти та консультування

Що стосується прав пацієнтів, викладених у декларації прав людей, уражених ТБ *(9)*, то найактуальнішими серед них є такі (виступають як керівні принципи для навчання й консультування пацієнтів):

- право на повагу й гідне ставлення;
- право на інформацію;
- право на конфіденційність.

Люди мають право на повну й коректну інформацію, пов'язану з ТБ та ризиками й перевагами запропонованого лікування, пояснену простою мовою, яку вони можуть легко зрозуміти. Якщо це можливо, слід також обмінюватися письмовою інформацією. Мета консультування — переконатися, що люди зрозуміли інформацію, і відповісти на будь-які запитання, які можуть у них виникнути. Медпрацівник також повинен розвіяти будь-які загальновживані хибні уявлення або міфи про ТБ.

Необхідно поважати незалежність людини і її право на вибір. Медпрацівники повинні поважати вибір і переконання пацієнта, а не приймати за нього рішення. Необхідно докладати всіх зусиль, щоб залучити пацієнта до складання плану лікування. ВООЗ чітко вказує, що кожна людина, уражена ТБ, має право на особисту свободу й безпеку, і що недобровільне утримання, госпіталізація або ізоляція людини з ТБ є позбавленням волі й порушенням особистої безпеки *(9)*. ВООЗ також вузько визначає обставини, за яких це право може бути скасовано, але дає зрозуміти, що це повинно бути на найкоротший строк і відповідно до суворих керівних принципів.

Розділ 2 про орієнтований на людей підхід описував, як люди, які страждають на ТБ, можуть зіткнутися зі стигмою, упередженнями або дискримінацією з боку громади, а також з боку медпрацівників. Необхідно докласти всіх зусиль, щоб захистити людей від дискримінації й залучити їх найбільш інклюзивним способом. До них слід ставитися з повагою й гідністю незалежно від їхнього віку, статі, фінансового стану, соціального становища, релігії, сексуальної орієнтації або будь-яких інших факторів. Щоб зменшити стигму й дискримінацію, пацієнтам слід нагадати, що ТБ не є результатом будь-якої неправильної поведінки, і що більшість людей повністю одужує після завершення лікування.

Люди, які страждають на ТБ, повинні мати недоторканність особистого життя й конфіденційність. Важливо, щоб їх бачили в приватному приміщенні для медичного консультування. Вони повинні бути впевнені, що інформація про їх догляд конфіденційна і її не передадуть іншій особі без їхнього дозволу. Інших членів сім'ї слід запрошувати до участі в обговоренні лише після отримання дозволу від пацієнта.

4.2 Ефективні комунікативні навички для надання медичної освіти та консультування

Найкраще спілкування — це коли пацієнт і медпрацівник щось обговорюють, а не коли сам медпрацівник дає інструкції або інформацію пацієнту. Хороші комунікативні навички дуже важливі для лікування ТБ. Добре спілкування не тільки може допомогти пацієнтам зрозуміти хворобу й лікування, але також може допомогти громаді краще зрозуміти ТБ та виправити дезінформацію, яка сприяє стигматизації *(42)*.

Нижче описано деякі важливі елементи спілкування, необхідні для медичного навчання й консультування.

4.2.1 Створення терапевтичного альянсу

Перший крок консультування — побудова партнерства з пацієнтом і його сім'єю (якщо вона є). Це партнерство є фундаментом, який заохочує людей брати участь не лише в заняттях з медичного навчання, а й у всіх аспектах лікування та догляду. Це партнерство вимагає розробки довірливої й турботливої атмосфери, щоб люди були більш схильні говорити про своє становище та проблеми й отримувати необхідну інформацію. Формування партнерства дає змогу обмінюватися інформацією, яка є важливою для процесу консультування. Між пацієнтом і медпрацівником має розвиватися довіра й відчуття розуміння.

Розуміння — один з найважливіших елементів у формуванні партнерства. Медпрацівник повинен намагатися зрозуміти проблеми й почуття пацієнта в певній ситуації та повинен мати можливість донести це розуміння до пацієнта. Для того, щоб досягти порозуміння, медичний працівник повинен: 1) уважно слухати й спостерігати, не роблячи суджень, з метою збору інформації; 2) зосередитися та зрозуміти, як почувається пацієнт; і 3) говорити з пацієнтом, щоб переконатися, що його правильно зрозуміли. Це особливо важливо, оскільки демонструє щире бажання медичного працівника допомогти, розвиває повне розуміння і дає можливість пацієнтові пояснити далі. Це можна досягти твердженнями, як-от «звучить так, ніби біль нестерпний...», або «чи правильно я зрозумів, що ви не можете спати через кашель», або «дозвольте мені просто перевірити це...».

Емпатія — не те саме, що співчуття. Симпатія означає, наприклад, що медпрацівник відчуває сум або ледь не плаче, коли людина починає плакати. Розуміння не означає, що медпрацівник повинен насправді «почуватися» як його співрозмовник. Замість цього медичний працівник повинен «зрозуміти», як людина може себе почувати *(43)*. Для повного взаєморозуміння медичні працівники повинні розуміти культурні цінності та погляди на здоров'я пацієнтів, яких вони лікують. Їм потрібно постійно перевіряти, чи вони зрозуміли пояснення пацієнта. Можливо, саме тому пацієнти продовжують звертатися за медичною допомогою до цілителів віри: бо ті поділяють краще розуміння досвіду пацієнтів.

Під час консультування важливі багато навичок хорошого спілкування, включно з активним слуханням, використовуваною мовою, жестами й мовою тіла, а також проявами справжньої зацікавленості та турботи.

4.2.2 Активне слухання

Активне слухання — це специфічна навичка спілкування, яка передбачає надання цілковитої уваги як вербальним, так і невербальним сигналам. Вона вимагає інтенсивної концентрації; медпрацівник повинен виявляти глибокий інтерес і повагу до пацієнтів та не переривати їх. Під час медичних консультацій дуже важливо уважно слухати пацієнтів, щоб розмову можна було підлаштувати під їхні індивідуальні потреби.

Активне слухання — це більше, ніж просто чути чужі слова; це означає приділяти увагу й показувати, що ви почули та зрозуміли сказане вам. Якщо медпрацівник може продемонструвати, що справді слухає, пацієнт довірятиме йому більше й почуватиметься комфортніше. Це полегшить формування партнерства.

Медпрацівник може показати, що зрозумів сказане, повторивши за пацієнтом або узагальнивши сказане різними словами. Перефразування або узагальнення відповідей або запитань пацієнта також може допомогти перевірити інформацію. Ось кілька корисних прикладів підбиття підсумків розмови:

«Хочу перевірити, чи правильно я Вас зрозумів. Ви розумієте, що таке ТБ; Ви також зрозуміли про лікування, яке Вам рекомендували й чому воно таке важливе для Вас. Але Вас турбують побічні реакції на препарати, особливо тому, що Ви прийматимете ці препарати протягом кількох місяців, чи не так?»

Ці навички також показують залученість медпрацівника до розмови Ще одна навичка спілкування називається рефлексією. Наприклад, поки пацієнт описує свої проблеми, медпрацівник повинен спостерігати за емоційною реакцією пацієнта, а потім прокоментувати*: «Здається, Ви дуже стурбовані цими симптомами».* Визнання почуттів пацієнта також демонструє розуміння й допомагає побудувати ефективні стосунки.

4.2.3 Використання невербального спілкування

Невербальне спілкування охоплює очний контакт, міміку, жести, уважний вигляд, поставу, кивання головою й інші рухи.

У невербальному спілкуванні бере участь як пацієнт, так і медпрацівник. Поведінка медпрацівника може посилати потужні сигнали, які виявлятимуть повагу й інтерес до пацієнта: це також вибудовує стосунки, показує, що медпрацівник уважно слухає й хоче допомогти пацієнту зрозуміти про ТБ та лікування. Медпрацівник повинен використовувати невербальну комунікацію, щоб показати, що активно слухає; це охоплює зоровий контакт, усмішку, кивання головою й сидіння під час розмови. Він має уникати таких речей, як поглядання на годинник або сування на місці.

Вирази пацієнта також передають емоції. Рухи очей, рота, брів, чола або навіть ніздрів у різних комбінаціях сигналізують про щастя, сум, гнів, здивування, огиду, страх та інтерес. Трохи нахмурений лоб зазвичай означатиме, що людина або не згодна з тим, що чує, або не розуміє. Тільки цей простий вираз може показати, що пацієнту потрібно більше пояснень. Оскільки напруженість і тривога можуть бути відображені в мові тіла, про стан душі людини можна легко здогадатися, просто поглянувши на її поставу. Люди, які стурбовані чи схвильовані чимось, зазвичай тримають руки або ноги в характерно напружених положеннях, наприклад руки вони можуть щільно стискати, а ноги притиснути одна до одної або безперестанку постукувати стопою по підлозі. Часто навіть без усяких слів ці підказки можуть сповістити спостережливого медпрацівника про потребу подальшого дослідження.

4.2.4 Ставлення запитань

Ставлення відповідних запитань — важливий метод, який може допомогти:

- виявляти те, що вже відомо, і відстежувати будь-які інформаційні прогалини;
- визначати конкретні потреби;
- дізнаватися про ставлення й переконання пацієнта;
- генерувати дискусії й варіанти вирішення проблем;
- зрозуміти причини, що стоять за рішеннями або діями.

Перш ніж надавати додаткову інформацію, важливо з'ясувати, що пацієнт уже знає про ТБ і його лікування. У цій ситуації важливо ставити запитання. Баланс між «закритими» й «відкритими» запитаннями може допомогти зібрати необхідну інформацію за короткий час.

На закрите запитання єдиною відповіддю є «Так» або «Ні». Ось деякі приклади: Ви кашляєте? У Вас є лихоманка? Але проблема закритих запитань у тому, що «Так» або «Ні» часто не повністю описує те, що людина хоче сказати.

Тоді на допомогу приходять «відкриті» запитання. Цей тип техніки дає людям змогу описувати свій досвід власними словами. Відкриті запитання короткі й не пропонують конкретної відповіді. Вони починаються зі слів «Що», «Чому», «Як» і дуже короткі. Ось деякі приклади: Як Ви почуваєтеся після приймання препаратів? Чому у Вас виникають проблеми із щоденним прийманням препаратів?

В ідеалі проблему слід дослідити, ставлячи відкриті запитання, а остаточну інформацію зібрати за допомогою закритих запитань. Однак іноді люди можуть удаватися в

непотрібні деталі, тож медпрацівники повинні підтримувати певний контроль над спілкуванням, делікатно рухаючись далі.

4.2.5 Надання інформації

Медичне навчання й консультування слід надавати дуже простою та чіткою мовою. Навіть медичну інформацію варто подавати без технічних термінів і медичного жаргону. Іноді під час першої зустрічі не завадить надати обмежений обсяг інформації, щоб пацієнт міг її зрозуміти й поміркувати про неї та був готовий до подальшої інформації на наступній зустрічі. Іноді важливу інформацію потрібно повторити, щоб допомогти пацієнту її зрозуміти.

У словах медпрацівників має звучати повага до пацієнтів і доглядальників. Важливо не використовувати зневажливу або осудливу мову. Терміни, як-от «дефолтер», «особа з підозрою на захворювання» та «контроль», — звучать принизливо й уселяють невпевненість. Їх найкраще замінити термінами «пацієнт, що відмовився від подальшого спостереження», «особа, у якої підозрюють ТБ» або «особа, яка підлягає оцінці щодо ТБ». Термін «контроль» можна замінити виразом «профілактика й догляд». Аналогічно вирази, як-от «пацієнт не пройшов лікування» або «не завершив його» передають думку, що пацієнт винен у невдачі лікування *(44)*.

Гучність і тон голосу медпрацівника також важливі під час медичних консультацій. Значна гучність може залякувати, а занизька — не дасть нічого до ладу почути або може створити враження, що медпрацівник не впевнений у собі. Так само, якщо медпрацівник говоритиме занадто швидко, складеться враження, що він поспішає, і його також може бути важко зрозуміти. Таблиця 1 узагальнює навички ефективної комунікації для клінічної зустрічі *(45)*.

Таблиця 1. Навички ефективної комунікації.

1 Створіть середовище, яке допомагає у спілкуванні	Познайомтеся з особою в приватному приміщенні, якщо це можливо.
	Будьте привітним і проведіть процес знайомства відповідно до культурних особливостей.
	Використовуйте мову тіла, що відповідає культурі, вираз обличчя та очний контакт, щоб допомогти вибудувати довіру.
	Поясніть, що інформація, яку обговорюють під час візиту, буде конфіденційною і її не передаватимуть без дозволу.
	Якщо присутні доглядальники, запропонуйте поговорити з особою наодинці (за винятком маленьких дітей) та отримати згоду на обмін клінічною інформацією.
	Якщо медпрацівник — чоловік, а пацієнтка — молода жінка, розгляньте можливість присутності іншої жінки — співробітниці чи доглядальниці.
2 Залучення пацієнта	Залучіть пацієнта (і за його згодою, його доглядальників та членів сім'ї) до всіх аспектів оцінки й ведення, наскільки це можливо. Сюди входять діти, підлітки й дорослі старшого віку.
3 Почніть зі слухання	Активно слухайте. Не відволікайтеся.
	Проявляйте розуміння й чуйність.
	Використовуйте невербальне спілкування, щоб показати, що слухаєте.
	Не перебивайте співрозмовника.
	Якщо анамнез незрозумілий, будьте терплячі й попросіть пояснень.

4 Будьте завжди доброзичливі, шанобливі та неупереджені	Розмовляючи з дітьми, використовуйте мову, яку вони можуть зрозуміти. Наприклад, запитайте про їхні інтереси (іграшки, друзів, школу).
	Розмовляючи з підлітками, покажіть, що розумієте їхні почуття й ситуацію.
	Завжди будьте шанобливі.
	Не судіть про людей за їхньою поведінкою й зовнішнім виглядом.
	Залишайтеся спокійними й терплячими.
5 Використовуйте хороші навички вербальної комунікації	Використовуйте просту мову. Говоріть зрозуміло й лаконічно.
	Використовуйте відкриті запитання, узагальнюючи й уточнюючи твердження.
	Підсумовуйте й повторюйте ключові моменти.
	Дозволяйте особі ставити запитання щодо наданої інформації.
6 Чуйно реагуйте, коли люди розповідають про важкий досвід	Проявляйте особливу чутливість до складних тем.
	Нагадайте особі, що сказане нею залишиться конфіденційним.
	Визнайте, що особі, можливо, було важко говорити з вами про свої думки й занепокоєння.

4.3 Консультування з метою надання інформації про туберкульоз та обов'язки постраждалих осіб і спільнот

Цей розділ присвячено тому, *яку* інформацію про ТБ треба надавати пацієнтам і *як* цю інформацію слід надавати.

Обмін інформацією з пацієнтами і їхніми сім'ями слід розпочинати, щойно буде встановлено діагноз ТБ. Якщо пацієнт лікується від МС-ТБ, вдалим часом для проведення навчальної зустрічі також буде закінчення інтенсивної фази лікування. Навчальні бесіди мають займати кілька відвідувань протягом курсу лікування. Навчання можуть проводити лікарі, медсестри, громадські медичні працівники та інші медичні працівники.

Іноді буває важко надавати пацієнтам необхідну інформацію. Скажімо, комусь, хто погано розуміє медичну мову, можуть надати багато нової інформації, значна частина якої може бути технічною. Або пацієнт може почуватися погано, а також може бути емоційно засмучений через діагноз. Пацієнт також може мати медичні переконання, які містять неправильну інформацію про ТБ.

4.3.1 Яку інформацію слід надавати?

1. Фактичну інформацію про ТБ як захворювання і його лікування

Пацієнту слід пояснювати інформацію про туберкульоз і його лікування. Зокрема:

- що спричиняє ТБ, як він поширюється, його симптоми й що може статися, якщо ТБ не лікувати;
- пояснення того, що ТБ лікується і є виліковним, і як отримати доступ до його лікування;
- як лікується ТБ: скільки триває лікування, види ліків, які використовують для його лікування, і можливі побічні ефекти цих ліків;

- яким буде вплив лікування ТБ на інші супутні захворювання (наприклад, алкоголь, незаконні наркотики тощо);
- що може статися, якщо пацієнт припинить прийом протитуберкульозних препаратів всупереч рекомендаціям медичного працівника;
- чому швидкий початок лікування після поставлення діагнозу знижує ризик передання іншим;
- які є практики інфекційного контролю, що сприяють зниженню ризику поширення ТБ;
- що таке доступні служби підтримки і як скласти план направлення та/або організувати інтегровану допомогу на ранній стадії в разі інших супутніх захворювань.

2. Права людей, які постраждали від ТБ

У Хартії пацієнтів щодо надання протитуберкульозної допомоги *(10)* окреслено права й обов'язки осіб із ТБ. Хартія заохочує людиноорієнтований підхід до лікування ТБ та співпрацю між пацієнтами, громадами й медпрацівниками з метою поліпшення надання протитуберкульозної допомоги. 2019 року ВООЗ також задекларувала права осіб, уражених ТБ *(9)*. Їх наведено в **Таблиці 2**.

Таблиця 2. Права осіб, уражених ТБ, та зобов'язання державних і недержавних суб'єктів

Права осіб, уражених ТБ	
Стаття 2	Право на життя.
Стаття 3	Право на гідне й шанобливе ставлення.
Стаття 4	Право на найвищий досяжний рівень фізичного й психічного здоров'я (право на здоров'я).
Стаття 5	Право на свободу від катувань та інших жорстоких, нелюдських або принизливих видів поводження.
Стаття 6	Право на рівність і свободу від дискримінації.
Стаття 7	Кожна людина має право на життя, свободу й особисту недоторканність.
Стаття 8	Право на свободу пересування.
Стаття 9	Право на приватне й сімейне життя.
Стаття 10	Право на конфіденційність.
Стаття 11	Право на інформацію.
Стаття 12	Право на інформовану згоду.
Стаття 13	Право на освіту.
Стаття 14	Право на працю.
Стаття 15	Право на достатнє харчування.
Стаття 16	Право на житло.
Стаття 17	Право на воду й санітарію.
Стаття 18	Право на соціальне забезпечення.
Стаття 19	Право на свободу вираження поглядів.

Стаття 20	Право на свободу зібрань та об’єднань.
Стаття 21	Право на участь.
Стаття 22	Право на справедливість і належне судочинство.
Стаття 23	Право користуватися перевагами наукового прогресу (право на науку).
Зобов’язання й відповідальність	
Стаття 24	Державні зобов’язання відповідно до міжнародного та регіонального законодавства про права людини.
Стаття 25	Відповідальність недержавних суб’єктів відповідно до міжнародного й регіонального законодавства про права людини.

4.3.2 Як слід надавати цю інформацію?

Навички ефективної комунікації описано в **Розділі 4.2**. Медичні працівники мають опанувати ці навички на практиці, перш ніж зможуть передавати наведені вище знання в межах просвітницької роботи та консультування.

1. Важливо сформувати партнерство з пацієнтом, перш ніж ділитися будь-якою інформацією. Необхідно докласти всіх зусиль, щоб вести двосторонню розмову, а не щоб медпрацівник просто розповідав пацієнту факти. Пацієнтів слід заохочувати ставити запитання, а інформацію слід повторювати, щоб пацієнти її розуміли; а от з’ясувати, чи вони її зрозуміли, працівники охорони здоров'я зможуть, ставлячи пацієнтам короткі запитання. Якщо приділяти час, щоб переконатися, що пацієнти розуміють інформацію, результати лікування будуть кращими.

2. Перше запитання має бути таким: *«Що Ви вже знаєте про ТБ?»*

Після того як медичний працівник з’ясує, що саме пацієнт уже знає про туберкульоз, він може зосередити розмову на тому, що ще потрібно пояснити.

3. Наступне запитання має бути таким: *«Що Ви хочете запитати про ТБ?»*

Потім інформацію про ТБ можна персоналізувати для пацієнта. Наприклад, цілком можливо, що пацієнта більше цікавлять варіанти лікування, ніж причина ТБ. Після відповідей на свої запитання пацієнти можуть бути більш готові обговорювати інші важливі моменти щодо ТБ. Іноді може бути важко надати всю необхідну інформацію під час однієї зустрічі, тому медпрацівник повинен визначити пріоритетність інформації, щоб спочатку надати відповіді на найважливіші запитання.

4. Далі медпрацівник повинен запитати себе: *«Яку найважливішу інформацію пацієнт повинен зрозуміти?»*

Медпрацівник повинен зосередитися на цій найважливішій інформації під час перших освітніх бесід із пацієнтом. Та й у цьому разі медпрацівник повинен заохочувати запитання пацієнта й допомагати йому розуміти інформацію, повторюючи її або ставлячи йому короткі запитання.

Пацієнти будуть відкритіші до спілкування, якщо їх запитувати *«Що Ви знаєте про свої права?»*, аніж зачитувати їм перелік їхніх прав.

5. Нарешті, медпрацівник повинен узагальнити прогалини й помилки в знаннях пацієнта про ТБ.

Поважаючи релігійні переконання пацієнта, важливо дослідити його медичні переконання — особливо ті, які можуть ускладнити пацієнту завершення лікування. Ці запитання також допомагають медичному працівнику зрозуміти, як пацієнти сприймають своє захворювання або лікування, особливо

в контексті їхньої культури. Більшість людей уже має певне розуміння ТБ, оскільки це поширена хвороба. Пацієнти також можуть перейматися своїм діагнозом або дещо непокоїтися щодо медпрацівника й лікування. Ці проблеми, переконання й турботи слід розглядати як частину медичної освіти та консультування. Сім'я також може мати власні ідеї, які пацієнт може поділяти або не поділяти. Оскільки сім'я має сильний вплив на поведінку пацієнта, її погляди також необхідно враховувати. Це допомагає уникнути плутанини в сім'ях щодо медичних порад. Важливість вивчення медичних переконань особи також стосується **розділу 5.4** про консультування щодо прихильності до лікування.

Окрім обміну інформацією під час візитів, дуже корисними є навчальні брошури, у яких чітко викладено факти про ТБ і його лікування. Навчальний матеріал повинен бути відповідним для всіх вікових груп, культурно чутливим, представленим місцевими мовами й у зручних для читача форматах. Цифрові інструменти з аудіо- або візуальними засобами також можуть допомогти пацієнтам, які можуть мати труднощі з читанням. Крім того, певні маргіналізовані верстви можуть вимагати спеціальних освітніх методів.

4.4 Консультування для надання інформації про лікування ТБ й забезпечення прихильності до лікування

У цьому розділі обговорюється, як консультувати пацієнтів щодо лікування ТБ, щоб запобігти припиненню лікування без медичної консультації.

4.4.1 Консультування для надання інформації про лікування ТБ

Пацієнтів і їхніх доглядальників слід підготувати до лікування ТБ, надавши їм інформацію (див. **Таблицю 3**) про:

- варіанти ведення лікування; тривалість лікування; важливість прихильності до лікування;
- фармакологічне лікування: схему лікування; побічні ефекти; моніторинг побічних ефектів;
- інфекційний контроль удома й у громаді;
- план подальшого спостереження: звичайні зустрічі; контакт у надзвичайних ситуаціях;
- механізми підтримки: соціальну підтримку й соціальний захист;
- паліативну допомогу й допомогу наприкінці життя.

Таблиця 3. Інформація про лікування ТБ

Про лікування	Схема лікування	Де почнеться лікування? Якщо в лікарні, оцініть приблизну тривалість перебування й інші важливі речі, про які пацієнт повинен знати під час перебування в лікарні. Якщо вдома, залучіть співробітника ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування ТБ (бажано громадського волонтера охорони здоров'я) та обговоріть будь-які зміни в домашньому оточенні, якщо треба.
	Тривалість лікування	Поясніть, як вона може різнитися відповідно до вибраної схеми лікування (часто 4–6 місяців для ТБ без лікарської стійкості).
	Прихильність до лікування:	Розкажіть про ускладнення від перерваного або незакінченого лікування.

Про фармакологічне лікування	Препарати	Надайте основну інформацію про різні протитуберкульозні препарати, що використовуються в схемі лікування, лікарські форми (наприклад, таблетки або капсули, одноразова доза або комбінація з фіксованою дозою), бажано шляхом показу кожного препарату й лікарської форми.
	Побічні ефекти	Надайте докладні відомості про потенційні побічні ефекти (зокрема ті, які можуть бути серйозними), а також про необхідність і способи негайного повідомлення про них.
	Моніторинг	Поясніть вимоги до моніторингу лікування за допомогою клінічних обстежень, радіології, мазка, культуральних або інших тестів для раннього виявлення побічних ефектів.
План подальшого спостереження	Стандартний	Опишіть процес стандартного огляду й те, як записатися на приймання, коли буде потреба.
	Незапланований	Поясніть, як пацієнти можуть терміново звертатися до своїх медпрацівників Поясніть, що робити в разі надзвичайної ситуації (наприклад, сильної задишки).
	Направлення до інших медичних служб	Покажіть, як скласти план направлення та/або організувати інтегровану допомогу на ранній стадії супутніх медичних станів (включно з психічним здоров'ям або вживанням речовин).
Інфекційний контроль	Принципи передання	Коли найвищий ризик зараження під час передання туберкульозу?
	Заходи побутового інфекційного контролю	Згадайте про запобіжні заходи, які слід уживати вдома. Згадайте про запобіжні заходи, які слід уживати в громаді.
Механізми підтримки	Варіанти соціальної підтримки й соціального захисту	Зверніть увагу на наявні послуги й закони в країні, включно з дотаціями на інвалідність тощо.
Паліативна допомога й допомога наприкінці життя		Опишіть послуги, закони, механізми тощо.

Як уже зазначалося, беріть участь і повністю усвідомлюйте, що без медичної консультації лікування припиняти не можна.

4.4.2 Консультування для забезпечення прихильності до лікування

Найпоширенішою проблемою в наданні протитуберкульозної допомоги є випадки, коли пацієнт припиняє приймати препарати або пропускає призначення лікування. З цієї причини надзвичайно важливо мати план швидкого подальшого спостереження за пацієнтом. Якщо це можливо, цей план повинен залучати члена команди протитуберкульозного центру (громадську медсестру, лікаря, співробітника ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування ТБ), який відвідає пацієнта вдома того ж дня, якщо останній дав вам дозвіл приходити до нього. Якщо пацієнт не дав вам дозволу, має бути інший план, щоб зв'язатися з пацієнтом (наприклад, за допомогою мобільного телефону або через надійного друга пацієнта, з яким пацієнт дав вам дозвіл зв'язуватися)).

Слід удатися до таких заходів *(11)*:

1. Нанести домашній візит для взаємодії з пацієнтом, якщо він дозволив вам відвідувати його вдома.

2. З’ясувати причини припинення лікування.
3. Обговорити проблеми, які спричинили неприхильність пацієнта.
4. Роз’яснити пацієнту необхідність продовження лікування.
5. Консультувати й підтримувати пацієнта.
6. Залучити членів сім’ї / доглядальників для забезпечення лікування.

1. Домашній візит для взаємодії з пацієнтом

Член протитуберкульозного лікувального центру — наприклад, медсестра, лікар або наглядач — повинен відвідувати домівку пацієнта (за наявності дозволу) разом зі співробітником ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування або додатково до нього. Під час візиту додому можна виявити більше клінічних проблем, ніж під час щомісячного клінічного обстеження. До пацієнта слід ставитися доброзичливо й співчутливо, показуючи, що його поважають і цінують. Слід дотримуватися настанов, обговорених у **розділі 5**.2, щодо навичок ефективної комунікації.

2. З’ясування причин припинення лікування

- Слід якомога уважніше вислухати причини, чому пацієнт припинив лікування.
- Медпрацівник повинен скласти перелік проблем, які сприяли неможливості пацієнта продовжити лікування.
- Медпрацівник повинен з’ясувати, чи розуміє пацієнт, що в нього за хвороба.
- Медпрацівник повинен бути співчутливим і визнати труднощі, з якими стикається пацієнт.
- Медпрацівник повинен не просто говорити *з* пацієнтом, а влаштувати обговорення.

3. Обговорення проблем, які спричинили неприхильність пацієнта

Медпрацівник повинен обговорити деякі з поширених причин, чому пацієнти не можуть продовжувати лікування або приймати препарати. Наприклад:

а. Контролювати побічні ефекти

Найпоширенішою причиною припинення лікування є труднощі з переносимістю лікарських засобів. Це особливо важливо, коли люди отримують препарати другого ряду для лікування ЛС-ТБ. Надзвичайно важливо запитати про можливі побічні ефекти й звернутися до посібника з їх лікування *(46)*.

б. Дослідження медичних переконань особи

Люди можуть мати низку переконань та ідей — наприклад про те, що стало причиною їхнього захворювання або як його можна лікувати, — які значно відрізняються від переконань медпрацівників. Якщо пацієнти вважають, що немає ліків від ТБ, або що коли симптоми поліпшуються, то не потрібно продовжувати лікування, або що лікування може запропонувати альтернативна або традиційна медицина, вони можуть не продовжувати лікування.

Ось кілька прикладів запитань, які можуть допомогти дослідити медичні переконання пацієнта:

- *Що, на Вашу думку, спричинило Вашу хворобу?*
- *Як ця хвороба впливає на Ваше тіло?*
- *На Вашу думку, наскільки це серйозно?*
- *Яке лікування, на Вашу думку, може допомогти?*
- *Які основні проблеми спричинила Ваша хвороба?*
- *Що Вас найбільше лякає в цій хворобі?*

У таких випадках співробітник ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування ТБ, разом з медсестрою, лікарем або громадським наглядачем повинен з'ясувати способи виправлення непорозумінь та обговорити з пацієнтом, як відновити лікування.

в. Вирішення економічних проблем

Багато людей, які можуть бути головними годувальниками для своїх сімей, не можуть працювати, коли хворіють. Тому слід оцінити потреби в житлі, харчуванні й одязі, щоб з'ясувати, які види матеріальної підтримки можуть допомогти (див. **розділ 3.2** для отримання докладнішої інформації).

г. Вирішення проблеми вживання наркотичних речовин або інші проблеми з психічним здоров'ям

Відомо, що вживання алкоголю й наркотиків впливає на прихильність до лікування. Людей слід заохочувати зменшувати або припиняти споживання зазначеного, якщо це заважає їхньому лікуванню. Якщо це складно або підозрюються інші проблеми з психічним здоров'ям, слід розглянути можливість консультації з фахівцем із психічного здоров'я або іншим відповідним фахівцем.

д. Проблеми з медичною службою

Люди можуть мати проблеми з медпрацівниками, які можуть запізнюватися, неуважно слухати або змушувати пацієнта почуватися таким, якого не поважають або не цінують. Відомо, що ці моменти також здатні впливати на прихильність, тому їх слід адресувати. Медпрацівник повинен визнати будь-які проблеми з послугами, вибачитися й запропонувати вирішення.

е. Вирішення соціальних проблем

Якщо є інші соціальні проблеми, пацієнта слід направити у відповідну службу. Це також стосується безпритульних або пацієнтів, яких може уникати власна сім'я, або які змушені переселитися з імміграційних, робочих або економічних причин, — усіх цих осіб треба буде пов'язати зі службами в новому місці.

4. Роз'яснення пацієнту необхідності продовження лікування.

Медпрацівник повинен:

- *Оцінити, чи існують прогалини в розумінні пацієнтом своєї хвороби і її лікування.*
- *Виправити будь-які непорозуміння або дезінформацію.*
- *Заохочувати пацієнта ставити додаткові запитання.*
- *Узагальнити інформацію про діагноз, лікування й рекомендовані кроки простими словами.*
- *Попросити пацієнта повторити або описати терміни лікування.*

5. Консультування й підтримка пацієнта для швидкого відновлення лікування

Після того як причини припинення приймання ліків обговорили, розглянули в міру можливостей медпрацівника, і пацієнту необхідність продовження лікування, медпрацівник повинен заспокоїти пацієнта й реалістично його заохотити. Пацієнт має підтвердити плани подальшого спостереження.

Подальші настанови щодо психологічної підтримки розглянуто в **розділі 5.5**.

6. Залучення медперсоналу громади, членів сім'ї й доглядальників для забезпечення прихильності до лікування

Залучення медперсоналу громади довело свою ефективність у забезпеченні сприятливих результатів лікування. Сім'я також може бути важливим джерелом підтримки пацієнта. Якщо

член сім'ї не може доглядати за пацієнтом, слід знайти іншого доглядальника, а також роз'яснити йому необхідність продовження лікування, щоб він перевіряв, чи правильно пацієнт лікується в домашніх умовах. Також надзвичайно важливою є інформація про заходи щодо запобігання поширенню інфекції, як і про те, що людина зазвичай уже не заразна протягом 2 тижнів після початку лікування.

Якщо існують загальногромадські проблеми, як-от стигматизація пацієнтів із ТБ, можна звернутися й до лідерів думок громади та релігійних лідерів. Цей варіант можливий лише за згоди пацієнта на розкриття інформації про його або її діагноз ТБ медичним працівникам.

4.5 Консультування з метою надання психологічної підтримки

У розділі 3.2.2 описано фактори, які можуть вплинути на психологічне здоров'я особи, спричинити стрес, знизити якість її життя, перешкодити виконанню плану лікування та змусити її не проходити курс лікування.

Пацієнт може переживати неабиякий стрес, коли має діагностований ТБ й турбується про його вплив на свої повсякденні обов'язки — роботу, доходи, сім'ю та призначене лікування. Стресова реакція може проявлятися в психологічних симптомах, фізичних симптомах і змінах поведінки (див. **Таблицю 4**).

Таблиця 4. Симптоми стресу

Психологічні симптоми	Фізичні симптоми	Зміни поведінки
Постійне хвилювання	Головний біль, мігрень, запаморочення	Дратівливість/агресія
Депресія/тривога	М'язове напруження, спазми або судоми	Зміни в режимі сну (пацієнт спить забагато, замало або взагалі не може спати)
Порушення концентрації уваги	Проблеми з диханням / панічні атаки	Зміни в харчуванні (пацієнт їсть забагато, замало або втратив апетит)
Відчуття пригніченості	Біль у грудях / пришвидшене серцебиття	Уживання алкоголю, наркотиків, тютюну для боротьби зі стресом
Забуття	Проблеми з травленням (розлад шлунка, нудота, запор, діарея)	Уникнення вирішення складних ситуацій
Труднощі з прийняттям рішень	Летаргія/утома	Відсутність мотивації
Відчуття розгубленості	Підвищення тиску	Частий плач

Люди з ТБ можуть бути схильнішими до розвитку сильних стресових реакцій. Поширені психічні розлади й ТБ пов'язані з більшою соціальною вразливістю, неадекватними умовами життя та соціально-економічною нерівністю *(17, 47–49)*. Пацієнтам із психічними захворюваннями може бути дуже важко пройти тривалий курс лікування ТБ *(50)*. Пацієнтам із психічними захворюваннями й ТБ була б дуже корисною психіатрична допомога *(51)*. Крім того, деякі протитуберкульозні препарати пов'язані з психіатричними побічними ефектами *(52)*.

Надзвичайно важливо розпізнавати й реагувати на стресові реакції в людей, які перебувають у групі ризику, з'ясовуючи їхні турботи й занепокоєння та пропонуючи підтримку. У разі потреби їх слід направити до спеціалізованих служб. Цей розділ зосереджено на наданні базової психологічної підтримки, посиленні соціальної підтримки, техніці вирішення проблем і наданні підтримки доглядальникам та членам сім'ї — утриманцям.

4.5.1. Базова психологічна підтримка

Мета базової психологічної підтримки — допомогти людям боротися з емоційним дистресом та оговтуватися від стресових реакцій *(53)*. Додатково до дотримання принципів ефективної комунікації, наведених у **розділі 5.2**, слід дотримуватися таких настанов:

1. Пригнічені люди не завжди можуть чітко описати своє становище або їм може знадобитися більше часу для пояснень. Їх слід слухати терпляче, не перериваючи й не поспішаючи. Зазвичай допомагає, якщо просити про роз'яснення. Іноді їм може бути важко відкрити свої почуття, тому важливо уважно їх слухати й заспокоювати. Якщо ці люди описують свої почуття або важкі переживання, можуть допомогти реакції співпереживання й чуйності. Ось деякі приклади відповідей:

Схоже, у Вас був дуже важкий досвід.

Я розумію, як Вам було боляче.

Зрозуміло, чому Ви так хвилюєтеся (чому Ви такі налякані).

2. Слід визначити джерела стресу. Після того як пацієнт вільно виговорився, а ви його активно слухали, можуть знадобитися наступні запитання:

Про що Ви зараз найбільше хвилюєтеся?

Як ви справляєтеся із цим хвилюванням?

Що дарує вам комфорт, силу й енергію?

3. Слід оцінити основні потреби пацієнтів. Якщо їм потрібна додаткова інформація або додаткові послуги, важливо просто встановити контакт із їхньою сім'єю й надати іншу соціальну підтримку.
4. Необхідно розповідати про нормальні стресові реакції людей з діагнозом ТБ або тих, що відчувають труднощі з лікуванням або послугами.
5. Якщо стресова реакція тривала або сильна, слід запропонувати специфічні методики управління стресом *(54)*.
6. Медпрацівник повинен шукати потенційні ознаки сексуального або фізичного насильства (включно з домашнім насильством) у жінок, дітей і людей похилого віку (наприклад, синці або травми невідомого походження, надмірний страх, надмірна відстороненість, небажання обговорювати питання в присутності якогось члена сім'ї, недоїдання в сім'ї, де достатньо їжі). За наявності ознак жорстокого поводження або нехтування з пацієнтом слід поговорити в усамітненому місці й запитати, чи не переживає він щось неприємне. Якщо є сильні підозри про жорстоке поводження чи нехтування або якщо вони підтверджуються, слід звернутися за допомогою до колег, які мають досвід боротьби із цим. Якщо пацієнт дає згоду, його слід направити до відповідних громадських служб захисту (як-от довірчі юридичні служби й мережі захисту).

4.5.2 Посилення соціальної підтримки

Посилення соціальної підтримки важливе для зменшення багатьох шкідливих наслідків стресу *(45)*.

1. Перший крок — запитати про механізми підтримки, які в пацієнта є зараз або які могли допомогти йому в минулому.
2. Деякі приклади запитань:

Що Вас утішає, коли Ви засмучені?

Чи говорите Ви з кимось про свої проблеми й те, через що проходите?

Чи є людина, яка, на Вашу думку, може Вас підтримати?

З ким Вам найкомфортніше ділитися своїми проблемами? Коли Ви погано почуваєтеся, до кого звертаєтеся за допомогою чи порадою?

Як Ваші стосунки із сім'єю? Яким чином ваша сім'я та друзі підтримують вас і яким чином завдають Вам стресу?

3. Потім визначте людей, які можуть надати підтримку, як-от довірені члени сім'ї, друзі й члени громади, і розкажіть про те, як кожен з них може допомогти.
4. Якщо пацієнт бажає, його слід направити до інших громадських служб для отримання підтримки товариства або матеріальної підтримки. Вони охоплюють: соціальні послуги або послуги захисту; громадські центри; групи самодопомоги й підтримки; зайнятість та/або інші види діяльності, що приносять дохід; формальну/неформальну освіту; притулок, харчові продукти та непродовольчі товари; приміщення для дітей. Під час направлення пацієнту слід допомогти отримати до них доступ (наприклад, надати вказівки щодо місця розташування, години роботи, номер телефону) і надати пацієнту коротку довідку про направлення.

4.5.3 Техніка вирішення проблем

Стрес може вплинути на здатність пацієнта правильно реагувати на проблеми. Пацієнт може відчувати безпорадність або невпевненість, що впорається зі своїми проблемами, або, можливо, його почуття тривоги або горя заважатимуть йому давати раду своїм повсякденним проблемам. Вирішення проблем — це покрокова стратегія, яка може допомогти пацієнтам, що потребують підтримки, вирішувати їхні проблеми й керувати ними *(55)*.

Загалом, не слід пропонувати прямі поради. Натомість пацієнтам слід допомагати шукати власні рішення (див. **Вставку 2**).

Вставка 2. Техніка вирішення проблем

1. Перерахуйте проблеми як вирішувані (що піддаються впливу або зміні) і невирішувані (не піддаються впливу або зміні).
2. Для початку виберіть простішу (вирішувану) проблему.
3. Виберіть ту частину проблеми, для якої у вас є практичне й контрольоване рішення.
4. Якщо проблема має багато частин, розглядайте її не в комплексі, а кожну частину окремо.
5. Складіть перелік можливих рішень проблеми. Подумайте про те, що ви можете зробити самостійно, а також про людей, які можуть допомогти вам вирішувати частини проблеми.
6. З переліку потенційних рішень виберіть ті, які мають найкорисніші стратегії (які мають дуже мало недоліків і їх легше здійснювати).
7. Розробіть докладний план (покроково) того, як і коли ви реалізуватимете рішення.

4.5.4 Надання підтримки доглядальникам

Важливо усвідомлювати, наскільки стресовим може бути догляд за пацієнтами з ТБ й наскільки важливою є роль опікуна в допомозі пацієнту повністю одужати від ТБ. Доглядальників слід поважати, навіть якщо їм важко підтримувати пацієнта з ТБ; якщо пацієнт дозволяє, доглядальника слід залучити до прийняття рішень про лікування. Надання підтримки доглядальникам — важливий психосоціальний елемент лікування хронічних станів *(45)*.

Ось деякі зі сфер, які можуть допомогти оцінити стрес доглядальників:

- турботи й тривоги, пов'язані з доглядом за пацієнтом з ТБ;
- практичні проблеми (наприклад, тиск на час, свободу й гроші доглядальників);
- здатність здійснювати інші щоденні заходи, як-от робота або участь у громадських заходах;
- фізична втома;
- доступна доглядальникам соціальна підтримка;
- психологічне самопочуття.

Після оцінки проблем доглядальників медпрацівник може допомогти:

- надавши інформацію;
- зв'язавши опікуна з громадськими послугами й підтримкою;
- обговоривши відпочинок, тобто коли інший член сім'ї або відповідна особа може тимчасово доглядати за пацієнтом, поки основний доглядальник відпочиває або займається важливими справами;
- запропонувавши консультації з вирішення проблем або управління стресом;
- направивши доглядальника до служб психічного здоров'я, якщо треба.

4.5.5 Звернення до служб психічного здоров'я

Якщо підозрюється або ідентифікується психічний розлад, спрямуйте пацієнта до відповідних служб психічного здоров'я.

4.6 Консультування з питань харчової допомоги й підтримки

З огляду на сильний двонаправлений причинно-наслідковий зв'язок між ТБ та недоїданням, ВООЗ рекомендує всім пацієнтам з активним ТБ отримувати відповідне консультування на основі їхнього харчового статусу на момент діагностики й протягом усього лікування *(21)*.

Недоїдання може бути в дітей, підлітків або дорослих, включно з вагітними жінками. У випадку малолітніх дітей (до 10 років) їхні батьки мають брати участь у консультуванні й підтримці. У випадку підлітків (віком 10–19 років) медпрацівники повинні намагатися створити терапевтичний союз із підлітком, а також його батьками (**розділ 4.2.1.**).

4.6.1 Лікування першопричини

Оцінка причини недоїдання має важливе значення. Якщо причина передусім пов'язана з бідністю або продовольчою небезпекою, ці соціально-економічні питання потрібно буде вирішити. Якщо підозрюються медичні першопричини, то слід розглянути відповідне направлення до лікаря. У випадках супутніх хвороб (наприклад діабет) або психіатричних розладів (наприклад, уживання алкоголю), пацієнту знову ж таки слід дати належне направлення.

Незалежно від цих причин, пацієнту слід запропонувати вже описані методики консультування: базову психологічну підтримку (4.5.1), посилення соціальної підтримки (4.5.2), техніку - вирішення проблем (4.5.3) і надання підтримки сім'ї/доглядальникам (4.5.4).

4.6.2 Навчання пацієнта

У випадках, коли медичні працівники вважають, що людина не розуміє сутності недостатнього харчування, можливих ризиків та необхідності зміни дієти або застосування харчових добавок, слід дотримуватись принципів «просвітницької роботи та консультування», описаних у **розділі 3**, щоб надати пацієнту відповідні знання.

4.6.3 Оцінювання «готовності» пацієнта до зміни раціону харчування / способу життя

Основний принцип зміни поведінки щодо здоров'я полягає в тому, що люди мають різноманітні переконання щодо своїх проблем і поведінки. Вони варіюються між тими, хто не визнає, що є проблема, тими, хто визнає, що є проблема, але не готовий діяти, і тими, хто розуміє й докладає зусиль, щоб діяти, але не здатний наполегливо виконувати бажані дії. Ретельна оцінка бажання або готовності людини до змін може допомогти медпрацівнику спланувати подальше втручання.

4.6.4 Мотивування пацієнта

Медпрацівників навчено «консультувати», і їм притаманне бажання владнати все самим для своїх пацієнтів. Це рідко допомагає змінити поведінку. Натомість варто з'ясувати, чому пацієнту важко змінити поведінку, і допомогти йому знайти власні рішення. Терапевтичний альянс (**розділ 4.2.1**) важливий для розуміння поглядів пацієнта й виявлення конфліктів між тим, як він поводиться та чого прагне досягти. Медпрацівник повинен заохочувати пацієнта докладати всіх зусиль, щоб здійснити бажану зміну раціону харчування / почати приймати добавки, без будь-якого протистояння чи зовнішнього тиску.

4.6.5 Винагородження бажаної поведінки (у дітей)

Може бути дуже корисно, якщо дітей винагороджуватимуть за дотримання правил бажаної поведінки (наприклад, уживання поживної їжі або приймання добавок) для зміцнення цих звичок. Найефективніша винагорода — увага з боку батьків.

4.7 Консультування після закінчення лікування ТБ та з питань паліативної допомоги

4.7.1 Консультування після закінчення лікування ТБ й посттуберкульозного лікування

Після завершення лікування ТБ деякі пацієнти стикаються з можливістю виникнення посттуберкульозних симптомів, а іноді дихальної недостатності чи ускладнень. Рецидив ТБ може виникнути в невеликої частки пацієнтів, включно з тими, кого успішно вилікували. Тому після закінчення лікування ТБ пацієнтів слід консультувати для надання їм необхідної інформації про можливості виникнення посттуберкульозних симптомів, інвалідності, ускладнень чи рецидиву ТБ; у разі потреби їм знадобиться доступ до медичних послуг для подальших обстежень. Процес консультування повинен і надалі допомагати пацієнтам адаптуватися до своїх проблем зі здоров'ям, поки вони не стануть емоційно стабільними. Консультування спрямовано на забезпечення безпечного й надійного простору, щоб допомогти людям пропрацьовувати їхні внутрішні страхи та занепокоєння.

Пацієнти й члени сім'ї часто потребують емоційної підтримки, коли стикаються з наслідками інвалідності після ТБ. Люди, які страждають від виснажливих ускладнень після лікування, також можуть відчувати несприятливі психологічні, соціальні й фінансові наслідки. Надзвичайно важливо контролювати їхню адаптацію до ослабленого здоров'я. У них може піти кілька місяців на те, щоб повністю відновити своє емоційне здоров'я. У цей період величезну допомогу може надати консультування й інші форми соціальної та професійної підтримки.

4.7.2 Консультування з питань паліативної допомоги

Як обговорювалося в **розділі 6**, оцінка й полегшення психологічних, соціальних і духовних негараздів пацієнтів та сімейних доглядальників є критично важливими частинами паліативної допомоги людям, ураженим ТБ.

Дізнавшись, що можуть померти від своєї хвороби, пацієнти можуть відчути будь-яку або всі наступні емоції або думки в довільному порядку *(56, 57)*:

- Заперечення: нездатність повірити, зрозуміти або прийняти смертельний прогноз.
- Гнів: звинувачення інших або Бога в ситуації.
- Сподівання: відчайдушний пошук виходу зі смертельної ситуації.
- Депресія: почуття відчаю, нікчемності, провини або сорому.
- Прийняття: пошук миру.

Додатково до вже описаних методів консультування — надання базової психологічної підтримки (**розділ 4.5.1**), посилення соціальної підтримки (**розділ 4.5.2**), вирішення проблем (**розділ 4.5.3**), підтримки сім'ї/доглядальників (**розділ 4.5.4**) — медпрацівник може зробити наступне *(57)*:

1. Дозволити пацієнту висловлювати сильні емоції, як-от смуток, плаксивість або гнів, не перериваючи й не судячи.
2. Висловити бажання, щоб пацієнт вдався до лікування хвороби.
3. Запевнити пацієнта, що продовжуватиме доглядати за ним, вестиме його протягом усієї хвороби, а будь-які дискомфорти лікуватимуть.
4. Запитати, чи хотів би пацієнт отримати духовну підтримку, і якщо той погодиться, залучити належним чином підготовленого духівника.
5. Оцінити пацієнта щодо наявності в нього симптомів тривоги або депресії. Якщо ці симптоми перевищують рівень, зазвичай очікуваний у цій ситуації, розглянути можливість лікування. Звертатися до служб психічного здоров'я, тільки якщо пацієнт може легко й швидко дістатися до них.
6. Перед смертю пацієнта оцінити членів сім'ї щодо ризику втрати (наприклад, психічне захворювання в анамнезі, складні й емоційні стосунки з пацієнтом) *(58).*
7. Допомогти сім'ї отримати підтримку після втрати через команду паліативної допомоги, громадську групу підтримки після втрати або соціального працівника *(59)*.
8. Під час надання підтримки після втрати стежити за ознаками й симптомами тривалого розладу на тлі скорботи (наприклад, особа понад 12 місяців не може примиритися зі смертю або має клінічно значущі порушення соціального або професійного функціювання). У разі підозри звернутися до фахівця з психічного здоров'я *(58)*.
9. Упроваджувати Програми сприяння стійкості в командах паліативної допомоги або ЛС-ТБ, як-от регулярний обмін важкими випадками, поминальні церемонії для померлих пацієнтів, регулярні соціальні заходи.

Надавайте пацієнтам інформацію й навчайте їх, а саме:

1. Розказуйте пацієнтам про поширені реакції на втрату працездатності або смертельні стани. Для прикладу нижче наведено кілька тверджень:

Люди в подібних ситуаціях можуть реагувати по- різному. Деякі люди демонструють сильні емоції, тоді як інші — ні.

Цілком нормально відчувати сум і навіть плакати; це не означає, що Ви слабкі.

Люди, які не плачуть, можуть відчувати емоційний біль так само глибоко, як і інші, але вони інакше його виражають.

Немає правильних чи неправильних почуттів. Іноді Вам може бути дуже сумно, а в інший час Ви можете почуватися краще.

2. Пацієнти, які страждають від виснажливих ускладнень після лікування, також можуть відчувати несприятливі психологічні й фінансові наслідки. Надзвичайно важливо контролювати їхню адаптацію до ослабленого здоров'я; у них може піти 6 місяців на те, щоб повністю відновити своє емоційне здоров'я. У цей період величезну допомогу можуть надати інші форми соціальної та професійної підтримки.

3. Медпрацівники також повинні пам’ятати про культурні й релігійні переконання пацієнтів. Духовні страждання та екзистенційні проблеми слід розглядати з таким самим рівнем пріоритетності, як психосоціальні страждання й фізичний біль. Підтримка може залучати духовного опікуна.
4. Якщо пацієнт має важкі симптоми дистресу, або не може спати чи їсти, або є ознаки психічних розладів (наприклад, розлади, пов’язані з уживанням наркотичних речовин, або депресивні розлади), його слід направити до служб психічного здоров’я.
5. Пацієнти й члени сім’ї часто потребують емоційної підтримки, коли стикаються з наслідками інвалідності після ТБ, смерті чи втрати близьких. Коли ж пацієнт помирає, сім’я може потребувати підтримки протягом усього періоду переживання втрати. У деяких членів сім’ї небіжчика може виникнути затяжна реакція горя, яка потребуватиме спеціалізованого лікування. Також для підтримки членів сім’ї небіжчика можна залучити громадську підтримку.
6. Надання підтримки особам, які стикаються з інвалідністю або смертю, може надзвичайно гнітити самих медпрацівників. Вони самі потребують нагляду й підтримки у своїх командах. національні програми боротьби з ТБ повинні заохочувати стратегії самообслуговування й підтримки персоналу, як-от регулярний обмін важкими випадками, поминальні церемонії померлих пацієнтів, регулярні соціальні заходи для членів групи паліативної допомоги, регулярні заняття спортом та інші види підтримки.

5. Моделі надання протитуберкульозних послуг

5.1 Моделі надання допомоги всім пацієнтам із ТБ

Хоча традиційно пацієнтів з ЛС-ТБ госпіталізували для проходження певних етапів лікування, а іноді й усього курсу, рекомендації щодо цього змінилися. Оскільки - пероральне лікування ЛС-ТБ дедалі зростає, пацієнти з ЛС-ТБ повинні, коли це можливо, проходити амбулаторну програму лікування, подібно до пацієнтів із Ч-ТБ *(60–62)*. Крім того, для обох груп пацієнтів — з ЛС-ТБ й Ч-ТБ — лікування має рухатися в напрямі до децентралізованої амбулаторної допомоги, щоб полегшити доступ усіх пацієнтів до препаратів і підтримки лікування, а також щоб зменшити деструктивний вплив лікування ТБ на їхнє життя.

До пацієнтів з ЛС-ТБ застосовуються наступні рекомендації з настанов ВООЗ *(15)*.

№	Рекомендація
2.1	Пацієнтів з МЛС-ТБ потрібно лікувати переважно амбулаторно, а не за моделями догляду що базуються здебільшого на госпіталізації. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
2.2	Для пацієнтів, які отримують лікування з приводу МЛС-ТБ, рекомендується децентралізована модель надання медичної допомоги, а не централізована модель. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Однак іноді пацієнти не потребують лікування в лікарні (стаціонарі). Це можуть бути пацієнти з ЛС-ТБ, а також пацієнти із Ч-ТБ з тяжкими ускладненнями після захворювання або лікування. Наступне обговорення стосується деяких проблем, пов'язаних зі стратегіями щодо моделей надання децентралізованої допомоги (поліклінічних/амбулаторних), які застосовують до більшості пацієнтів із ТБ, і лікування пацієнтів, які потребують спеціального лікування й догляду, у стаціонарі або на базі лікарні.

5.1.1 Амбулаторна модель лікування ТБ: децентралізована допомога

Децентралізована допомога — це допомога, яку пацієнт отримує в менших, амбулаторних, неспеціалізованих центрах охорони здоров'я ближче до місця свого проживання й часто від медперсоналу громади або медсестер, неспеціалізованих лікарів, громадських волонтерів або співробітників ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ. Догляд можуть здійснювати в місцевих центрах (наприклад, громадських) або вдома чи на робочому місці пацієнта. Наявність лікування й догляду в децентралізованих центрах охорони здоров'я — добрий спосіб поліпшити доступ до лікування та збільшити кількість пацієнтів, які отримують регулярне лікування й підтримку на рівні громади. Децентралізована допомога часто менш деструктивна для життя пацієнтів, даючи їм змогу отримувати доступ до лікування, догляду та консультування легше й з меншими витратами. Вона також може дозволити їм продовжувати працювати (зменшуючи в такий спосіб фінансовий тягар захворювання на ТБ) і залишатися зі своїми сім'ями. Децентралізовану допомогу можна використовувати для пацієнтів як із Ч-ТБ, так і з ЛС-ТБ. Відповідно до настанов ВООЗ, для лікування ТБ переважними є всі схеми- перорального приймання препаратів *(61 –63)*; однак, якщо пацієнт повинен отримувати ін'єкційні препарати, слід з'ясувати, чи можна робити ін'єкції в тому чи іншому децентралізованому місці *(60–62)*.

Децентралізована допомога може підходити не всім пацієнтам. Особливе занепокоєння викликали б пацієнти з тяжкими формами ТБ або серйозними супутніми захворюваннями чи дуже інфекційними формами ТБ. Однак дослідження показали, що

вищі показники успішності лікування й меншу кількість пацієнтів, які відмовилися від подальшого спостереження, коли вони отримували децентралізовану допомогу, як порівняти з лікарняною *(64)*. Серед пацієнтів, які отримували децентралізовану допомогу, не було вищих ризиків смерті або неефективності лікування. Перш ніж пацієнт почне приймати децентралізовану допомогу, медпрацівник повинен переконатися, що у вибраній децентралізованій системі зможуть провести весь необхідний моніторинг безпеки (наприклад, лабораторні аналізи, ЕКГ) або що пацієнт зможе за потреби поїхати до клініки або лікарні з вищим рівнем догляду, де зможуть провести цей моніторинг. Якщо пацієнти потребують стаціонарного лікування, завжди має існувати план їх доставлення до лікарні. Це може бути необхідно в разі певних груп пацієнтів з особливим ризиком, як-от діти з важкими формами ТБ або люди, у яких ВІЛ на пізній стадії. Цим пацієнтам може знадобитися ретельне спостереження в лікарні протягом певного періоду часу.

Основою надання протитуберкульозної допомоги на рівні громад часто є громадський співробітник ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування ТБ і який може належати до району, де проживає пацієнт *(53)*. Громадські співробітники ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ, повинні, як і всі працівники охорони здоров'я, завжди поважати й зберігати конфіденційність пацієнтів. Вони також можуть відігравати важливу роль у наданні громаді інформації щодо ТБ й можуть допомогти зменшити стигму навколо цього захворювання. Громадські надавачі протитуберкульозної допомоги повинні бути належним чином підготовлені й перебувати під наглядом кваліфікованих працівників охорони здоров'я *(65)*. У деяких умовах, де немає інших альтернатив, громадським співробітником ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування ТБ, може бути навіть член сім'ї, який пройшов належну підготовку й перебуває під наглядом працівника охорони здоров'я або кваліфікованого члена громади. Однак сімейні стосунки можуть бути складними, тому їхній характер слід оцінювати заздалегідь, щоб гарантувати, що пацієнт уповні отримає підтримувальну терапію.

Децентралізована допомога вимагає, щоб персонал клінік пройшов додаткову підготовку, а клініки мали можливість підтримувати пацієнтів із ТБ. Це, імовірно, потребуватиме додаткової допомоги з боку НТП. Персонал клінік повинен знати про раннє виявлення несприятливих реакцій на лікарські засоби й управління ними та повинен бути знайомий з послугами соціальної підтримки. Коли пацієнти отримують належне медичне лікування, бактеріальне навантаження швидко падає, а ризик передання ТБ зменшується. Однак у клініках необхідно запроваджувати заходи інфекційного контролю. Пацієнти також повинні бути проінформовані про заходи інфекційного контролю, які вони можуть вживати вдома, особливо якщо живуть з людиною, яка піддається особливому ризику зараження ТБ, наприклад маленькою дитиною або людиною, яка живе з ВІЛ. Ці заходи інфекційного контролю зменшать ризик передання захворювання в домогосподарствах, громаді й клініках. У випадку пацієнта з ЛС-ТБ у деяких країнах може бути незаконним лікування таких хворих у децентралізованих умовах, особливо коли лікування передбачає ін'єкції. Тому важливо враховувати такі юридичні проблеми, складаючи плани децентралізованої допомоги проти лікарняної (див. **Вставку 3**).

Ця модель надання децентралізованої допомоги може вимагати від пацієнта виїзду з дому й отримання препаратів у клініці в межах людиноорієнтованої підтримки лікування. Тривала щоденна дорога або висока вартість проїзду можуть призвести до вибуття з-під спостереження (LTFU). Пацієнтам може знадобитися фінансова підтримка для оплати витрат на подорожі.

Вставка 3. Основні умови, яким має відповідати оптимальна модель децентралізованої протитуберкульозної допомоги на рівні громад

- Законодавча база охорони здоров'я повинна дозволяти членам громади виконувати необхідні функції охорони здоров'я.
- Пацієнт не має медичних показань для отримання довготривалого догляду в стаціонарі.
- Сімейні/житлові умови пацієнта можуть забезпечити базові стандарти контролю за респіраторними інфекціями.
- Усі працівники охорони здоров'я й громадські співробітники ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ, пройшли навчання, дотримуються правил інфекційного контролю за туберкульозом та завжди мають доступ до масок і респіраторів.
- Існує достатня кількість громадських співробітників ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ, щоб надавати людиноорієнтовану підтримку лікування всім пацієнтам, як це необхідно і як цього вимагають НТП.
- Команда, що складається з лікаря, медсестри, фармацевта й соціального працівника, здійснює нагляд, моніторинг та підтримку громадських співробітників ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ, і за потреби може надавати пацієнтам швидку допомогу.
- Існують плани щодо належної й швидкої комунікації з лабораторіями, що проводять тести, з метою моніторингу реакції на лікування та виявлення побічних реакцій на лікарські засоби.
- Усі громадські співробітники ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ, пройшли навчання щодо конфіденційності пацієнтів і методів зменшення стигми.
- Усім громадським співробітникам ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ, повністю компенсують усі фактичні витрати, пов'язані з їхньою роботою. Співробітники ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ, також отримують справедливу компенсацію за послуги, які вони надають пацієнтам (примітка: компенсація — це більше ніж просто відшкодування фактичних витрат на виконання роботи, і її слід внести в бюджет усіх протитуберкульозних програм, які залучають громадських співробітників ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ).

5.1.2 Амбулаторна модель лікування й догляду за пацієнтами з ТБ

Деяким пацієнтам, можливо, доведеться залишатися в лікарні для лікування ТБ. Це стосується, наприклад, випадків, коли пацієнт має важку форму Ч-ТБ або ЛС-ТБ (наприклад, менінгіт, хребетно-кісткова інфекція, перикардит, міліарний ТБ або тяжке туберкульозне захворювання легень з ознаками респіраторного дистресу / респіраторної недостатності або сепсису), має серйозні супутні захворювання (наприклад, серйозне недоїдання, нелікований ВІЛ, неконтрольований цукровий діабет), є або дуже молодим, або досить старим, або має серйозні побічні реакції на препарати *(66)*. У цих випадках пацієнтів, можливо, доведеться госпіталізувати, доки такий стан їхнього здоров'я не стабілізується. У минулому пацієнтів з ЛС-ТБ звичайно тримали в лікарні до закінчення інтенсивної фази лікування або допоки мазки мокротиння або культури не стануть негативними. Для пацієнтів, які отримують лікування ЛС-ТБ, не слід регулярно вимагати тривалої госпіталізації, якщо це не є абсолютно необхідним з медичного погляду. Схема лікування рідко повинна вимагати госпіталізації пацієнта з ЛС-ТБ, оскільки необхідно докласти всіх зусиль, щоб перевести пацієнта на схему повного перорального приймання, який він може отримати як амбулаторний пацієнт. Крім того, пацієнта слід тримати в ізоляції під час госпіталізації лише тоді, коли інших варіантів не залишається.

У **вставці 4** перераховано моменти, які слід враховувати, коли пацієнта треба госпіталізувати. Госпіталізовані пацієнти повинні мати доступ до всіх необхідних послуг соціальної підтримки (див. **розділ 3**.1). Пацієнтів слід госпіталізувати лише на мінімально необхідний за медичними показаннями період, і тривалість перебування у стаціонарі має регулярно переглядатися медичними працівниками. Необхідно докласти всіх зусиль для якнайшвидшого передання амбулаторії обов'язку догляду за пацієнтом.

Необхідно забезпечити належну комунікацію й координацію між лікарнею(ями) та надавачами амбулаторної допомоги. Це має охоплювати: 1) повідомлення відповідних амбулаторних бригад за кілька днів до запланованої виписки пацієнта з лікарні; і 2) надання всієї клінічної інформації про пацієнта, включно з усіма призначеними препаратами, необхідними для перших 2–4 тижнів лікування в амбулаторних умовах.

Оцінку ризиків для пацієнта, який не може приймати свої препарати, і план зменшення ризиків за допомогою соціальної підтримки слід обговорити з пацієнтом та надавачами амбулаторної допомоги набагато раніше за виписку пацієнта з лікарні.

Вставка 4. Основні умови, які слід ураховувати, коли пацієнт із ТБ потребує лікарняної допомоги (стаціонарної)

- Існують основні стандарти респіраторного інфекційного контролю.
- Дихальні бокси доступні для всіх пацієнтів, у яких мазки мокротиння або культури ще залишаються позитивними.
- Увесь персонал пройшов належну підготовку з інфекційного контролю ТБ.
- Команди підтримки лікування готові надавати всім пацієнтам усі рекомендовані й необхідні послуги.
- Для пацієнтів облаштовано відкритий і безпечний простір для спілкування та проведення заходів ерготерапії.
- Запроваджено дружні адміністративні процедури, які дозволяють членам сім'ї регулярно відвідувати пацієнтів.
- Існує хороша комунікація з лабораторіями, що надають послуги під час лікування, і з центрами охорони здоров'я, які візьмуть на себе догляд за пацієнтом після виписки з лікарні.
- Мають надавати пацієнтам соціальну підтримку для оплати витрат, пов'язаних з лікарнею, які можуть охоплювати транспортування до лікарні та з неї родичів або сімейних доглядальників, що живуть поруч.

5.1.3 Визначення найкращої моделі для ситуації

Важливо пам'ятати, що: 1) не слід приймати рішення щодо моделі надання допомоги в конкретній ситуації з переконанням, що лише одна певна модель задовольнить потреби всіх пацієнтів в конкретних умовах; і 2) в деяких умовах, щоб усі пацієнти могли отримувати послуги, важливо дозволяти громадському медперсоналу виконувати більше різних видів робіт, щоб компенсувати дефіцит персоналу, та заохочувати більш значущу участь громади. Тому в реальних життєвих обставинах можна використовувати кілька моделей надання допомоги залежно від потреб пацієнта й ресурсів системи охорони здоров'я.

Деяким пацієнтам може знадобитися лікарняна допомога (стаціонарна модель) або під час отримання складного лікування, або під час догляду за пацієнтом наприкінці життя. Це пов'язано з тим, що лікарні відіграють дуже важливу роль у клінічному веденні захворювань на важкі форми ТБ та ЛС-ТБ. Це охоплює: лікування супутніх захворювань при ТБ (таких як ВІЛ або неінфекційні захворювання, наприклад, діабет, тяжкі психічні розлади); хірургічне лікування окремих пацієнтів з ТБ; ведення тяжких побічних реакцій на ліки (особливо на препарати другого ряду проти ТБ); лікування легеневих ускладнень у пацієнтів із тяжкою формою ТБ; медичну підтримку в рамках паліативної допомоги та допомоги наприкінці життя; а також початкову допомогу пацієнтам без постійного місця проживання,

з ускладненою сімейною ситуацією або тим, хто проживає у віддалених районах, де лікування ТБ ускладнене або лікування ЛС-ТБ ще недоступне.

Однак, у деяких умовах, покладання лише на стаціонарну модель надання допомоги може призвести до проблем, а саме: це може уповільнити або навіть унеможливити отримання лікування всіма пацієнтами через високі витрати на лікарняну допомогу; створити довгі списки очікування пацієнтів через відсутність лікарняних ліжок; спричинити занадто тривалі страждання пацієнтів із ТБ; і змусити пацієнтів нести катастрофічні витрати. Амбулаторну систему слід створити для підтримки пацієнтів після виписки навіть в умовах, які переважно покладаються на лікарняну модель. Таким чином, можливість надання амбулаторної протитуберкульозної допомоги має бути вбудовано в будь-яку використовувану модель.

Порівнюючи різні моделі лікування, необхідно враховувати низку питань (див. **Вставку 5**), а також дотримуватися етичних норм. Хоча амбулаторна допомога часто є соціально прийнятнішою для пацієнтів і зменшує витрати на систему охорони здоров'я, створення амбулаторної людиноорієнтованої підтримки лікування — складне завдання. Воно вимагає доступу до мережі первинної медико-санітарної допомоги, потужної соціальної підтримки й медичної допомоги на рівні громади. Однак у деяких умовах модель надання децентралізованої допомоги на рівні громад — єдиний спосіб досягти загального доступу до лікування.

Незалежно від вибору моделі для забезпечення лікування ТБ, до надання допомоги має бути залучено мультидисциплінарну команду постачальників послуг — включно з лікарями, медсестрами, психологами, соцпрацівниками й громадським медперсоналом або волонтерами. Ролі й обов'язки кожної із цих груп постачальників будуть різними залежно від потреб і ресурсів, доступних у конкретних умовах.

Прихильність до лікування ТБ — особливо до лікування ЛС-ТБ — складне завдання, і тому, незалежно від вибору моделі, слід використовувати заходи соціальної підтримки й соціального захисту для поліпшення прихильності (див. **розділ 3.1**).

Поки в пацієнта залишаються позитивними мазки мокротиння або культури, без застосування належних заходів інфекційного контролю ризик передання ТБ (з особливим занепокоєнням щодо ЛС-ТБ) виникає в усіх моделях догляду. Однак ризик особливо серйозний у лікарняній моделі, де несприятливі наслідки передання можуть бути вищими (лікарні переповнені, тому там легше інфікувати більшу кількість людей, і ці люди, імовірно, також мають інші серйозні захворювання). Це критичний фактор, який слід ураховувати, вибираючи модель надання допомоги пацієнту з ЛС-ТБ.

Людиноорієнтована підтримка лікування — це метод, рекомендований для надання лікування й підтримки пацієнтів у кожній з моделей догляду. Нові способи надання орієнтованого на людину лікування включають відеоспостереження за прийомом ліків (VST), яке також можна розглядати в межах будь-якої з наведених вище моделей надання допомоги. Більш детальні настанови ВООЗ щодо впровадження VST та інших цифрових технологій для моніторингу прихильності до лікування наведено в окремих документах *(25)*.

Вставка 5. Фактори, які слід ураховувати, вибираючи модель надання допомоги пацієнту з ТБ.

- Потреби пацієнтів, цінності й бажані варіанти лікування.
- Ставлення доглядальників, пацієнтів і їхніх сімей до різних варіантів догляду.
- Місцеві закони й етичні стандарти.
- Наявність медичної допомоги (що спричиняє особливе занепокоєння під час надання допомоги пацієнтам з ЛС-ТБ).
- Якість заходів інфекційного контролю, які використовують у лікарні або клініці.
- Можливість навчати пацієнтів і сім'ю заходів гігієни й інфекційного контролю на побутовому рівні.
- Супутні захворювання (наприклад, ВІЛ, психічні захворювання, цукровий діабет, захворювання печінки й нирок, недоїдання та розлади, пов'язані з уживанням наркотичних речовин (зокрема алкоголю й опіоїдів).
- Фінансування для підтримки надання медпрацівниками людиноорієнтованого лікування.
- Наявність приватного сектору й державних лікарень для забезпечення ведення пацієнтів з ЛС-ТБ.
- Вимоги до навчання для різних моделей.
- Можливості для навчання й нагляду за співробітниками ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ, з особливою увагою до складнішого лікування ЛС-ТБ.
- Соціальні мережі підтримки для надання допомоги в підтримці людиноорієнтованого лікування.
- Витрати на конкретну модель надання допомоги.
- Політичні зобов'язання уряду щодо впровадження й підтримки моделі надання допомоги, найзручнішої для потреб пацієнта та системи охорони здоров'я.

5.2 Децентралізовані та інтегровані моделі ТБ-допомоги, орієнтовані на сім'ю, для дітей і підлітків

У країнах з високим тягарем ТБ спроможність боротися з ТБ у дітей і підлітків часто централізована на рівні третинної або вторинної медичної допомоги, а не децентралізована на рівні первинної медико-санітарної допомоги, до якої діти й підлітки з ТБ або такі, що контактують із ТБ, зазвичай звертаються за допомогою *(67, 68)*. Допомога на вищих рівнях в системі охорони здоров'я часто управляється вертикально й неінтегровано. Діти й підлітки, хворі на ТБ, можуть залишитися не виявленими через упущені можливості для дослідження контактів, профілактики, виявлення й лікування ТБ, а також унаслідок слабкої інтеграції послуг з лікування дитячого й підліткового ТБ з іншими програмами та послугами — особливо комплексного ведення дитячих хвороб (КВДХ), недоїдання й послуг лікування ВІЛ. Якщо такі проблеми з доступом не вирішити, вони сприятимуть затримкам (яким можна запобігти) у діагностиці й лікуванні, що може призвести до підвищення тяжкості захворювання, страждань і смертності *(69)*.

Важливим кроком на шляху поліпшення доступу до профілактики й ведення ТБ в дітей і підлітків є надання децентралізованої, сімейно орієнтованої інтегрованої допомоги *(67)*. Інтегрована, людиноорієнтована допомога й профілактика — ключова основа Стратегії ВООЗ з подолання ТБ, і її спрямовано на забезпечення того, щоб усі пацієнти з ТБ мали доступ до прийнятних високоякісних послуг відповідно до їхніх потреб та уподобань *(5)*. Це додатково підкріплено в дорожній карті ВООЗ 2018 року щодо припинення ТБ в дітей

і підлітків *(67),* яка закликає до впровадження інтегрованих стратегій, орієнтованих на сім'ю та громаду.

Цей розділ зосереджено на моделях надання допомоги для збільшення доступу до протитуберкульозного лікування для дітей і підлітків через сімейно орієнтовану інтегровану допомогу. Сімейно орієнтовані моделі догляду належать до втручань, вибраних на основі потреб, цінностей та уподобань дитини або підлітка та їхньої сім'ї або доглядальника. Це може охоплювати медичну освіту, спілкування й матеріальну або психологічну підтримку. Інтегровані послуги стосуються підходів до посилення співпраці, координації, інтеграції й гармонізації послуг лікування дитячого та підліткового ТБ з іншими програмами й послугами, пов'язаними зі здоров'ям дітей. Це може охоплювати інтеграцію моделей надання допомоги для скринінгу, профілактики, діагностики й лікування ТБ з іншими платформами надання послуг з охорони здоров'я матері та дитини (наприклад, антенатальний догляд, комплексне ведення випадків захворювання в громадах, КВДХ) та іншими супутніми послугами (наприклад, ВІЛ, харчування, імунізація). Інші приклади охоплюють оцінку дітей і підлітків з поширеними супутніми захворюваннями (наприклад, менінгіт, недостатнє харчування, пневмонія, хронічні захворювання легень, діабет, ВІЛ) на ТБ та стратегії громадського здоров'я, які інтегрують обізнаність про ТБ дітей і підлітків, їхнє навчання щодо нього, скринінг на ТБ, його профілактику й виявлення випадків захворювання на нього в навчальні заходи та заходи з надання послуг.

Нижче наведено рекомендації ВООЗ щодо децентралізованих та інтегрованих сімейно орієнтованих моделей надання протитуберкульозного лікування дітям і підліткам *(70)*.

№	Рекомендація
3.1	У країнах з високим тягарем ТБ дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна надавати децентралізовані моделі протитуберкульозного догляду. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
3.2	Додатково до стандартних моделей догляду дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна використовувати сімейно орієнтовані, інтегровані моделі надання протитуберкульозного догляду. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Примітки

1. Ці рекомендації стосуються протитуберкульозного лікування у всьому спектрі надання медичної допомоги з акцентом на виявлення випадків захворювання й надання ПЛТ.
2. Ці рекомендації стосуються дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ з погляду впливу на виявлення випадків захворювання. Їх також застосовують до дітей і підлітків, які контактують із ТБ (носії інфекції ТБ) та які мають право на ПЛТ з погляду впливу на надання ПЛТ. Діти й підлітки з ознаками та симптомами, які потребують обстеження на ТБ, також можуть мати в анамнезі контакт із ТБ (носії інфекції ТБ). Дітей і підлітків — носіїв інфекції ТБ, які не мають ознак і симптомів захворювання, слід оцінити щодо відповідності вимогам ПЛТ.
3. Рекомендація щодо децентралізованих послуг стосується поліпшення дитячого й підліткового протитуберкульозного лікування на периферійних рівнях системи охорони здоров'я, які є ближчими до громади, а не заміни спеціалізованого дитячого протитуберкульозного лікування на вищих рівнях системи охорони здоров'я.
4. Децентралізація повинна бути пріоритетною для країн і груп населення з поганим доступом до наявних послуг та/або в районах з високою поширеністю ТБ.
5. Сімейно орієнтовані інтегровані підходи рекомендують як додатковий варіант до стандартного протитуберкульозного лікування (наприклад, поряд зі спеціалізованим лікуванням, яке може мати обмежений рівень інтеграції з іншими програмами або Зв'язування з загальними службами охорони здоров'я).
6. Сімейно орієнтований догляд є наскрізним принципом догляду за дітьми на всіх рівнях системи охорони здоров'я.

Ці підходи щодо децентралізації й інтегрованої допомоги, орієнтованої на сім'ю, спрямовано на наближення протитуберкульозного лікування до місць проживання дітей, підлітків і сімей. Оскільки рекомендації було опубліковано 2022 року *(70)*, з'являються дані щодо найкращих шляхів реалізації цих рекомендацій, і національним програмам рекомендують задокументовувати приклади передового досвіду в цій сфері.

Децентралізація передбачає надання доступу до лікування дитячого й підліткового ТБ або його можливості на нижчому рівні системи охорони здоров'я, а не на найнижчому, на якому його сьогодні регулярно надають. У більшості випадків децентралізацію застосовують до рівня районної лікарні (перший рівень направлення), рівня первинної медико-санітарної допомоги або рівня громади. Втручання для сприяння децентралізації охоплюють нарощування потенціалу різних груп працівників охорони здоров'я, доступ до діагностичних послуг, наявність протитуберкульозних препаратів для дітей і підлітків та подальше спостереження за дітьми й підлітками, хворими на ТБ або які проходять ПЛТ.

Оскільки діти й підлітки, які погано почуваються, зазвичай звертаються по допомогу на рівні первинної медико-санітарної допомоги, де не завжди доступні послуги протитуберкульозного лікування, децентралізація й інтеграція таких послуг з використанням сімейно орієнтованого підходу має потенціал для поліпшення доступу до медичної допомоги, особливо для дітей і підлітків, які не потребують направлення до закладу вищого рівня. Цілі децентралізації тісно пов'язані з прагненнями до загального охоплення послугами охорони здоров'я (щоб усі люди мали доступ до медичних послуг, які їм потрібні, коли й де вони потрібні, без фінансових труднощів), що є стратегічним пріоритетом цілей сталого розвитку (ЦСР) 3.8 *(71)*.

Децентралізація охорони здоров'я на рівні громад має такі переваги:

- збільшення рівності завдяки поліпшенню доступу до медичних послуг;
- надання протитуберкульозної допомоги одночасно та в одному місці всім членам сім'ї;
- економія часу й грошей у разі надання допомоги ближче до дому;
- безперервність медичної допомоги між будинком, громадою й місцевим медцентром;
- збільшення підтримки з боку громади, що може призвести до кращої прихильності до лікування й може допомогти подолати бар'єри для тривалого догляду, включно з прихильністю до лікування, транспортними витратами, невідвідуванням школи й втратою зарплати на час хвороби та відвідувань клінік.

Серед інших потенційних переваг децентралізації в контексті ТБ — збільшення охоплення лікуванням дітей і підлітків, скорочення часу до діагностики й лікування, поліпшення ефективності лікування серед дітей і підлітків, які почали лікування ТБ й початок ПЛТ, а також зменшення передання *(72–75)*.

Якщо казати про сімейно орієнтовану інтегровану допомогу, то існує багато можливостей для інтеграції протитуберкульозного лікування. Наприклад, можливості для інтеграції протитуберкульозного лікування на рівні закладів охорони здоров'я існують в амбулаторних відділах; клініках, що займаються питаннями харчування, лікуванням ВІЛ, охороною здоров'я матері та дитини (наприклад, профілактика передання інфекції від матері до дитини, антенатальна допомога, імунізаційні клініки); загальних дитячих і дорослих протитуберкульозних та легенево-хірургічних клініках; і стаціонарних відділах. За наявності ресурсів НТП може розглянути можливість упровадження скринінгу на ТБ, ініційованого постачальником послуг, у відповідних сферах охорони здоров'я дітей, а також зв'язки з діагностикою або лікуванням. Якщо ресурси обмежені, пріоритетними можуть бути сфери або послуги, призначені для догляду за хворими дітьми.

Політика ВООЗ стосовно спільних заходів щодо ТБ/ВІЛ рекомендує надавати інтегровані послуги лікування ТБ/ВІЛ, бажано в той самий час і в одному місці *(76)*. Політика також рекомендує, щоб ВІЛ-програми й НТП співпрацювали з іншими програмами для забезпечення доступу до інтегрованих послуг із гарантованою якістю, зокрема для дітей і підлітків. Заява про якість 1.8 *Стандартів підвищення якості надання допомоги дітям і підліткам у закладах охорони здоров'я* рекомендує, щоб усі діти, які входять до групи ризику щодо ТБ або ВІЛ, були правильно оцінені й досліджені та отримали відповідне лікування згідно з настановами ВООЗ *(77)*.

Багато медпрацівників на рівні первинної медико-санітарної допомоги в країнах з високим тягарем ТБ пройшли всебічну підготовку з оцінки й догляду за дітьми з пневмонією, діареєю та недоїданням з використанням КВДХ й комплексних пакетів послуг з ведення випадків у громадах. Ці пакети зосереджено на найпоширеніших дитячих захворюваннях, як-от пневмонія й недоїдання, які мають клінічну форму, подібну до ТБ *(78, 79)*. Отже, вони створюють

можливість для посилення інтегрованого скринінгу на основі симптомів у хворих дітей віком до 5 років. Зокрема, у *Буклеті програми ВООЗ КВДХ 2014 року (79)* передбачені направлення дітей з кашлем, що продовжується понад 14 днів, оцінка інфекції ТБ серед дітей з гострим недоїданням, а також оцінка ТБ та ПЛТ серед дітей, які живуть із ВІЛ-інфекцією *(78, 79)*.

У Консолідованому операційному посібнику ВООЗ з питань туберкульозу: наведено низку міркувань щодо реалізації децентралізованих та інтегрованих моделей допомоги, орієнтованих на сім'ю, для дітей і підлітків. *Модуль 5: ведення туберкульозу в дітей і підлітків (69)*.

Підтримка лікування

Реалізація рекомендацій, пов'язаних з підтримкою лікування, повинна забезпечити надання орієнтованого на людей протитуберкульозного лікування. Втручання в прихильність до лікування, які можуть запропонувати пацієнтам, що проходять лікування ТБ, можуть охоплювати матеріальну підтримку (наприклад, харчування, фінансові стимули, транспортні збори), психологічну підтримку, відстежувачі, як-от домашні відвідування або цифрові комунікації щодо питань здоров'я (наприклад, СМС чи телефон) та моніторинг препаратів *(15, 16)*. Втручання слід вибирати з огляду на оцінку індивідуальних потреб та уподобань пацієнта, а також доступних ресурсів. Важливо залучати місцеві школи, включно з навчанням учителів та іншого персоналу щодо ТБ та надання точної інформації про інфекційність, потреби дітей і підлітків з коінфекцією ТБ або ТБ/ВІЛ, необхідність частого відвідування клінік та важливість регулярного приймання препаратів. Це може допомогти зменшити стигматизацію в школах й мінімізувати час перерви в навчанні. До підтримки дітей і підлітків, хворих на ТБ, та їхніх сімей також можна залучати релігійні організації й інші громадські групи.

Соціально-економічний вплив ТБ на дітей, підлітків і сім'ї

ТБ зазвичай уражає людей з нижчим соціально-економічним статусом і поглиблює бідність через високі витрати, пов'язані з лікуванням, та зниження доходів домогосподарств. Більшість дітей із ТБ розвивають його після контакту з дорослим членом сім'ї з активним інфекційним легеневим туберкульозом (ЛТБ). Велика кількість повідомлень про ТБ в дітей свідчить про тривалу епідемію серед дорослих *(80)*. Туберкульоз у сім'ї загрожує доходу домогосподарств і фінансовій безпеці.

Деякі приклади впливу ТБ на дітей охоплюють відмову від навчання після втрати когось із батьків через ТБ або вихід зі школи на роботу для підтримки доходу домогосподарства *(81)*. ТБ в дитячому або підлітковому віці також може порушувати або затримувати навчання й погіршувати розвиток *(82)*. Недавній огляд літератури засвідчив, що час, витрачений на догляд за дитиною з ТБ, впливає на витрати сім'ї, харчування, освіту та загалом знижує дохід домогосподарства — усе це пов'язано зі зниженням добробуту родини[40]. Крім того, сприйнята та відкрита стигма мала практичні наслідки для встановлення діагнозу ТБ, відвідування клініки, лікування, а також інші психосоціальні наслідки, виходячи за межі стигматизації, включаючи, зокрема, погіршення стосунків між батьками. Переривання навчального процесу, нестача продовольства та відсутність соціального захисту також були зафіксовані серед дітей і підлітків із ТБ — згідно з аналізом національних опитувань щодо витрат пацієнтів на лікування ТБ[41].

5.3 Моделі надання послуг пацієнтам із ТБ, ВІЛ і супутніми захворюваннями

Моделі надання послуг для людей з ТБ і супутніми захворюваннями варіюються — від найменш інтегрованих, коли спеціалізовані служби з окремих захворювань лише направляють пацієнтів до відповідних фахівців для лікування супутніх станів, до найбільш інтегрованих, коли всі послуги по всьому ланцюгу надання допомоги з ТБ та ключових

---

[40] Atkins S. та ін., неопубліковано, 2022 р.

[41] Atkins S. та ін., неопубліковано, 2022 р.

супутніх захворювань надає один медичний працівник у форматі «все в одному» («one-stop-shop») *(83, 84)*.[42] Послуги можуть надаватись на різних рівнях системи охорони здоров'я — залежно від доступності комплексної первинної медичної допомоги та ступеня децентралізації відповідних служб. У деяких умовах протитуберкульозне лікування може бути децентралізовано до рівня первинної медичної допомоги, тоді як послуги для супутніх захворювань, як-от діабет і психічні розлади, можуть бути доступні лише на рівні вторинної медичної допомоги. У такій ситуації рівень інтеграції можна підвищити лише за умови децентралізації послуг з лікування діабету та психічного здоров'я — ближче до кінцевого користувача *(22)*. Надання інтегрованої допомоги й комплексних послуг пацієнтам з ВІЛ-асоційованим ТБ якнайближче до місця їхнього проживання довгий час було в центрі уваги політик ВООЗ. Такі зусилля повинні охоплювати інтеграцію послуг із профілактики, діагностики, лікування й догляду за пацієнтами з ТБ та ВІЛ у служби охорони здоров'я матері та дитини, включно з профілактикою передання ВІЛ від батьків до дитини, і центри лікування наркозалежності, де це можливо *(76)*.

У межах цих моделей допомогу можуть надавати окремі спеціалізовані працівники охорони здоров'я, які направляють пацієнтів до різних служб відповідно до встановлених шляхів. Крім того, можуть надавати скоординовану допомогу мультидисциплінарні команди, що складаються з фахівців із сумішшю навичок, включно з медичними й немедичними, які необхідні для задоволення потреб кінцевого споживача *(85)*. Допомогу як для ТБ, так і для супутніх захворювань також може надавати один працівник охорони здоров'я якщо він має досвід (наприклад, для ТБ й ВІЛ) *(84)*. Усі моделі надання допомоги можуть бути посилені залученням працівників громадської охорони здоров'я, мобільних виїзних команд та людей з подібним досвідом (peer supporters).

5.4 Залучення приватного сектору до надання допомоги при ТБ

У багатьох країнах з високим тягарем ТБ більшість людей звертається за лікуванням до приватних постачальників, не пов'язаних із системою охорони здоров'я *(86)*. Приватні медпрацівники є точкою доступу до протитуберкульозної допомоги й лікування *(86–88)*. Однак пацієнти з ТБ можуть не мати якісного протитуберкульозного лікування, якщо НТП не співпрацюватиме з приватним сектором. Медпрацівники приватного сектору можуть бути не забезпечені інформацією про ТБ або не обізнані із сучасним керівництвом з діагностики й лікування ТБ, включно з використанням зручних для дітей лікарських форм. Крім того, НТП часто не повідомляють про пацієнтів, яких ведуть у приватних медичних закладах і службах. У різних умовах існує широкий спектр приватних закладів охорони здоров'я, і характер послуг, які вони надають, значно відрізняється. НТП важливо визнати різних громадських приватних медпрацівників і співпрацювати з ними для поліпшення послуг, які отримують пацієнти з ТБ. Приватні медпрацівники повинні бути особливо освічені щодо ТБ — включно з профілактикою, скринінгом, діагностикою, лікуванням та доглядом — і повинні розуміти важливість обов'язкової звітності *(67)*. Робота з професійними організаціями й неурядовими організаціями, які також працюють із приватним сектором, може допомогти побудувати відносини з приватним сектором у наданні протитуберкульозної допомоги.

5.5 Туберкульоз і надзвичайні ситуації у сфері охорони здоров'я

Надзвичайні ситуації у сфері охорони здоров'я, як-от пандемія COVID-19, пов'язані зі зривом надання медичних послуг або безпосередньо через зосереджену увагу, приділену надзвичайній ситуації, або опосередковано через дії, ужиті для контролю над над надзвичайною ситуацією.

Пандемія COVID-19 звела нанівець багаторічний прогрес у наданні основних протитуберкульозних послуг і зменшенні тягаря захворюваності на ТБ. Спостерігається значне глобальне падіння кількості людей, у яких уперше діагностували ТБ. Зменшення доступу до діагностики й лікування ТБ призвело до збільшення кількості смертей, пов'язаних із ТБ.

---

[42] Описані тут моделі надання допомоги класифікуються відповідно до того, де пацієнт уперше звертається за допомогою, і відповідно до ступеня інтеграції. Вони не є директивними; національні програми повинні визначати моделі, які найкраще дозволяють надавати комплексні послуги гарантованої якості якомога ближче до кінцевого користувача.

Непрямі наслідки надзвичайних ситуацій у сфері охорони здоров'я, як-от зниження доходів домогосподарств, підвищення рівня бідності, нестача продовольства, недоїдання, пропущені медогляди, незроблені щеплення та пропущена робота або навчання в школі, можуть вплинути на діагностику й лікування ТБ.

У травні 2021 року ВООЗ оновила свою інформаційну записку *«COVID-19: міркування щодо надання допомоги в разі туберкульозу (ТБ)»*, щоб допомогти країнам з визначенням підходів до підтримки протитуберкульозного лікування *(89)*. Наприклад, як COVID-19, так і ТБ мають респіраторні симптоми, що дає можливість діагностувати як COVID-19, так і ТБ *(90)*.

Програми повинні переконатися, що існує достатній запас препаратів для профілактики ТБ, з урахуванням очікуваного зростання потреби через випадки недіагностованого ТБ та збільшену ймовірність інфікування, пов'язані з локдаунами під час пандемії COVID-19. НТП повинні забезпечити, щоб поставки протитуберкульозних препаратів не переривалися, а пацієнтам із ТБ надавали належні поповнення для вдалого завершення лікування й мінімізації частого відвідування медичних закладів, де може бути підвищений ризик зараження COVID-19. Цього можна досягти шляхом багатомісячного забезпечення протитуберкульозними препаратами або їх громадської доставки. Слід докласти зусиль, щоб безперебійно проходила вакцинація новонароджених і немовлят бацилою Кальмета — Герена (БЦЖ).

6. Паліативна допомога

Паліативна допомога — це запобігання стражданням людей, уражених ТБ, і їхнє полегшення під час, після лікування та наприкінці життя.

Багато пацієнтів із ТБ й більшість із ЛС-ТБ страждають у різні способи: від фізичних симптомів, як-от біль або задишка, психологічних симптомів, як-от тривога або депресія, і від соціальних проблем, як-от дискримінація або безпритульність. Це страждання може бути пов'язано з хворобою, її лікуванням, фізичними або психологічними супутніми захворюваннями, як-от ВІЛ/СНІД, діабет або психічні захворювання / розлади, пов'язані зі вживанням наркотичних речовин, стигмою та дискримінацією або крайньою бідністю *(91, 92)*. Люди продовжують помирати як від ЛС-ТБ, так і від Ч-ТБ *(93)*, а члени їхніх сімей можуть страждати від стресу, пов'язаного з доглядом, фінансовими проблемами, подальшою стигмою й горем *(91)*.

6.1 Що таке паліативна допомога?

Паліативна допомога — це профілактика й полегшення фізичних, психологічних, соціальних і духовних страждань дорослих та дітей з тяжкими захворюваннями й психосоціальна підтримка їхніх сімей *(94, 95)*. Поширеність, типи й тяжкість страждань пацієнтів із ТБ варіюють залежно від геополітичної ситуації, соціально-економічних умов, культури, доступності первинної та спеціалізованої медичної допомоги й сприйнятливості їхньої хвороби до протитуберкульозних препаратів. Увага до місцевих потреб необхідна для того, щоб послуги паліативної допомоги були людиноорієнтовані: адаптовані до місцевих потреб і потреб окремих пацієнтів та їхніх сімей *(94, 96)*.

6.1.1 Чому паліативна допомога — важлива частина комплексної протитуберкульозної допомоги?

Стратегія ВООЗ щодо подолання ТБ має бачення нульових страждань *(13)*. З огляду лише на це бачення, паліативна допомога є важливою частиною комплексної допомоги пацієнтам із ТБ *(13, 91, 94, 97)*. Крім того, Резолюція Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я WHA67.19 від 2014 року й Керівництво ВООЗ з етики для реалізації Стратегії подолання ТБ стверджують, що паліативна допомога є «етичною відповідальністю систем охорони здоров'я та що етичний обов'язок медпрацівників — полегшення болю та страждань, фізичних, психосоціальних або духовних, незалежно від того, чи можна вилікувати захворювання або стан» *(16)*. Вони також прямо заявляють, що паліативна допомога — основний компонент права людини на здоров'я та комплексної допомоги пацієнтам з ЛС-ТБ *(16, 94)*. Паліативна допомога не тільки може полегшити страждання пацієнтів із ТБ, але також може поліпшити результати лікування й захистити громаду, допомагаючи пацієнтам повністю дотримуватися лікування *(91, 92)*.

6.1.2 Коли й де слід надавати паліативну допомогу пацієнтам із ТБ?

Початкову оцінку страждань, пов'язаних із ТБ, слід проводити під час діагностики. Паліативну допомогу за потреби слід розпочинати негайно й поєднувати з лікуванням ТБ, щоб полегшити будь-які страждання через захворювання, несприятливі наслідки лікування, супутні захворювання або соціальні проблеми. Це особливо важливо для людей з ЛС-ТБ *(98)*. Паліативна допомога, адаптована до потреб пацієнта,

повинна надаватися незалежно від того, очікується одужання чи лікування виявилось неуспішним. Вона повинна бути доступна на всіх рівнях системи охорони здоров'я *(94–96)*, а саме в:

- туберкульозних і пульмонологічних лікарнях та лікарнях загального профілю з протитуберкульозними відділами;
- районних лікарнях;
- громадських протитуберкульозних клініках;
- домівках пацієнтів.

Навіть коли пацієнт одужує від туберкульозного захворювання, усі медичні наслідки ТБ можуть не вирішитися. Пацієнти, які виживають після ТБ, можуть мати довгострокові порушення внаслідок захворювання на ТБ *(99–102)*. Пацієнти, які мали кісткові або неврологічні інфекції, можуть продовжувати мати проблеми, пов'язані з пошкодженням кісток або неврологічними проблемами. Також дедалі більше визнають, що навіть пацієнти, які перехворіли на ТБ легенів, можуть мати серйозні довгострокові медичні проблеми внаслідок ураження легенів туберкульозом. Дослідження виявили, що більшість пацієнтів повідомляють про респіраторні симптоми після завершення лікування ТБ. Пацієнти можуть мати постійну задишку, кашель, зниження функції легенів, бронхоектазію й рецидивувальну бактеріальну пневмонію. У них також може розвинутися серцева недостатність через пошкодження легенів. Ці симптоми часто продовжують впливати на їхнє повсякденне життя. Хоча стан багатьох людей згодом поліпшується, значна кількість продовжує мати симптоми, які можуть навіть погіршуватися з часом.

Важливо продовжувати моніторинг стану пацієнтів із туберкульозом навіть після того, як вони закінчили приймати протитуберкульозні препарати. Щоб допомогти лікувати постійні симптоми, може знадобитися нагляд пульмонолога або кардіолога. Пацієнти можуть отримати користь від паліативної допомоги, яка може надати лікування, щоб допомогти з їхніми симптомами, як-от задишка, набряк, зумовлений хворобою серця, біль і психіатрична допомога пацієнтам які стикаються з довгостроковими проблемами зі здоров'ям.

6.1.3 Хто має надавати паліативну допомогу пацієнтам із ТБ?

Більшість паліативної допомоги можуть і повинні надавати фахівці з ТБ й легеневих захворювань, лікарі первинної медичної допомоги та медсестри із щонайменше базовою підготовкою з паліативної допомоги (30–40 годин навчання), співробітники ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ, і громадський медперсонал, якого навчено розпізнавати й повідомляти про неконтрольовані страждання, а також соцпрацівники та психологи *(91, 92, 94–96)*. В ідеалі для лікування пацієнтів з рефрактерними або складними стражданнями повинні бути доступні лікарі спеціалізованої паліативної допомоги, які також мають діяти як куратори, консультанти й викладачі.

6.1.4 Що таке догляд за пацієнтами з ТБ наприкінці життя?

Догляд за пацієнтами з ТБ наприкінці життя — це паліативна допомога пацієнтам, чиї варіанти лікування були повністю вичерпані. Коли підозрюється невдача всіх варіантів лікування, обов'язково необхідно розробити ретельні плани, як:

- тимчасово зупинити будь-яку неефективну протитуберкульозну терапію, та
- розпочати надання допомоги пацієнтам наприкінці життя в поєднанні з інфекційним контролем.

Ці плани мають вирішальне значення для максимізації комфорту і якості життя пацієнта, сприяють запобіганню передання й захисту громадського здоров'я.

6.2 Планування та впровадження паліативної допомоги пацієнтам із ТБ

6.2.1 Інтеграція паліативної допомоги в національні програми боротьби з туберкульозом (НТП)

Більшість людей з ЛС-ТБ, а також багато людей із Ч-ТБ, потребують паліативної допомоги. Проте паліативна допомога загалом не є широко доступною в країнах з високим тягарем ТБ *(103)*. У тих випадках, коли паліативна допомога

ще недоступна, НТП може взяти на себе провідну роль у її плануванні та впровадженні *(16)*. Якщо це можливо, слід установити офіційну співпрацю між наявною програмою паліативної допомоги й НТП *(104)*. Плани надання паліативної допомоги пацієнтам із ТБ повинні охоплювати таке:

- перелік втручань паліативної допомоги (**Таблиця 5**);
- необхідний пакет паліативної допомоги (препарати, обладнання, соціальна підтримка, людські ресурси) (**Таблиця 6**);
- розрахункова кількість пацієнтів, яких обслуговуватимуть;
- моделі надання допомоги, які відповідають потребам пацієнтів;
- правила забезпечення доступу до основних препаратів для паліативної допомоги;
- моніторинг і оцінка (M&E); а також
- постійне фінансування для покриття операційних витрат *(91)*.

Таблиця 5. Втручання паліативної допомоги, необхідні для пацієнтів із ТБ

Загальне втручання	Конкретні приклади
Фізичне полегшення страждань	• Оцінка й лікування болю, задишки та інших фізичних симптомів, зумовлених ТБ. • Оцінка та лікування болю й інших фізичних симптомів, спричинених супутніми захворюваннями, побічними реакціями на препарати або іншими небажаними подіями (ПР).
Психологічні страждання / психологічна підтримка	• Оцінка й лікування психологічних симптомів або психічних захворювань, як-от тривога, депресія, делірій або галюцинації. • Оцінка й лікування розладів, пов'язаних із вживанням наркотичних речовин, як-от розлади, пов'язані зі вживанням алкоголю. • Консультування з метою сприяння прихильності до подолання й лікування. • Консультування з метою надання допомоги пацієнтам у підготовці до смерті, коли це потрібно. • Консультування членів сім'ї покійного пацієнта, якщо буде треба.
Полегшення соціальних страждань / соціальна підтримка	• Консультування з метою пом'якшення стигми й дискримінації. • Спеціальна підтримка пацієнтів або сімейних доглядальників, які живуть у крайній бідності (Таблиця 6). • Направлення на юридичну консультацію за потреби.
Полегшення духовних страждань / духовна підтримка	• Забезпечення доступу до місцевих духовних помічників — волонтерів.

6.2.2 Базовий пакет паліативної допомоги пацієнтам із ТБ

Базовий пакет паліативної допомоги пацієнтам із ТБ складається з набору препаратів, простого обладнання, соціальної підтримки й людських ресурсів (**Таблиця 6**). Його адаптовано з базового пакета паліативної допомоги ВООЗ для первинної медичної допомоги *(95)* і призначено бути безпечним та ефективним інструментом для профілактики й полегшення всіх видів страждань, пов'язаних із ТБ (**Вставка 6**). Пакет охоплює лише недорогі й легкодоступні препарати та обладнання, а його використання вимагає лише базової підготовки з паліативної допомоги (30–40 годин). Отже, цей пакет може й повинен бути доступним скрізь, зокрема для бідних прошарків населення сільських районів. Препарати охоплюють: принаймні один неопіоїдний знеболювальний, опіоїдний знеболювальний, протипіретинний, протиблювотний, анксіолітичний, антидепресантний, антигістамінний, антихолінергічний, протигрибковий і протидіарейний засіб; а також бронхолітичний, кортикостероїдний, діуретичний, відхаркувальний, проносний, нейролептичний та інгібітор протонної помпи.

Таблиця 6. Базовий пакет паліативної допомоги для осіб, яких торкнувся туберкульоз *(91, 105)*

Препарати*
Дозований інгалятор альбутеролу
Амітриптилін, пероральний
Бісакодил (сенна), пероральний
Дексаметазон, пероральний та ін'єкційний
Діазепам, пероральний та ін'єкційний
Дифенгідрамін (хлорфенірамін, циклізин або дименгідринат), пероральний та ін'єкційний
Флуконазол, пероральний
Флуоксетин (сертралін і циталопрам), пероральний
Фуросемід, пероральний та ін'єкційний
Гвайфенезин, пероральний
Галоперидол, пероральний та ін'єкційний
Гіосцин бутилбромід, пероральний та ін'єкційний
Ібупрофен (напроксен, диклофенак або мелоксикам), пероральний
Лактулоза (сорбіт або поліетиленгліколь), пероральний
Лоперамід, пероральний
Метоклопрамід, пероральний та ін'єкційний
Метронідазол, пероральний (подрібнити для місцевого застосування)
Морфін, пероральний, швидкодійний та ін'єкційний
Налоксон, ін'єкційний
Омепразол, пероральний
Кисень
Парацетамол, пероральний
Нафтовий вазелін
Обладнання
Респіраторні маски N-95
Хірургічні маски
Протимікробний засіб для миття рук
Розпірки для дозованих інгаляторів
Матрац, що знижує тиск
Назогастральний дренаж і годувальна трубка

Сечові катетери
Бокс для зберігання опіоїдів, тільки для лікарень і клінік
Ліхтарик з акумулятором (якщо немає доступу до електрики)
Підгузки для дорослих (бавовна й синтетика)
Соціальна підтримка*
Виплата готівкою щомісяця за житло або навчання в школі
Продовольчий пакет щомісяця
Одноразова підтримка в натуральній формі для пацієнта або доглядальника, включно з ковдрою, спальним килимом, взуттям, милом, зубною щіткою, зубною пастою
Транспортні витрати на отримання медичної допомоги
Похоронні витрати, одноразово, тільки якщо пацієнт і доглядальник перебувають у крайній бідності
Людські ресурси для паліативної допомоги*
Лікар з принаймні базовою підготовкою з паліативної допомоги (спеціаліст або лікар загальної практики)
Медсестра з хоча б базовою підготовкою з паліативної допомоги (спеціалізована або загального профілю)
Соцпрацівник, психолог або консультант
Фармацевт
Медперсонал громади / співробітники ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ

* На основі *Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2019 р.* У дужках () — це допустимі замінники, якщо основний рекомендований препарат недоступний або дорогий.

** Для пацієнтів, яких кваліфікують на основі фінансової потреби.

*** Штат залежить від рівня системи охорони здоров'я (лікарня перенаправлення, провінційна лікарня, районна лікарня, центр здоров'я громади або помешкання). Співробітники центрів паліативної допомоги або палат можуть надавати паліативну допомогу повний робочий день. Інші можуть забезпечити полегшення страждань у поєднанні з лікуванням ТБ більшу частину часу й можуть надавати допомогу в кінці життя тільки за потреби. Усі співробітники повинні вміти практикувати й навчати інфекційного контролю.

6.2.3 Кисень для полегшення легкої задишки

Киснева терапія може забезпечити полегшення легкої задишки, а іноді й принаймні часткове полегшення помірної задишки. Вона повинна бути доступною принаймні в протитуберкульозних лікарнях і палатах. За можливості вона також повинна бути доступною в помешканні.

6.2.4 Морфін для безпечного полегшення хронічної або рефрактерної задишки

Доведено, що сильні опіоїди, як-от морфін, безпечно й ефективно знімають не тільки біль, але й задишку, яка є рефрактерною до кисневої терапії та лікування основної причини *(106–112)*. Морфін є найбільш вивченим і найменш дорогим міцним опіоїдом і широко доступний на світовому ринку. Отже, морфін, як у пероральній швидкодійній, так і в ін'єкційній формі, є найважливішим з основних паліативних препаратів для пацієнтів із ТБ *(106, 107)*. Помилкові уявлення про вживання опіоїдів працівниками охорони здоров'я й доглядальниками призводять до непотрібних страждань від болю та хронічної або рефрактерної задишки й сприяють збереженню неетичних медичних практик *(108)*. НТП слід співпрацювати з відповідальним за контрольовані лікарські засоби у міністерстві охорони здоров'я,

щоб забезпечити доступність препаратів морфіну для паліативної допомоги хворим на ТБ — щонайменше в туберкульозних лікарнях і відділеннях, а в ідеалі — також у ТБ-амбулаторіях, відповідно до міжнародних стандартів *(91, 94, 106, 107, 109–112)*.

6.2.5 Командна робота з надання паліативної допомоги

Паліативну допомогу найкраще надає мультидисциплінарна команда, коли це можливо *(104)*. Ідеальна команда паліативної допомоги охоплює лікаря, медсестру й психолога або соцпрацівника. Співробітників ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ, громадський медперсонал або волонтерів можна навчити й контролювати, як вони відвідують пацієнтів удома, надають емоційну підтримку, розпізнають і повідомляють про неадекватно контрольовані страждання або неналежне вживання опіоїдів, а також практикують та навчають суворого інфекційного контролю *(91)*.

6.2.6 Управління розладами, пов'язаними зі вживанням наркотичних речовин, та іншими супутніми захворюваннями

Пацієнти з ТБ часто також страждають від інших захворювань, як-от ВІЛ/СНІД, діабет, гепатит, хронічні захворювання легенів, неврологічні захворювання, розлади, пов'язані зі вживанням наркотичних речовин, та інші проблеми з психічним здоров'ям. Деякі із цих захворювань та інвалідності самі по собі можуть сприяти підвищенню ризику смерті серед пацієнтів із ТБ під час лікування й після нього. Під час створення служб паліативної допомоги пацієнтам із ТБ слід оцінити поширеність серйозних супутніх захворювань у цільовій групі населення й пов'язані з ними види страждань, а також підготуватися до їх вирішення. Психічні розлади можуть погіршитися, коли пацієнти з ТБ дізнаються про негативний прогноз. Тому всі пацієнти з ТБ, які потребують паліативної допомоги, повинні пройти оцінювання щодо психічних розладів.

Розлад, пов'язаний із вживанням алкоголю, і вживання ін'єкційних наркотиків — фактори ризику для незадовільних результатів лікування Ч-ТБ та ЛС-ТБ й багатьох інших проблем *(113–115)*. Лікування розладу, пов'язаного зі вживанням алкоголю, і розладу, пов'язаного зі вживанням опіоїдів, може й повинно бути інтегрованим з комплексною протитуберкульозною допомогою та лікуванням *(116, 117)*. Керівництво ВООЗ щодо перенесення завдань, навчання й нагляду за людськими ресурсами для паліативної допомоги надається в інших місцях *(104)*. Також було продемонстровано перенесення завдань для забезпечення ефективного лікування розладу, пов'язаного зі вживанням алкоголю, на рівні громад *(118, 119)*.

6.2.7 Моніторинг і оцінка (M&E) паліативної допомоги для осіб, яких торкнувся туберкульоз

Щоб допомогти забезпечити доступність і якість паліативної допомоги пацієнтам із ТБ, її слід контролювати й оцінювати *(104, 120, 121)*. Рекомендовані такі два показники результату:

- Кількість пацієнтів із ТБ в попередньому звітному періоді/році, для яких вважали невдалими всі спроби радикального лікування.
- Кількість хворих на ТБ в попередньому звітному періоді, які отримували морфін (пероральний швидкодійний або ін'єкційний) для полегшення симптомів.

Наступні показники процесу необов'язкові, але їх також пропонують:

- Чи існує стратегічний план національної політики щодо ТБ, який охоплює паліативну допомогу? (Так / Ні / Не застосовно)
- Чи доступний морфін (швидкодійний або ін'єкційний) у державних протитуберкульозних лікарнях або палатах (Так / Ні / Невідомо) (доступний у понад 50 % протитуберкульозних лікарень або палат)?

6.2.8 Економія коштів від інтеграції паліативної допомоги в протитуберкульозні програми

Пакет основної паліативної допомоги не повинен істотно збільшувати вартість звичайної протитуберкульозної допомоги й лікування, якщо це взагалі можливо. Існує дедалі більше доказів того, що паліативна допомога, яку інтегровано в системи охорони здоров'я та яка охоплює догляд на дому, може заощадити гроші для цих систем, зменшуючи кількість госпіталізацій ближче до кінця життя та тривалість перебування в лікарнях *(92, 105, 122–125)*. Для пацієнтів, які, найімовірніше, не виживуть,

можуть знадобитися одноразові витрати на переобладнання кімнат у закладах або вдома для забезпечення інфекційного контролю. Також було доведено що паліативна допомога забезпечує захист від фінансових ризиків для пацієнтів і сімей *(92, 126, 127)*.

6.3 Догляд за пацієнтами з ТБ наприкінці життя

6.3.1 Коли слід розглядати можливість тимчасового зупинення лікування ТБ?

Лікування ТБ часто складається з початкового циклу лікування, і, якщо відповіді не видно, необхідно переоцінити схему й план лікування, а також сформулювати новий план дій. Тимчасове зупинення медикаментозної терапії рекомендовано у випадках, коли залучений медперсонал упевнений, що пацієнт дотримувався призначеної схеми, перебуває на правильній схемі щодо чутливості до лікарських засобів (наприклад, пацієнт не перебуває на схемі лікування Ч-ТБ, якщо в нього може бути ЛС-ТБ) і немає можливості запропонувати іншу ефективну терапію *(61)*. Що ж до пацієнтів, які не мають терапевтичних варіантів, то існує медичне, моральне й громадське медико-санітарне зобов'язання продовжувати надавати їм допомогу до кінця життя з належним інфекційним контролем *(91, 103)*.

6.3.2 Важливі міркування щодо тимчасового зупинення лікування ТБ

Існує щонайменше три важливі міркування щодо тимчасового зупинення протитуберкульозної терапії:

- **Незавдання шкоди:** Препарати, які використовують для лікування ТБ, а особливо ЛС-ТБ, супроводжуються значними небажаними явищами. Якщо продовжити їх прописувати попри те, що лікування не дає результатів, можна спричинити додаткові непотрібні страждання та створити помилкові очікування в пацієнтів і сімей.
- **Громадське здоров'я:** Пацієнти, у яких схеми лікування ЛС-ТБ не досягають успіху, імовірно, уже мають високорезистентні штами, і продовження терапії може призвести до стійкості до ще більшої кількості препаратів. Отримані високостійкі штами згодом можуть інфікувати інших, і їх буде надзвичайно важко лікувати. Окрім ризику подальшого розвитку резистентності, продовження лікування в такій ситуації також призводить до витрат ресурсів, які можуть бути дуже обмеженими. Таким чином, загалом лікування в такі ситуації слід припинити. Однак, якщо клінічне погіршення відсутнє та клініцист надає перевагу продовженню схеми лікування, критично важливим буде суворий респіраторний інфекційний контроль.
- **Непокинення пацієнта:** Надання паліативної допомоги й допомоги наприкінці життя — обов'язкове для оптимізації якості життя за допомогою належного інфекційного контролю ТБ *(16, 91)*.

6.3.3 Прийняття рішення про тимчасове зупинення лікування ТБ

Якщо розглядається можливість тимчасового зупинення терапії ЛС-ТБ, слід провести обговорення з усією клінічною командою, включно з пацієнтом і всіма лікарями, медсестрами й медпрацівниками або співробітниками ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування ТБ, що беруть участь у наданні допомоги пацієнту. Якщо клінічна група вирішить разом, що лікування слід тимчасово зупинити, слід підготувати чіткий план для звернення до пацієнта й сім'ї. Цей процес зазвичай вимагає особистої взаємодії з пацієнтом і сім'єю, в ідеалі охоплюючи домашні відвідування, і може зайняти кілька тижнів. Не рекомендовано тимчасово зупиняти терапію до того, як пацієнт зрозуміє та прийме причини цього, погодиться зі зміною цілей надання допомоги для оптимізації якості життя й комфорту та прийме паліативну допомогу. Дуже важливо, щоб медична допомога продовжувалася та щоб пацієнта не кидали

Вставка 6. Паліативна допомога й допомога пацієнтам наприкінці життя

- **Чи пропонують полегшення від задишки?** Кисень можна використовувати для полегшення задишки в деяких випадках, але немає істотних доказів для його широкого застосування. Бронхоспазм можна контролювати за допомогою дозованого інгалятора зі спейсером або маскою. Морфін та інші сильні опіоїди забезпечують ефективне полегшення хронічної або рефрактерної задишки, і їх слід пропонувати відповідно до встановлених клінічних протоколів, доступних у медичній літературі (106–111). Морфін також знімає кашель, рефрактерний до бронходилататорів, гвайфенезину або неопіоїдних пригнічувачів кашлю.

- **Чи пропонують полегшення від болю й інших симптомів?** Парацетамол зазвичай дає полегшення від легкого болю. Сильний опіоїд, як-от морфін, слід застосовувати для лікування помірного або сильного болю (110–112). Можуть знадобитися протиблювотні й жарознижувальні засоби.

- **Чи пропонують психологічну підтримку?** Психологічне консультування пацієнтів і сімейних доглядальників — критично важливе для надання емоційної підтримки й допомоги пацієнтам у прийнятті рішень наприкінці життя. Пацієнтів слід оцінювати щодо наявності тривоги або депресії й лікувати, коли оцінка позитивна. Будь-який лікар, який має базову підготовку з надання паліативної допомоги, повинен мати можливість діагностувати й лікувати нескладні тривожні розлади, депресію та делірій (91, 95). Пацієнти зі складними проблемами психічного здоров'я повинні мають проходити віртуальну або очну психіатричну оцінку.

- **Чи ретельно застосовують заходи інфекційного контролю?** Пацієнт, якому відмінили протитуберкульозне лікування через невдачу, часто залишається заразним. Заходи інфекційного контролю слід продовжувати з посиленням екологічних та індивідуальних заходів, включно з використанням маски N95 для доглядальників і хірургічних масок для пацієнтів.

- **Чи поважають переконання й цінності пацієнта?** Усі пацієнти різні, і прийнятна якість життя для одного пацієнта була б неприйнятною для іншого. Наскільки це можливо, слід дотримуватися побажань пацієнта щодо місця й типу допомоги (10, 16, 91). Крім того, зазвичай пацієнти й сімейні доглядальники розвивають або підвищують свій інтерес до духовності або релігії, щойно відчувають, що наближається кінець життя. Медпрацівники повинні поважати ці переконання, а не нав'язувати особисті цінності й вірування.

- **Чи отримав пацієнт оцінку харчування й підтримку?** Для людини наприкінці життя найкраще буде приймати їжу невеликими порціями й часто. Необхідно лікувати нудоту й блювання, але слід визнати, що апетит і споживання їжі знижуватимуться разом із погіршенням стану пацієнта та під час догляду в кінці життя. Штучне харчування, або ентеральне через шлункову трубку, або парентеральне зазвичай не сприяє продовженню життя й часто погіршує страждання від задишки або набряку.

- **Чи регулярно учасники протитуберкульозної програми відвідують пацієнта**? Коли лікування ТБ припиняється, регулярні візити медпрацівників і команди підтримки повинні продовжуватися, щоб вирішувати медичні потреби й забезпечувати дотримання практик інфекційного контролю.

- **Чи вживають усіх основних гігієнічних і профілактичних заходів?** Догляд за ротовою порожниною, профілактика пролежнів, купання та профілактика м'язових контрактур показані для всіх пацієнтів. Регулярний плановий рух прикутого до ліжка пацієнта дуже важливий, за винятком останніх годин життя. Заохочуйте пацієнтів за змоги переміщати своє тіло в ліжку. Також важливо підтримувати сухість і чистоту ліжок.

6.3.4 Надання допомоги пацієнтам із ТБ наприкінці життя

Допомогу наприкінці життя можуть надавати або в стаціонарі (лікарні або госпісі), або вдома залежно від: вибору пацієнта; готовності родичів і громади надавати догляд на дому; наявності медичної потреби в стаціонарній допомозі; і наявності можливостей для належного інфекційного контролю в усіх умовах *(91, 122)*. Паліативний догляд на дому в поєднанні із суворим інфекційним контролем може бути бажаною для багатьох пацієнтів, а також менш дорогою для систем охорони здоров'я, ніж інституційна допомога. Пацієнти можуть перебувати з родиною та друзями, а не ізолюватися в закладі, який може бути далеко від дому. Ті, хто почувається досить добре, можуть мати можливість займатися із сім'єю прибутковою діяльністю, як-от ремесла або інтернет-бізнес. Однак щоб залишатися вдома, необхідною умовою має бути дотримання заходів інфекційного контролю. Програми протитуберкульозної допомоги повинні вивчати можливості співпраці з місцевими програмами паліативної допомоги для надання паліативного догляду на дому пацієнтам із ТБ. Крім того, протитуберкульозні програми повинні розбудовувати базовий потенціал для розрахункової кількості пацієнтів, які потребують інституційного догляду в кінці життя або з медичних причин, або через відсутність родичів або членів громади, готових надавати догляд на дому.

Посилання (Розділ 3)

1. International Standards for Tuberculosis Care. The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance; 2014.
2. Health systems strengthening glossary. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-systems-strengthening-glossary.pdf, accessed 4 April 2025).
3. A people-centred model of TB care. A blueprint for eastern European and central Asian countries, first edition. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2017 (https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/342373/TB_Content_WHO_PRO_eng_final.pdf, accessed 22 June 2022).
4. Horter S, Daftary A, Keam T, Bernays S, Bhanushali K, Chavan D et al. Person-centred care in TB. Int J Tuberc Lung Dis. 2021;25(10):784–7 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34615573, accessed 18 June 2022).
5. End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19, accessed 23 June 2022.
6. Moving to people-centred care: achieving better TB outcomes. TB Europe Coalition. 2017 (https://www.tbcoalition.eu/wp-content/uploads/2020/02/Moving-to-People-centred-Care-Achieving-Better-TB-Outcomes.pdf, accessed 18 June 2022).
7. Ethics guidance for the implementation of the End TB strategy. Geneva, Switzerland, World Health Organization. 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/254820, accessed 18 June 2022).
8. Sah S. Craig G, Mandelbaum M. Psychosocial counselling and treatment adherence support for people with tuberculosis. Paric: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2021 (https://theunion.org/sites/default/files/2021-04/TheUnion_TBAlert_PsychosocialCounselling_April2021_webversion.pdf, accessed 18 June 2022).
9. Declaration of the Rights of People affected by TB. Geneva: Stop TB Parnership; 2019 (https://stoptb.org/assets/documents/communities/FINAL%20Declaration%20on%20the%20Right%20of%20People%20Affected%20by%20TB%2013.05.2019.pdf, accessed 18 June 2022).
10. The Patients' Charter for Tuberculosis Care. San Francisco (CA): World Care Council; 2006.
11. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf, accessed 18 June 2022).
12. A patient-centred approach to TB care. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272467/WHO-CDS-TB-2018.13-eng.pdf, accessed 18 June 2022).
13. Implementing the end TB strategy: the essentials. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://www.who.int/publications/i/item/9789241509930, accessed 18 June 2022).
14. Best practice for the care of patients with tuberculosis: a guide for low-income countries. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2017 (https://theunion.org/technical-publications/best-practice-for-the-care-of-patients-with-tuberculosis-a-guide-for-low-income-countries, accessed 18 June 2022).
15. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022.

16. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care – 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/255052, accessed 18 June 2022).
17. Hayward SE, Deal A, Rustage K, Nellums LB, Sweetland AC, Boccia D et al. The relationship between mental health and risk of active tuberculosis: a systematic review. BMJ Open. 2022;12(1). doi: (12(1):e048945).
18. Li H, Ji Y, Chen T. The roles of different sources of social support on emotional well-being among Chinese elderly. PloS one. 2014;9(3):e90051-e (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24594546, accessed 18 June 2022).
19. Standardized package of community-based support services to improve TB outcomes. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe & TB Europe Coalition; 2021 (https://www.tbcoalition. eu/wp-content/uploads/2021/10/Standardized-package-of-community-based-supportive-services-to-improve-TB-outcomes-27_Oct_21.pdf, accessed 18 June 2022).
20. United To End TB. Every word counts: suggested language and usage for tuberculosis communication. First edition. Geneva, Stop TB Partnership. 2013 (https://stoptb.org/assets/documents/resources/publications/acsm/LanguageGuide_ForWeb20131110.pdf, accessed 18 June 2022).
21. Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/94836, accessed 18 June 2022).
22. WHO framework for collaborative action on tuberculosis and comorbidities. Geneva: World Health Organization; 2022.
23. Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, Linh NN, Falzon D, Jaramillo E et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. PLoS Med. 2018;15(7):e1002595 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29969463, accessed 18 June 2022).
24. Digital health for the End TB Strategy: an agenda for action. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/205222, accessed 18 June 2022)..
25. Handbook for the use of digital technologies to support tuberculosis medication adherence. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/259832, accessed 18 June 2022).
26. Ngwatu BK, Nsengiyumva N P, Oxlade O, Mappin-Kasirer B, Nguyen NL, Jaramillo E et al. The impact of digital health technologies on tuberculosis treatment: a systematic review. Eur Respir J. 2018;51(1):1701596. doi: 10.1183/13993003.01596–2017.
27. Nsengiyumva N P, Mappin-Kasirer B, Oxlade O, Bastos M, Trajman A, Falzon D et al. Evaluating the potential costs and impact of digital health technologies for tuberculosis treatment support. Eur Respir J. 2018;52(5):1801363. doi:10.1183/13993003.01363–2018.
28. Liu XQ, Lewis JJ, Zhang H, Lu W, Zhang S, Zheng GL et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. PloS Med. 2015;12(9):e1001876.
29. 99DOTS [website] (https://www.99dots.org/, accessed 18 June 2022).
30. Cattamanchi A, Crowder R, Kityamuwesi A, Kiwanuka N, Lamunu M, Namale C et al. Digital adherence technology for tuberculosis treatment supervision: a stepped-wedge cluster-randomized trial in Uganda. PloS Med. 2021;18(5): e1003628.
31. Thomas BE, Kumar J V, Chiranjeevi M, Shah D, Khandewale A, Thiruvengadam K et al. Evaluation of the accuracy of 99DOTS, a novel cellphone-based strategy for monitoring adherence to tuberculosis medications: comparison of digital adherence data with urine Isoniazid testing. Clin Infect Dis. 2020;71(9):e513–6.
32. Chuck C, Robinson E, Macaraig M, Alexander M, Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(5):588–93. doi:10.5588/ijtld.15.0738.
33. Wade VA , Karnon J, Eliott JA, Hiller JE. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: a mixed methods evaluation. PLoS One. 2012;7(11):e50155 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23226243, accessed 18 June 2022)

34. Story A, Aldridge RW, Smith CM, Garber E, Hall J, Ferenando G et al. Smartphone-enabled video-observed versus directly observed treatment for tuberculosis: a multicentre, analyst-blinded, randomised, controlled superiority trial. Lancet. 2019;393(10177):1216–24 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30799062, accessed 18 June 2022).

35. Ravenscroft L, Kettle S, Persian R, Ruda S, Severin L, Doltu S et al. Video-observed therapy and medication adherence for tuberculosis patients: randomised controlled trial in Moldova. Eur Respir J. 2020;56(2):2000493 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32381495, accessed 18 June 2022).

36. Dick J, Lombard C. Shared vision--a health education project designed to enhance adherence to anti-tuberculosis treatment. Int J Tuberc Lung Dis. 1997;1(2):181–6 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9441085, accessed 18 June 2022)

37. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin F V. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(5):497–505 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322163, accessed 18 June 2022).

38. Datiko DG, Lindtjorn B. Health extension workers improve tuberculosis case detection and treatment success in southern Ethiopia: a community randomized trial. PLoS One. 2009;4(5):e5443 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424460, accessed 18 June 2022).

39. Kigozi NG, Heunis JC, Engelbrecht MC, Janse van Rensburg A P, van Rensburg HCJD. Tuberculosis knowledge, attitudes and practices of patients at primary health care facilities in a South African metropolitan: research towards improved health education. BMC public health. 2017;17(1):795- (https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/29017526, accessed 18 June 2022).

40. Idris NA, Zakaria R, Muhamad R, Nik Husain NR, Ishak A, Wan Mohammad WMZ. The effectiveness of tuberculosis education programme in Kelantan, Malaysia on knowledge, attitude, practice and stigma towards tuberculosis among adolescents. Malays J Med Sci. 2020;27(6):102–14.

41. Yousif K, Ei Maki M, Babikir RK, Abuaisha H. The effect of an educational intervention on awareness of various aspects of pulmonary tuberculosis in patients with the disease. East Mediterr Health J. 2021;27(3):287–92.

42. Koech BA, Nyamgoba EN. The role of communication in the management of tuberculosis disease. IOSR Journal of Humanities and Social Science. 2017;22(5):62–6.

43. Lief H, Fox R. Training for “detached concern” in medical students. In: Lief H, editor. The psychological basis of medical practice. New York (NY): Harper & Row; 1963:12–35.

44. Zachariah R, Harries AD, Srinath S, Ram S, Viney K, Singogo E et al. Language in tuberculosis services: can we change to patient-centred terminology and stop the paradigm of blaming the patients? Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(6):714–7 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22613683, accessed 18 June 2022).

45. mhGAP Intervention Guide – Version 2.0. Geneva, World Health Organization 2019 (https://www.who.int/publications/i/item/9789241549790, accessed 18 June 2022).

46. Nursing guide for managing side effects to drug-resistant TB treatment. Geneva: International Council of Nurses and Curry International Tuberculosis Center; 2018 (https://www.icn.ch/system/files/ documents/2020-11/CITC_NursingGuide_English_v14_WEB_pages.pdf).

47. Njie GJ, Khan A. Prevalence of tuberculosis and mental disorders comorbidity: a systematic review and meta-analysis. J Immigr Minor Health. 2021 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34796457, accessed 18 June 2022

48. de Araujo GS, Pereira SM, dos Santos DN, Marinho JM, Rodrigues LC, Barreto ML. Common mental disorders associated with tuberculosis: a matched case-control study. PLoS One. 2014;9(6):e99551 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937319, accessed 18 June 2022

49. Harling G, Castro MC. A spatial analysis of social and economic determinants of tuberculosis in Brazil. Health Place. 2014;25:56–67 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269879, accessed 18 June 2022).

50. Fonseca M, Guimarães M, Vasconcelos E. Sofrimento difuso e transtornos mentais comuns: uma revisão bibliográfica. (Diffuse distress and common mental disorders: a bibliographic review). Rev. APS. 2008;11(3):285–94.

51. Janse Van Rensburg A, Dube A, Curran R, Ambaw F, Murdoch J, Bachmann M et al. Comorbidities between tuberculosis and common mental disorders: a scoping review of epidemiological patterns and person-centred care interventions from low-to-middle income and BRICS countries. Infect Dis Poverty. 2020;9(1):4 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31941551). accessed 18 June 2022

52. Pachi A, Bratis D, Moussas G, Tselebis A. Psychiatric morbidity and other factors affecting treatment adherence in pulmonary tuberculosis patients. Tuberc Res Treat. 2013;2013:489865 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23691305, accessed 18 June 2022).

53. Wai P P, Shewade HD, Kyaw NTT, Thein S, Si Thu A, Kyaw KWY et al. Community-based MDR-TB care project improves treatment initiation in patients diagnosed with MDR-TB in Myanmar. PLoS One. 2018;13(3):e0194087 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29596434, accessed 18 June 2022).

54. World Health Organization (WHO). Doing what matters in times of stress. An illustrated guide [website]. Geneva: World Health Organization (WHO); 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240003927, accessed 18 June 2022).

55. World Health Organization (WHO). Problem management plus (PM+): individual psychological help for adults impaired by distress in communities exposed to adversity [website]. Geneva: World Health Organization 2016 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MSD-MER-18.5, accessed 18 June 2022).

56. Kübler-Ross E. On death and dying. London: Routledge; 1969.

57. Block SD. Psychological issues in end-of-life care. J Palliat Med. 2006;9(3):751–72.

58. Simon NM. Treating complicated grief. JAMA. 2013;310(4):416–23 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23917292, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530627, both accessed 18 June 2022).

59. Hudson P, Remedios C, Zordan R, Thomas K, Clifton D, Crewdson M et al. Guidelines for the psychosocial and bereavement support of family caregivers of palliative care patients. J Palliat Med. 2012;15(6):696–702.

60. Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Information note. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2, accessed 18 June 2022).

61. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048, accessed 18 June 2022).

62. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997, accessed 18 June 2022).

63. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126, accessed 18 June 2022).

64. Ho J, Byrne AL, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Bulletin of the World Health Organization. 2017;95(8):584–93 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28804170, accessed 18 June 2022).

65. TB Care II. Community-based care for drug-resistant tuberculosis: a guide for implementers [website]. North Carolina: USAID; 2017 (https://www.tbdiah.org/resources/publications/community-based-care-for-drug-resistant-tuberculosis-a-guide-for-implementers/, accessed 18 June 2022).

66. Bhargava A, Bhargava M. Tuberculosis deaths are predictable and preventable: comprehensive assessment and clinical care is the key. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2020;19:100155.

67. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/275422, accessed 18 June 2022).

68. Graham SM, Sekadde M P. Case detection and diagnosis of tuberculosis in primary-care settings. Paediatr Int Child Health. 2019;39(2):84–7 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30957711, accessed 18 June 2022).

69. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832, accessed 18 June 2022).

70. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764, accessed 18 June 2022).

71. The Sustainable Development Agenda [website]. New York (NY): United Nations; 2021 (https://www.un.org/sustainabledevelopment/development-agenda/, accessed 18 June 2022).

72. Talukder K, Salim MAH, Jerin I, Sharmin F, Talukder MQK, Marais BJ et al. Intervention to increase detection of childhood tuberculosis in Bangladesh. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(1):70–5. doi: 10.5588/ijtld.11.0060.

73. Ketema L, Dememew ZG, Assefa D, Gudina T, Kassa A, Letta T et al. Evaluating the integration of tuberculosis screening and contact investigation in tuberculosis clinics in Ethiopia: a mixed method study. PloS One. 2020;15(11):e0241977.

74. Dongo J P, Graham SM, Nsonga J, Wabwire-Mangen F, Maleche-Obimbo E, Mupere E et al. Implementation of an effective decentralised programme for detection, treatment and prevention of tuberculosis in children. Trop Med Infect Dis. 2021;6(3):131.

75. Maha A, Majumdar SS, Main S, Phillip W, Witari K, Schulz J et al. The effects of decentralisation of tuberculosis services in the East New Britain Province, Papua New Guinea. Public Health Action. 2019;9:S43–9.

76. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/44789, accessed 18 June 2022).

77. Standards for improving the quality of care for children and young adolescents in health facilities. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/272346, accessed 18 June 2022).

78. Young M, Wolffieim C, Marsh DR, Hammamy D. World Health Organization/United Nations Children's Fund Joint Statement on Integrated Community Case Management: An equity-focused trategy to improve access to essential treatment services for children. Am J Trop Med Hyg. 2012;87(5):6–10.

79. Integrated Management of Childhood Illness: chart booklet. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/104772, accessed 18 June 2022).

80. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie R P, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(12):1305–13 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16466051, accessed 18 June 2022).

81. Onazi O, Gidado M, Onazi M, Daniel O, Kuye J, Obasanya O et al. Estimating the cost of TB and its social impact on TB patients and their households. Public Health Action. 2015;5(2):127–31 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26400384, accessed 18 June 2022).

82. Goyal-Honavar A, Markose A P, Chhakchhuakk L, John SM, Joy S, Kumar SD et al. Unmasking the human face of TB. The impact of tuberculosis on the families of patients. J Family Med Prim Care. 2020;9(10):5345–50.

83. Foo C, Shrestha P, Wang L, Du Q, Garcia-Basteiro AL, Abdullah AS et al. Integrating tuberculosis and noncommunicable diseases care in low- and middle-income countries (LMICs): a systematic review. PLoS Med. 2022;19(1):e1003899 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35041654, accessed 18 June 2022).

84. Legido-Quigley H, Montgomery CM, Khan P, Atun R, Fakoya A, Getahun H et al. Integrating tuberculosis and HIV services in low- and middle-income countries: a systematic review. Trop Med Int Health. 2013;18(2):199–211 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23217030, accessed 18 June 2022).

85. China: multidisciplinary teams and integrated service delivery across levels of care. Country case studies on primary health care. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/326085, accessed 18 June 2022).

86. Public–private mix for TB prevention and care: a roadmap. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/333885, accessed 18 June 2022).

87. Stallworthy G, Dias HM, Pai M. Quality of tuberculosis care in the private health sector. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2020;20:100171 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32642560, accessed 18 June 2022).

88. Uplekar M, Juvekar S, Morankar S, Rangan S, Nunn P. Tuberculosis patients and practitioners in private clinics in India. Int J Tuberc Lung Dis. 1998;2(4):324–9 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9559404, accessed 18 June 2022).

89. COVID-19 – considerations for tuberculosis (TB) care. Information note. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/341126, accessed 18 June 2022).

90. Briefing note: testing for both tuberculosis and SARS-CoV-2. Geneva: Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2021 (https://resources.theglobalfund.org/en/updates/2021-11-03-briefing-note-testing-for-both-tuberculosis-and-sars-cov-2/, accessed 18 June 2022).

91. Krakauer EL, Dheda K, Kalsdorf B, Kuksa L, Nadkarni A, Nhung NV et al. Palliative care and symptom relief for people affected by multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2019;23(8):881–90 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31533877, accessed 18 June 2022).

92. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, De Lima L, Bhadelia A, Jiang Kwete X et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. Lancet. 2018;391(10128):1391–454 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29032993, accessed 18 June 2022).

93. Beaumont A-L, Doumbia A, Chateau N, Meynard J-L, Pacanowski J, Valin N et al. Why are people still dying of drug-susceptible TB in Paris in the 21(st) century? Int J Tuberc Lung Dis. 2022;26(2):142–9 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35086626, accessed 18 June 2022).

94. Resolution WHA67.19. Strengthening of palliative care as a component of comprehensive care throughout the life course. Sixty-seventh World Health Assembly, Geneva, 19–24 May 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/162863, accessed 18 June 2022).

95. Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: a WHO guide for planners, implementers and managers. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/ handle/10665/274559, accessed 18 June 2022).

96. Resolution 69.24. Strengthening integrated, people-centred health services. World Health Assembly, Geneva Sixty-ninth World Health Assembly; Geneva, 23–28 May 2016. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_R24-en.pdf, accessed 18 June 2022).

97. Connor SR. Palliative care for tuberculosis. J Pain Symptom Manag. 2018;55(2):S178–80.

98. Connor S, Foley K, Harding R, Jaramillo E. Declaration on palliative care and MDR/XDR-TB. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(6):712–3. doi:10.5588/ijtld.12.0267.

99. Meghji J, Lesosky M, Joekes E, Banda P, Rylance J, Gordon S et al. Patient outcomes associated with post-tuberculosis lung damage in Malawi: a prospective cohort study. Thorax. 2020;75(3):269–78.

100. Manji M, Shayo G, Mamuya S, Mpembeni R, Jusabani A, Mugusi F. Lung functions among patients with pulmonary tuberculosis in Dar es Salaam – a cross-sectional study. BMC Pulm Med. 2016;16(1):58.

101. Maguire G P, Anstey NM, Ardian M, Waramori G, Tjitra E, Kenangalem E et al. Pulmonary tuberculosis, impaired lung function, disability and quality of life in a high-burden setting. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(12):1500–6.

102. Vashakidze SA, Kempker JA, Jakobia NA, Gogishvili SG, Nikolaishvili KA, Goginashvili LM et al. Pulmonary function and respiratory health after successful treatment of drug-resistant tuberculosis. Int J Infect Dis. 2019;82:66–72.

103. Connor S, editor. Global atlas of palliative care, second edition. London: Worldwide Palliative Care Alliance; 2020.

104. Planning and implementing palliative care services: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/250584, accessed 18 June 2022).

105. Krakauer EL, Kwete X, Verguet S, Arreola-Ornelas H, Bhadelia A, Mendez O et al. Palliative care and pain control. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, Jha P, Laxminarayan R, Mock CD et al., editors. Disease control priorities: improving health and reducing poverty, Washington (DC); The World Bank; 2017 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30212149, accessed 18 June 2022).

106. Jennings AL, Davies AN, Higgins J P, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. Thorax. 2002;57(11):939–44 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12403875, accessed 18 June 2022).

107. Bausewein C, Currow D, Johnson M, editors. Palliative care in respiratory disease. Sheffield: European Respiratory Society; 2016.

108. Fine RL. Ethical and practical issues with opioids in life-limiting illness. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2007;20(1):5–12 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256034, accessed 18 June 2022).

109. Mahler DA, Selecky PA , Harrod CG, Benditt JO, Carrieri-Kohlman V, Curtis JR et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. Chest. 2010;137(3):674–91 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20202949, accessed 18 June 2022).

110. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey DE Jr., Cross JT Jr., Owens DK et al. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2008;148(2):141–6 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195338, accessed 18 June 2022).

111. Palliative care for the patient with incurable cancer or advanced disease, Part 2: Pain and symptom management – dyspnea. Guidelines & Protocols Advisory Committee. New Westminster: BC Centre for Palliative Care; 2017 (http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/palliative2_dyspnea.pdf, accessed 18 June 2022).

112. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. NICE clinical guideline 140. Manchester: National Collaborating Centre for Cancer; 2012 (www.nice.org.uk/nicemedia/live/13745/59287/59287.pdf, accessed 18 June 2022).

113. Ragan EJ, Kleinman MB, Sweigart B, Gnatienko N, Parry CD, Horsburgh CR et al. The impact of alcohol use on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2020;24(1):73–82 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32005309, accessed 18 June 2022).

114. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. Clin Infect Dis. 2009;48(1):72–82 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19046064, accessed 18 June 2022).

115. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services. Curr Opin HIV AIDS. 2012;7(4):345–53 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22678489, accessed 18 June 2022).

116. Shin S, Livchits V, Connery HS, Shields A, Yanov S, Yanova G et al. Effectiveness of alcohol treatment interventions integrated into routine tuberculosis care in Tomsk, Russia. Addiction. 2013;108(8):1387–96 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490304, accessed 18 June 2022).

117. Bruce RD, Lambdin B, Chang O, Masao F, Mbwambo J, Mteza I et al. Lessons from Tanzania on the integration of HIV and tuberculosis treatments into methadone assisted treatment. Int J Drug Policy. 2014;25(1):22–5 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210295, accessed 18 June 2022).

118. Nadkarni A, Weiss HA, Weobong B, McDaid D, Singla DR, Park AL et al. Sustained effectiveness and cost-effectiveness of Counselling for Alcohol Problems, a brief psychological treatment for harmful drinking in men, delivered by lay counsellors in primary care: 12-month follow-up of a randomised controlled trial. PLoS Med. 2017;14(9):e1002386 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898239, accessed 18 June 2022).

119. Nadkarni A, Weobong B, Weiss HA, McCambridge J, Bhat B, Katti B et al. Counselling for Alcohol Problems (CAP), a lay counsellor-delivered brief psychological treatment for harmful drinking in men, in primary care in India: a randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10065):186–95 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27988144, accessed 18 June 2022).

120. Sharkey L, Loring B, Cowan M, Riley L, Krakauer EL. National palliative care capacities around the world: results from the World Health Organization Noncommunicable Disease Country Capacity Survey. Palliat Med. 2018;32(1):106–13 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677988, accessed 18 June 2022).

121. Assessing the development of palliative care worldwide: a set of actionable indicators. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/345532, accessed 18 June 2022).

122. Davis M P, Temel JS, Balboni T, Glare P. A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. Ann Palliat Med. 2015;4(3):99–121 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231807, accessed 18 June 2022).

123. Desrosiers T, Cupido C, Pitout E, van Niekerk L, Badri M, Gwyther L et al. A hospital-based palliative care service for patients with advanced organ failure in sub-Saharan Africa reduces admissions and increases home death rates. J Pain Symptom Manage. 2014;47(4):786–92 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/23969328, accessed 18 June 2022).

124. Hongoro C, Dinat N. A cost analysis of a hospital-based palliative care outreach program: implications for expanding public sector palliative care in South Africa. J Pain Symptom Manage. 2011;41(6):1015–24 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21330096, accessed 18 June 2022).

125. Mosoiu D, Dumitrescu M, Connor SR. Developing a costing framework for palliative care services. J Pain Symptom Manage. 2014;48(4):719–29 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24709365, accessed 18 June 2022.

126. Ramsey SD, Bansal A, Fedorenko CR, Blough DK, Overstreet KA, Shankaran V et al. Financial insolvency as a risk factor for early mortality among patients with cancer. J Clin Oncol. 2016;34(9):980–6 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811521, accessed 18 June 2022).

127. Postier A, Chrastek J, Nugent S, Osenga K, Friedrichsdorf SJ. Exposure to home-based pediatric palliative and hospice care and its impact on hospital and emergency care charges at a single institution. J Palliat Med. 2014;17(2):183–8 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380448, accessed 18 June 2022).

Додаток 1. Протитуберкульозні препарати інформаційні листки

Джерела інформації

Ці інформаційні листи щодо лікарських засобів для лікування туберкульозу (ТБ) є оновленням матеріалів, вперше опублікованих у документі Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) "Супровідний посібник до настанов ВООЗ щодо програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу"*(1)*, який був адаптований із публікації "Туберкульоз з лікарською резистентністю: посібник з виживання для клініцистів"*(2).* Інформацію було оновлено та розширено на основі аналізу численних джерел, зокрема даних щодо нових лікарських засобів, нещодавніх клінічних досліджень, фармакокінетики, фармакодинаміки та досліджень безпеки. Форми випуску та дозування оновлено відповідно до Додатка 4 до Операційного посібника ВООЗ з туберкульозу, *Модуль 4:* Лікування – лікування та догляд при туберкульозі, оновлення 2024 року. Ці препарати доступні у формах, що пройшли перевірку якості, та були схвалені авторитетними регуляторними органами, включені до попереднього переліку ВООЗ або затверджені Експертною оглядовою комісією Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією. ВООЗ рекомендує використовувати лише ті лікарські форми, які відповідають міжнародним стандартам забезпечення якості.

Інформацію про лікарські взаємодії здебільшого отримано з онлайн-ресурсів Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA) та Європейського агентства з лікарських засобів (EMA).

Бедаквілін (B або Bdq)

Бедаквілін (B або Bdq) Клас препарату: діарилхінолін	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** Внутрішньоклітинний метаболізм M. tuberculosis. Інгібує синтез АТФ, залишаючи бактерії без джерел енергії, необхідної для розмноження та латентного існування. **Активність:** Висока бактерицидна активність, але для прояву ефекту може знадобитися 7–14 днів. **Стерилізуюча активність:** Значна; може сприяти скороченню тривалості лікування. **Період напіввиведення та виведення:** Період напіввиведення становить 5,5 місяця з повільним вивільненням бедаквіліну з периферичних тканин, що може мати значення щодо токсичності та ризику розвитку монотерапії при вибутті пацієнта з лікування. Препарат метаболізується в печінці ферментом CYP3A4 (цитохром P450) з утворенням основного метаболіту M2, який має значно нижчу антимікобактеріальну активність, ніж сам бедаквілін. Основне виведення — через фекалії. Ниркове виведення незміненого препарату — незначне.
Перехресна резистентність	Зареєстровано перехресну резистентність між бедаквіліном та клофазиміном, зокрема через механізм ефлюксних насосів та інші шляхи.
Дозування	• **Дорослі:** 400 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім — 200 мг 1 раз на добу 3 рази на тиждень протягом 22 тижнів. Максимальна добова доза — 400 мг. Для пацієнтів, які отримують схему BPaLM/BPaL (віком понад 14 років), бедаквілін також може застосовуватись у дозі 200 мг 1 раз на добу протягом 8 тижнів, далі — 100 мг 1 раз на добу до завершення лікування. • **Діти:** Обмежень за віком немає (див. Додаток 4 до Посібника щодо вагових діапазонів). • **Ниркова недостатність або діаліз:** Корекція дози не потрібна при легкій або помірній нирковій недостатності. Слід застосовувати з обережністю у пацієнтів, які потребують діалізу (див. **Додаток 4** до Посібника щодо дозування на основі ваги у дорослих і дітей).
Спосіб застосування	Перорально. У дітей таблетки по 100 мг можна ковтати цілими або подрібнювати й суспендувати у воді — без втрати біодоступності. Перед введенням необхідне ретельне перемішування або струшування. Таблетки по 20 мг можна ковтати цілими або подрібнювати та розчиняти в <1–3 мл води на таблетку (максимум 5 таблеток у 5 мл води), або подрібнювати та змішувати з їжею.
Форма випуску та приготування	Таблетки 20 мг — роздільні, диспергувані. Таблетки 100 мг — без покриття.
Зберігання	Таблетки можна зберігати при кімнатній температурі (15–30 °C). Таблетки, вилучені з оригінального пакування, слід зберігати у щільно закритій, світлонепроникній тарі, з позначенням дати придатності, що не перевищує 3 місяців.
Пероральна абсорбція	Прийом з їжею (особливо з високим вмістом жиру) подвоює біодоступність.

Бедаквілін (B або Bdq) Клас препарату: діарилхінолін	
Проникнення у спинномозкову рідину (CMP)	Дослідження[b], що охоплюють обмежену кількість учасників, свідчать про добре проникнення бедаквіліну та його основного метаболіту M2 у спинномозкову рідину у пацієнтів із легеневим ТБ за умови, що гематоенцефалічний бар'єр залишається інтактним.
Особливі випадки	**Вагітність і грудне вигодовування:** У дослідженнях на тваринах не виявлено шкідливого впливу на плід. Препарат значною мірою накопичується у грудному молоці, і немовлята, які знаходяться на грудному вигодовуванні, отримують дози бедаквіліну, еквівалентні до доз матері. [c] **Порушення функції нирок:** Корекція дози потрібна для пацієнтів із легкою або помірною нирковою недостатністю. Слід застосовувати з обережністю у пацієнтів, які проходять перитонеальний або гемодіаліз. Терапевтичний моніторинг концентрації препарату (TDM) може бути доцільним, якщо доступний. **Порушення функції печінки:** Бедаквілін слід застосовувати з обережністю, оскільки метаболізується у печінці. Корекція дози не потрібна при легкій або помірній печінковій недостатності. У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю препарат не вивчався, тому його слід застосовувати з максимальною обережністю — лише у разі, якщо користь перевищує ризики. Рекомендовано клінічне спостереження за побічними реакціями, пов'язаними з бедаквіліном.
Побічні реакції	**Загальна переносимість:** добра. **Іноді виникають:** Нудота, артралгія (біль у суглобах) та головний біль (≈10%). Подовження інтервалу QTc (оцінюване збільшення QTc на 10–15 мс, максимум на 15-му тижні). Загальна частота подовження QTc у когорті, яка приймала бедаквілін та інші препарати з подібною дією, склала 2,7%, медіанний час появи — 2,5 місяця. **Рідко спостерігаються:** Гіперурикемія, фосфоліпідоз (накопичення фосфоліпідів у тканинах організму), підвищення рівня трансаміназ — ранній сигнал підвищеного ризику панкреатиту.
Протипоказання	Підвищена чутливість до бедаквіліну. Одночасний прийом препаратів — сильних індукторів CYP3A (наприклад, рифаміцини, карбамазепін). **З обережністю застосовувати у ситуаціях, що можуть спричинити подовження інтервалу QT:** Такі ситуації включають: вік понад 60 років, серцеву недостатність, синдром подовженого інтервалу QT, наявність в анамнезі TdP (torsades de pointes), гіпокаліємію, нелікований гіпотиреоз, а також одночасне застосування інших препаратів, що подовжують інтервал QT. Будь-який епізод синкопе (наприклад, втрата свідомості) або відчуття серцебиття повинен стати підставою для негайної медичної оцінки стану пацієнта та проведення ЕКГ. У кількох ретроспективних когортних дослідженнях щодо поширеності подовження інтервалу QTc та кардіальних подій було зафіксовано лише незначне збільшення QTc, і аритмії або пов'язані з ними летальні випадки не спостерігалися, навіть при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду. **Препарат слід припинити або не застосовувати за наявності:** • клінічно значущої шлуночкової аритмії; • інтервалу QTcF >500 мс (підтвердженого повторною ЕКГ); • тяжкого захворювання печінки; • порушень електролітного балансу.

Бедаквілін (B або Bdq) Клас препарату: діарилхінолін	
Лікарські взаємодія	Метаболізується ферментом CYP3A4 (цитохром P450). • Сумісне застосування з рифаміцинами (наприклад, рифампіцином, рифапентином, рифабутином) значно знижує концентрацію бедаквіліну (менше ніж на 50%). • Інші сильні індуктори CYP3A4 (ефавіренц, фенітоїн, глюкокортикоїди) також потребують обережності та, можливо, корекції дози.[d] • Інгібітори CYP3A4 (протигрибкові азоли, деякі макроліди, інгібітори протеази (IP)) можуть підвищувати рівень бедаквіліну. Рекомендується заміна ІП на інтегразні інгібітори (наприклад, долутегравір або ралтегравір). Якщо необхідно використовувати ІП, посилені ритонавіром, то ЕКГ слід робити кожні 2 тижні протягом перших 8 тижнів. • Сумісне застосування з іншими препаратами, що безпосередньо або опосередковано подовжують інтервал QT, може викликати адитивне подовження, тому потребує обережності та моніторингу. До таких препаратів належать протитуберкульозні засоби (фторхінолони, клофазимін, деламанід), а також інші розповсюджені ліки (азоли, макроліди, метоклопрамід, ефавіренц, фуросемід, гідрохлортіазид, циталопрам, есциталопрам, метадон, антиаритмічні препарати та інші).
Взаємодія з їжею	Приймати разом з їжею, бажано з високим вмістом жиру (підвищує пероральну біодоступність).
Моніторинг	Ідеально — проводити ЕКГ до початку лікування, щомісяця під час лікування та після завершення курсу для схеми лікування ЛС-ТБ, або за потреби залежно від конкретної схеми. Бедаквілін слід припинити, якщо QTc >500 мс. ЕКГ та рівень калію в сироватці слід регулярно моніторити до нормалізації показника. Більш частий моніторинг рекомендований у разі наявності кардіологічних порушень, гіпотиреозу або електролітного дисбалансу. Функціональні тести печінки слід проводити на початку лікування, а далі щомісячно.
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Препарат приймати разом з їжею. Алкоголь слід уникати. **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • проблеми із серцем, зокрема вже наявні захворювання, прискорене або нерегулярне серцебиття, або втрата свідомості (синкопе); • ознаки ураження печінки (гепатотоксичність): нудота або блювання, біль у животі, жовтяниця, підвищена температура, слабкість, свербіж, незвичайна втомлюваність, втрата апетиту, світле випорожнення, темна сеча, пожовтіння шкіри або склер очей.

АТР — аденозинтрифосфат; BMI — індекс маси тіла; BPaL — бедаквілін, претоманід і лінезолід; BPaLM — бедаквілін, претоманід, лінезолід і моксифлоксацин; CSF — спинномозкова рідина; ECG — електрокардіограма; HIV — вірус імунодефіциту людини; M. tuberculosis — Mycobacterium tuberculosis (мікобактерія туберкульозу); PI — інгібітор протеази; ТВ — туберкульоз; TdP — torsades de pointes (піруетна тахікардія)

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо вагових діапазонів

[b] Upton CM, Steele CI, Maartens G, Diacon AH, Wiesner L, Dooley KE. Фармакокінетика бедаквіліну у спинномозковій рідині (CMP) у пацієнтів з легеневим туберкульозом (ТБ). J Antimicrob Chemother. 2022;77:1720-4. doi: https://doi.org/10.1093/jac/dkac067.

[c] Court R, Gausi K, Mkhize B, Wiesner L, Waitt C, McIlleron H et al. Експозиція бедаквіліну під час вагітності та грудного вигодовування у жінок із рифампіцин-резистентним туберкульозом. Brit J Clin Pharm. 2022;88:3548–58. doi: https://doi.org/10.1111/bcp.15380.

[d] Інструкція до препарату Sirturo (бедаквілін). Меріленд: Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA); 2012. (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf). (Див. **розділ 7)**

Клофазимін (C або Cfz)

Клофазимін (C або Cfz) Клас препарату: імінофеназин	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** Клітинна стінка M. tuberculosis. Клофазимін є високоліпофільною сполукою, яка порушує протонний рушійну силу, викликаючи дестабілізацію мембрани та, як наслідок, зниження синтезу АТФ. **Активність:** Дослідження вказують на бактерицидний і стерилізуючий ефект. **Період напіввиведення та екскреція:** Період напіввиведення в тканинах становить приблизно 25–70 днів. Метаболізується у печінці та виводиться дуже повільно, переважно з жовчю у фекаліях.
Перехресна резистентність	Встановлено перехресну резистентність між бедаквіліном і клофазиміном, зумовлену, зокрема, механізмами, що опосередковані ефлюксними насосами.
Дозування	• **Дорослі:** 100 мг на добу (максимальна добова доза — 100 мг). • **Діти:** Див. **Додаток 4** до посібника щодо вагових діапазонів. • **Ниркова недостатність або діаліз:** Корекція дози не потрібна. Див. **Додаток 4** до посібника щодо дозування за вагою для дорослих і дітей.
Спосіб застосування	Перорально. Капсули слід ковтати цілими. Таблетки можна ковтати цілими або розчиняти. Таблетки клофазиміну розчиняються повільно (~5 хвилин) у воді (5 мл для таблеток 50 мг і 10 мл — для 100 мг). Суспензію необхідно перемішати перед застосуванням.
Форма випуску та приготування	50 мг — таблетки або капсули 100 мг — таблетки або капсули
Зберігання	Зберігати при температурі нижче 30 °C.
Пероральна абсорбція	70% всмоктування після перорального прийому.
Проникнення у спинномозкову рідину (CMP)	Існують обмежені дані щодо проникнення в центральну нервову систему.
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** Дані обмежені; рекомендовано під час вагітності, якщо користь переважає ризик. Препарат проникає в грудне молоко. Немовлята, які зазнали впливу в утробі або під час годування грудьми, можуть мати більш інтенсивну пігментацію шкіри. **Порушення функції нирок:** Корекція дози не потрібна. **Порушення функції печінки:** Частково метаболізується у печінці; з обережністю або корекцією дози у разі тяжкої печінкової недостатності.

Клофазимін (C або Cfz) Клас препарату: імінофеназин	
Побічні реакції	**Загальна переносимість**: Погано переноситься. **Поширені:** У 75–100% пацієнтів спостерігається пофарбування шкіри, кон'юнктив і біологічних рідин в оранжевий, рожевий або буро-чорний колір (внаслідок накопичення препарату, переважно в жирових тканинах). Препарат часто відкидається підлітками або в культурах, де зовнішній вигляд або колір шкіри мають велике значення. Також викликає сухість шкіри (іхтіоз і ксероз) і свербіж. **Часті:** Подовження інтервалу QT (на 10–20 мс). **Рідко спостерігаються:** Фотосенсибілізація, біль у животі, кишкова непрохідність або кровотеча, викликані відкладенням препарату та утворенням кристалів у слизовій оболонці кишечника.
Протипоказання	Алергія на клофазимін. Cfz слід застосовувати з обережністю в умовах, які можуть призвести до подовження інтервалу QT: Такі стани включають: вік понад 60 років, серцеву недостатність, синдром подовженого інтервалу QT, анамнез TdP (torsades de pointes), гіпокаліємію, нелікований гіпотиреоз, низький індекс маси тіла (ІМТ), а також одночасне застосування інших препаратів, що подовжують інтервал QT. Будь-який епізод синкопе (наприклад, втрата свідомості) або відчуття серцебиття повинен стати підставою для негайної медичної оцінки стану пацієнта та проведення ЕКГ.
Лікарські взаємодії	Сумісне застосування з іншими препаратами, що безпосередньо або опосередковано подовжують інтервал QT, може викликати адитивне подовження, тому потребує обережності та моніторингу: • протитуберкульозні препарати: фторхінолони, бедаквілін, деламанід • додаткові та загальні препарати: азоли, макроліди, метоклопрамід, ефавіренз, фуросемід, гідрохлортіазид, циталопрам, есциталопрам, метадон, антиаритмічні препарати тощо
Взаємодія з їжею	Слід приймати під час їжі, щоб уникнути подразнення шлунка та покращити всмоктування.
Моніторинг	• Слід контролювати клінічні ознаки та симптоми. • За можливості — виконувати ЕКГ під час кожного візиту, якщо одночасно застосовуються інші препарати, що подовжують інтервал QT.
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Приймати з їжею. Може спричиняти забарвлення шкіри та секретів організму в оранжевий, рожевий або буро-чорний колір. Цей ефект зникає після припинення прийому препарату, але це може тривати кілька місяців або років. Уникати перебування на сонці та використовувати сонцезахисні засоби з високим рівнем захисту. **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • біль у животі, сильна нудота, блювання або діарея; • наявні проблеми із серцем, прискорене або нерегулярне серцебиття, або втрата свідомості (синкопе).

ATP — аденозинтрифосфат; CNS — центральна нервова система; CSF — спинномозкова рідина; ECG — електрокардіографія; M. tuberculosis — Mycobacterium tuberculosis; ТБ – туберкульоз (ТВ)

[a] Див. **Додаток 4** до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Циклосерин (Cs) або Теризидон (Trd)

Циклосерин (Cs) або Теризидон (Trd) Клас препарату: аналог D-аланіну	
Активність щодо *M. tuberculosis*, механізм дії та метаболізм	**Циклосерин (Cs) та теризидон (Trd)** вважаються еквівалентними препаратами та часто використовуються взаємозамінно. Теризидон утворений шляхом з'єднання двох молекул циклосерину. Між цими препаратами немає значущих відмінностей у безпеці. **Ціль:** клітинна стінка M. tuberculosis Ці препарати блокують утворення пептидогліканового шару, що відіграє структурну роль, особливо в грампозитивній клітинній стінці. **Активність:** бактеріоцидна або бактеріостатична (низька бактерицидна активність), залежно від концентрації. **Період напіввиведення та екскреція:** період напіввиведення — 10 годин, виводиться нирками.
Перехресна резистентність	не виявлено.
Дозування	• **Дорослі:** 10–15 мг/кг/добу (максимальна доза — 1 г) • **Діти:** Див. Додаток 4 до посібника щодо вагових діапазонів. • **Ниркова недостатність або діаліз:** 250 мг 1 раз на добу або 500 мг 3 рази на тиждень; якщо можливо, контролювати концентрацію препарату, підтримуючи <35 мкг/мл **Піридоксин (вітамін B6):** часто застосовується для зниження токсичності циклосерину, однак недостатньо даних для систематичного призначення дорослим або дітям. Див. **Додаток 4** до посібника для дозування за масою тіла у дорослих і дітей.
Спосіб застосування	Перорально. Капсули слід ковтати цілими. Однак розчинення вмісту капсул у 10 мл води з подальшим введенням об'єму, що відповідає правильній дозі в міліграмах, може полегшити застосування у молодших дітей, хоча біодоступність залишається невизначеною.
Підготовка	Міні-капсула 125 мг (доступна лише для циклосерину). Капсула 250 мг.
Зберігання	Зберігати при кімнатній температурі (15–25 °C) у герметичному контейнері. Захищати від вологи.
Пероральна абсорбція	Помірно знижується їжею (краще приймати натщесерце); незначно впливає антациди або апельсиновий сік.
Проникнення у спинномозкову рідину (СМР)	Концентрації в СМР наближаються до сироваткових.
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** Недостатньо вивчено; відомий внутрішньоутробний вплив і наявність у грудному молоці, проте тератогенність не задокументована. **Порушення функції нирок:** Циклосерин виводиться нирками і потребує коригування дози при нирковій недостатності (див. розділ «Дозування» вище). Застосовувати з обережністю. **Порушення функції печінки:** Препарати вважаються «печінково-безпечними», проте повідомлялося про гепатотоксичність і жовтяницю.

Циклосерин (Cs) або Теризидон (Trd) Клас препарату: аналог D-аланіну	
Побічні реакції	**Загальна переносимість:** Змінна; багато пацієнтів погано переносять препарат через часту нейропсихіатричну токсичність. **Поширені:** Погіршення концентрації, млявість, невропатія (30%) і депресія (10%). **Часті:** Психоз (7,6%). **Іноді виникають:** Судоми (3%), жовтяниця, суїцидальні думки, шкірні реакції. Тяжкі побічні ефекти з боку ЦНС можуть виникати при пікових концентраціях >35 мкг/мл, але також трапляються в межах терапевтичного діапазону, особливо в пацієнтів з уже наявними психічними розладами.
Протипоказання	Істотні вже наявні неврологічні або психічні розлади, включно з епілепсією, депресією, тривожними розладами, психозом, розладами особистості або зловживанням алкоголем та іншими психоактивними речовинами.
Лікарські взаємодії	Підвищений ризик токсичності з боку ЦНС при одночасному прийомі з ізоніазидом. Сумісне застосування з деламанідом або ефавірензом може підвищити ризик нейропсихіатричних побічних реакцій, особливо в дітей (для деламаніду) (3, 4)
Взаємодія з їжею	Краще приймати натщесерце, допускається вживання з соком або антацидами. У разі вживання їжі слід уникати великих порцій їжі з високим вмістом жирів. Також необхідно уникати алкоголю, оскільки він підвищує ризик судом.
Моніторинг	Базова та щомісячна оцінка наявності депресії повинна проводитися за допомогою інструменту (наприклад, індексу депресії Бека). Якщо можливо, проводити терапевтичний моніторинг концентрацій у плазмі: пікові концентрації слід визначити протягом перших 1–2 тижнів терапії та регулярно повторювати надалі. Цільова пікова концентрація — <35 мкг/мл. При сумісному застосуванні деламаніду і циклосерину важливо здійснювати моніторинг нейропсихіатричних побічних ефектів. Такі події мають бути зареєстровані через національну систему фармаконагляду.
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	**Пацієнтів та членів їхніх сімей слід проінструктувати негайно повідомити медичного працівника у разі виникнення таких симптомів:** • судоми; • тремтіння, порушення мовлення або мислення, втрата пам’яті; • депресія або думки про заподіяння шкоди собі чи іншим; • тривожність, сплутаність свідомості або зміни особистості (наприклад, агресивна поведінка).

CNS: центральна нервова система; CSF: спинномозкова рідина; M. tuberculosis: M Mycobacterium tuberculosis.
[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Деламанід (Dlm)

Деламанід (Dlm) Клас препарату: нітро-дигідро-імідазооксазол (нітроімідазол)	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** клітинна стінка M. tuberculosis Інгібує синтез метокси-міколевої та кето-міколевої кислот, які є компонентами клітинної стінки мікобактерій. **Активність:** Бактерицидна, потужна активність in vitro. Можлива стерилізуюча активність, оскільки вважається, що похідні нітроімідазооксазолу утворюють активні азотні сполуки, зокрема закис азоту, що спричиняє отруєння клітини. **Період напіввиведення та екскреція:** Препарат є проліками, активується нітроредуктазою мікобактерій і щільно зв'язується з білками плазми. Метаболізується переважно альбуміном і меншою мірою ізоферментом CYP3A4 у печінці (цитохром P450). Період напіввиведення становить 30–38 годин. Виводиться переважно з калом, з менше ніж 5% екскрецією з сечею.
Перехресна резистентність	Існує обмежена кількість опублікованої інформації про мутації, що спричиняють резистентність, їхню частоту та клінічну значущість.
Дозування	• **Дорослі:** 200 мг на добу (максимальна добова доза — 200 мг). • **Діти:** Вікових обмежень немає. Перевага надається диспергованим таблеткам. Див. **Додаток 4** до посібника щодо вагових категорій. • **Ниркова недостатність або діаліз:** Корекція дози не потрібна при легкій або помірній нирковій недостатності; дані щодо застосування у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю відсутні. На початковому етапі деламанід не рекомендований для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю.
Спосіб застосування	Перорально. У дітей перевага надається формі диспергованих таблеток по 25 мг. Таблетки деламаніду для дорослих (50 мг), подрібнені та розчинені у воді, є біоеквівалентними цілим таблеткам, проковтнутим у звичайний спосіб. Їх можна застосовувати у дітей молодшого віку або у пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку, якщо диспергована форма недоступна.
Форма випуску та приготування	Диспергувані таблетки по 25 мг Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг
Зберігання	Слід зберігати при кімнатній температурі (15–25 °C) в оригінальній упаковці для захисту від вологи.
Пероральна абсорбція	Всмоктування збільшується при прийомі з їжею (приблизно в 2,7 раза порівняно з натще); при прийомі з їжею всмоктується 25–47% дози деламаніду.
Проникнення у спинномозкову рідину (СМР)	Одне з досліджень свідчить, що, незважаючи на відносно низький рівень препарату в СМР, деламанід досягає адекватних концентрацій у тканинах мозку, і пероральна форма може бути придатною для лікування туберкульозного менінгіту.

Деламанід (Dlm) Клас препарату: нітро-дигідро-імідазооксазол (нітроімідазол)	
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** Дані щодо застосування деламаніду під час вагітності обмежені. Дані про тварин не показують ознак тератогенної дії. Виробник дозволив його використання у вагітних у рамках протоколу розширеного доступу (compassionate-use). Попри невелику кількість випадків, всі новонароджені мали добрі результати при народженні, що свідчить про те, що вагітним, які потребують лікування, не слід відмовляти в доступі до деламаніду. У тварин деламанід і його метаболіти виявлялися в грудному молоці. **Порушення функції нирок:** Корекція дози не потрібна при легкій або помірній нирковій недостатності, але препарат не рекомендований для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю. **Порушення функції печінки:** Корекція дози не потрібна при легкому порушенні функції печінки. Не рекомендований при середньому або тяжкому ступені печінкової недостатності. **Застосування при захворюваннях серця:** Пацієнтам із факторами ризику, включно з подовженням інтервалу QTc, не слід призначати деламанід, якщо очікувана користь не переважає потенційні ризики. Усім пацієнтам рекомендовано проводити ЕКГ перед початком лікування та щомісяця протягом лікування. Пацієнтам з рівнем альбуміну в сироватці <3,4 г/дл (але не менше ніж 2,8 г/дл) або з іншими факторами ризику необхідно частіше проводити моніторинг ЕКГ. Слід перевіряти електроліти сироватки крові та за потреби коригувати. Застосування понад 6 місяців та в комбінації з бедаквіліном вважається безпечним.
Побічні реакції	**Загальна переносимість**: Добре переноситься, має низький профіль токсичності. **Іноді виникають:** Подовження інтервалу QTc (в середньому 5–15 мс, пік на 8-му тижні). У групах, які отримували деламанід, бедаквілін та інші препарати, що подовжують інтервал QTc, загальна частота подовження QTc становила 2,7%, з медіаною виникнення через 2,5 місяці; випадків смерті від серцевих причин не зафіксовано. Інші ефекти включають нудоту, блювання, запаморочення, безсоння, тривожність, галюцинації, нічні жахи (особливо в дітей), біль у верхній частині живота. Повідомляється про нейропсихіатричні побічні реакції, особливо в дітей *(5)*. Найчастішими є порушення сну та яскраві сновидіння; також відзначено випадки безсоння, галюцинацій тощо. Більшість таких реакцій легкі та минають самостійно без необхідності втручання або зміни терапії деламанідом. Хоча галюцинації у дітей згадуються в літературі, є сумніви щодо помилкової класифікації нічних жахів і кошмарів, типової поведінки в дитячому віці, як "галюцинацій".*(6)*

Деламанід (Dlm) Клас препарату: нітро-дигідро-імідазооксазол (нітроімідазол)	
Протипоказання	Гіперчутливість до деламаніду. З обережністю застосовувати у пацієнтів із непереносимістю лактози. **Препарат слід припинити або не застосовувати за наявності:** • клінічно значущої шлуночкової аритмії; • Інтервалу QTcF >500 мс (підтверджено повторною ЕКГ) • тяжкого захворювання печінки; • порушень електролітного балансу. **З обережністю використовувати в ситуаціях, які можуть збільшити інтервал QT:** у пацієнтів віком >60 років, з серцевою недостатністю, синдромом подовженого QT, анамнезом TdP, гіпокаліємією, нелікованим гіпотиреозом, одночасним прийомом інших препаратів, що подовжують QT. Будь-які епізоди непритомності або серцебиття мають стати підставою для негайного медичного огляду й ЕКГ. У кількох ретроспективних когортних дослідженнях щодо частоти подовження інтервалу QTc та серцевих подій виявлено помірне зростання, при цьому аритмій або пов'язаних із ними летальних випадків не зафіксовано — навіть за одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду.
Лікарські взаємодії	Низький потенціал лікарських взаємодій. Не рекомендується сумісне застосування з потужними індукторами CYP3A (наприклад, рифампіцин, карбамазепін). За потреби призначення з потужними інгібіторами CYP3A (ритонавір, кетоконазол) слід розглянути частіший моніторинг ЕКГ. Взаємодій між деламанідом, долутегравіром та основними антиретровірусними препаратами не виявлено. Може пригнічувати коагуляцію, що залежить від вітаміну K, і подовжувати протромбіновий час та активований частковий тромбопластиновий час. Сумісне застосування з іншими препаратами, що подовжують інтервал QT, потребує обережності та моніторингу: • Протитуберкульозні: фторхінолони, клофазимін, бедаквілін • додаткові та загальні препарати: азоли, макроліди, метоклопрамід, ефавіренз, фуросемід, гідрохлортіазид, циталопрам, есциталопрам, метадон, антиаритмічні препарати тощо Сумісне застосування з циклосерином може підвищити ризик нейропсихіатричних побічних реакцій, особливо в дітей.
Взаємодія з їжею	Деламанід слід приймати разом із їжею. Слід уникати вживання алкоголю.
Моніторинг	Перед початком лікування, якщо можливо, слід зробити ЕКГ та визначити електроліти в сироватці; за необхідності — повторити (наприклад, при подовженні QTc або наявності кількох факторів ризику). При сумісному застосуванні деламаніду і циклосерину важливо здійснювати моніторинг нейропсихіатричних побічних ефектів.

Деламанід (Dlm) Клас препарату: нітро-дигідро-імідазооксазол (нітроімідазол)	
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	**Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • анамнез серцевих захворювань, інфаркту міокарда, вродженого синдрому подовженого інтервалу QT або порушень серцевого ритму; • захворювання печінки або нирок; або • вагітність чи планування вагітності.

ІМТ – індекс маси тіла (BMI); СМР – спинномозкова рідина (CSF); ЕКГ – електрокардіографія (ECG); ВІЛ – вірус імунодефіциту людини (HIV); M. tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis; ФД – фармакодинаміка (PD); ФК – фармакокінетика (PK); ТБ – туберкульоз (TB); TdP – torsades de pointes.

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

[b] Tucker EW, Pieterse L, Zimmerman MD, Udwadia ZF, Peloquin CA, Gler MT et al. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. Antimicrob Agents Chemoth. 2019;63:e00913–19. doi: https://doi.org/10.1128/AAC.00913-19.

Етамбутол (E)

Етамбутол (E) Клас препарату: не визначено	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** клітинна стінка M. tuberculosis Інгібує синтез арабіногалактану та ліпоарабіноманану (специфічного шару клітинної стінки, характерного для представників роду Mycobacterium), що перешкоджає поділу клітин. **Активність:** Низька бактерицидна активність (бактеріостатичний; бактерицидний лише при верхній межі дозування). При застосуванні упродовж тривалого часу захищає від подальшого розвитку резистентності до інших препаратів. **Період напіввиведення та екскреція:** Період напіввиведення — 3,3 години. Переважно виводиться нирками; 20–22% дози виводиться з калом у незміненому вигляді.
Перехресна резистентність	Не описано.
Дозування	• Дорослі: 15–25 мг/кг/добу. • Діти: Див. Додаток 4 до посібника щодо вагових категорій. • Ниркова недостатність або діаліз: 15–25 мг/кг за дозу, тричі на тиждень (не щоденно). Див. Додаток 4 до посібника для дозування за масою тіла у дорослих і дітей.
Спосіб застосування	Перорально.
Форма випуску та приготування	Диспергувані таблетки по 100 мг Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг Подрібнення та розчинення таблетки по 400 мг у 10 мл води може полегшити прийом у дітей молодшого віку або осіб, які не можуть проковтнути таблетку цілою. Це дозволяє уникнути поділу твердих форм, хоча біодоступність такої форми може бути нижчою. Перевагу слід надавати диспергованим таблеткам.
Зберігання	Зберігати за температури нижче 30 °C.
Пероральна абсорбція	Біодоступність становить 80%, не залежить від прийому їжі.
Проникнення у спинномозкову рідину (CMP)	Погано проникає крізь мозкові оболонки.
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** Вважається безпечним під час вагітності. Можна застосовувати під час грудного вигодовування, але препарат може потрапляти в грудне молоко. **Порушення функції нирок:** Слід застосовувати з обережністю, оскільки препарат виводиться нирками. Потрібна корекція дози (див. розділ “Дозування”), оскільки зростає ризик токсичності. **Застосування при ожирінні:** Існує ризик хронічного передозування. **Порушення функції печінки:** Вважається безпечним.

Етамбутол (E) Клас препарату: не визначено	
Побічні реакції	**Загальна переносимість**: Добре переноситься; побічні ефекти найчастіше пов'язані з хронічним передозуванням (наприклад, неправильне призначення, ниркова недостатність або передозування при ожирінні). Іноді виникають: Зниження гостроти зору й порушення сприйняття кольорів (ретробульбарний неврит). Цей ефект може залежати від дози й тривалості лікування. Етамбутол слід припинити у разі ознак оптичного невриту, оскільки повідомлялося про випадки незворотної сліпоти.
Протипоказання	Наявний оптичний неврит або тяжкі порушення зору; порушення зору після попереднього застосування етамбутолу.
Лікарські взаємодії	Низький потенціал лікарських взаємодій. Не має значущих взаємодій із системою CYP450. Сумісне застосування з антацидами, що містять гідроксид алюмінію, слід уникати щонайменше протягом 4 годин після прийому етамбутолу.
Взаємодія з їжею	Не має взаємодії; їжа може зменшити подразнення шлунково-кишкового тракту.
Моніторинг	Пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про будь-які зміни зору. Початковий та щомісячний моніторинг гостроти зору та здатності до розпізнавання кольорів є обов'язковим. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам на високих дозах або з порушеною функцією нирок. Кожне око слід перевіряти окремо, а також обидва ока разом.
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Препарат можна приймати як з їжею, так і натще. **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** будь-які проблеми із зором, зміни, затуманення, порушення сприйняття кольорів, труднощі з баченням або біль в очах.

CMP – спинномозкова рідина (CSF); M. tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis*Mycobacterium tuberculosis*.

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Етіонамід (Eto) або протіонамід (Pto)

Етіонамід (Eto) або протіонамід (Pto) Клас препарату: група карботіонамідів, похідні ізонікотинової кислоти	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	Етіонамід і протіонамід (пропіловий аналог етіонаміду) є тіоамідами; мають подібну ефективність і вважаються взаємозамінними. Проте етіонамід є доступнішим. Як і піразинамід, ці препарати є похідними нікотинової кислоти, спорідненими з ізоніазидом. **Ціль:** клітинна стінка M. tuberculosis Етіонамід і протіонамід є проліками. Після ферментативної активації мікобактеріальною еназемою EthA активний метаболіт інгібує фермент inhA, відповідальний за синтез міколевої кислоти (яка є ключовим компонентом клітинної стінки мікобактерій), за подібним механізмом до ізоніазиду. **Активність:** Слабка бактерицидна дія (залежить від концентрації препарату в тканинах; зазвичай має бактеріостатичну дію). **Період напіввиведення та екскреція:** період напіввиведення — 2– 3 години, Виводиться шляхом печінкового метаболізму.
Перехресна резистентність	Між етіонамідом і протіонамідом існує повна перехресна резистентність. У разі мутації гена inhA виникає перехресна резистентність з ізоніазидом (високий рівень резистентності до етіонаміду і протіонаміду, але низький — до ізоніазиду).
Дозування	• **Дорослі:** 15–20 мг/кг/добу; максимальна добова доза — 1 г. Рекомендовано одноразове добове дозування, однак лікар може призначати 2 розподілені дози при проблемах з переносимістю або до покращення переносимості. Багатьом пацієнтам потрібно поступово збільшувати дозу через шлунково-кишкові розлади. • **Діти:** Див. Додаток 4 до посібника щодо вагових категорій. • **Ниркова недостатність або діаліз:** Корекція дози не потрібна. • **Піридоксин (вітамін B6):** Немає достатньо даних, щоб підтримати систематичне застосування вітаміну B6 у дорослих чи дітей, які отримують етіонамід або протіонамід. Див. Додаток 4 до посібника для дозування за масою тіла у дорослих і дітей.
Спосіб застосування	Перорально. Подрібнення та розчинення таблеток по 250 мг у 10 мл води може полегшити прийом у дітей молодшого віку або осіб, які не можуть проковтнути таблетку. Це дозволяє уникнути поділу твердих форм, хоча біодоступність подрібнених таблеток є невизначеною. Перевагу слід надавати диспергованим таблеткам.
Форма випуску та приготування	Диспергувані таблетки по 125 мг (тільки етіонамід) Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг (етіонамід і протіонамід)
Зберігання	Зберігати за температури нижче 30 °C у сухому місці.
Пероральна абсорбція	Має майже повну біодоступність при пероральному прийомі, але можливе непередбачуване всмоктування, ймовірно, через супутні шлунково-кишкові розлади.
Проникнення у спинномозкову рідину (CMP)	Концентрації наближаються до сироваткових; одне педіатричне дослідження, що вивчало концентрації препарату в CMP, свідчить, що при менінгіті слід застосовувати дози з верхнього діапазону.

Етіонамід (Eto) або протіонамід (Pto) Клас препарату: група карботіонамідів, похідні ізонікотинової кислоти	
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** Ці препарати зазвичай уникають під час вагітності через посилення нудоти та блювання, ризик зниження рівня ТТГ (тиреотропного гормону), що має ключове значення для жінки та плода, а також через обмежену кількість повідомлень про тератогенність. Рівні ТТГ слід контролювати та за потреби призначати замісну терапію для запобігання вродженому гіпотиреозу. Даних про застосування під час грудного вигодовування небагато: вважається, що з грудним молоком дитина отримує до 20% терапевтичної дози препарату; таким немовлятам слід додатково призначати вітамін B6. **Діти:** Рівні ТТГ слід контролювати та за потреби коригувати, щоб уникнути затримки росту та постійних порушень інтелектуального розвитку. **Порушення функції нирок:** Додаткові запобіжні заходи не потрібні. **Порушення функції печінки:** Препарати можуть спричиняти гепатотоксичність, подібну до тієї, що виникає при застосуванні ізоніазиду; їх слід застосовувати з обережністю при захворюваннях печінки.
Побічні реакції	**Загальна переносимість:** Погано переноситься. **Поширені:** Більшість пацієнтів (дорослих і дітей) відчувають дозозалежну шлунково-кишкову непереносимість: нудоту, блювання, металевий присмак, анорексію, дискомфорт у животі, діарею та втрату маси тіла. Симптоми пом'якшуються при прийомі їжі або при прийомі на ніч. Багатьом пацієнтам потрібно поступово збільшувати дозу через шлунково-кишкові розлади. Передпризначення протиблювотного препарату часто є корисним. Шлунково-кишкові симптоми можуть посилюватися при одночасному застосуванні пара-аміносаліцилової кислоти. **Іноді виникають:** Гіпотиреоз у дорослих зазвичай є субклінічним і оборотним, але може мати серйозні наслідки для вагітних і дітей — потрібен моніторинг ТТГ і замісна терапія левотироксином. Ризик гіпотиреозу зростає при одночасному прийомі з пара-аміносаліциловою кислотою. Може виникати гепатотоксичність, ризик підвищується при одночасному застосуванні рифампіцину. Неврологічні побічні реакції (наприклад, судоми) можуть посилюватися при сумісному прийомі з циклосерином. Рідко спостерігаються: Гінекомастія, випадіння волосся, акне, імпотенція та порушення менструального циклу.
Протипоказання	Резистентність до етіонаміду, протіонаміду або ізоніазиду.
Лікарські взаємодії	Тимчасово підвищує рівень ізоніазиду в сироватці. Не виявлено значущих взаємодій, однак можливе підвищення частоти побічних ефектів при сумісному прийомі з іншими протитуберкульозними препаратами (пара-аміносаліцилова кислота, циклосерин, ізоніазид, рифампіцин).
Взаємодія з їжею	Можна приймати з їжею або без неї. Прийом з їжею зменшує шлунково-кишкову непереносимість. Слід уникати вживання алкоголю через ризик розвитку психотичних реакцій.
Моніторинг	Слід контролювати рівень ТТГ для виявлення гіпотиреозу, який потребує замісної терапії. За підозри на мальабсорбцію необхідний терапевтичний моніторинг концентрацій препарату. Слід контролювати показники функції печінки.

Етіонамід (Eto) або протіонамід (Pto) Клас препарату: група карботіонамідів, похідні ізонікотинової кислоти	
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Приймати разом із їжею. **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • судоми, зміни в особистості (депресія, сплутаність свідомості, агресія); • тяжка нудота, блювання або зневоднення; • жовтяниця, потемніння сечі; • набряк грудних залоз.

СМР – спинномозкова рідина (CSF); M. tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis; ТБ – туберкульоз (TB); ТТГ – тиреотропний гормон (TSH)

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Іміпенем–циластатин (Imp–CIn)

Іміпенем– циластатин (Imp– CIn) **Клас препарату: бета-лактам – карбапенем**	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** клітинна стінка M. tuberculosis Іміпенем є бета-лактамним антибіотиком, що належить до підгрупи карбапенемів. Його слід застосовувати у комбінації з клавулановою кислотою для блокування секреції β-лактамази, яка присутня у бактерій, зокрема M. tuberculosis, і яка інакше інактивує більшість пеніцилінів. Карбапенеми мають кілька механізмів дії, включно з інактивацією пеніцилінзв'язувальних білків і транспептидаз, інгібуванням біосинтезу пептидогліканового шару клітинної стінки бактерій (спричиняючи лізис), або ж порушенням утворення клітинної стінки. **Активність:** Бактерицидна і, ймовірно, стерилізуюча. **Період напіввиведення та екскреція:** Іміпенем швидко деградує під дією діептидаз проксимальних канальців нирок, тому застосовується у комбінації з інгібітором діептидази — циластатином. Після внутрішньовенного введення період напіввиведення іміпенему становить 1 годину; після внутрішньом'язового введення — 1,3–5,1 години. Циластатин частково метаболізується в нирках. Іміпенем виводиться переважно із сечею (70%).
Перехресна резистентність	Можлива перехресна резистентність між іміпенемом і меропенемом, але дані щодо M. tuberculosis є обмеженими.
Дозування	Не слід застосовувати у дітей віком <15 років. **Дорослі:** 1000 мг двічі на добу. Максимальна добова доза — 2000 мг. • **Ниркова недостатність або діаліз:** Корекція дози залежно від ступеня ниркової недостатності: 750 мг кожні 12 годин при кліренсі креатиніну 20–40 мл/хв; 500 мг кожні 12 годин при кліренсі креатиніну <20 мл/хв Див. Додаток 4 до посібника щодо дозування за масою тіла у дорослих.
Спосіб застосування	Не всмоктується при пероральному прийомі. Може вводитися внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Кожну дозу слід вводити після 30–60-хвилинного введення клавуланату (дозування див. у картці амоксицилін–клавуланова кислота). **В/в:** Інфузію слід проводити повільно — введення може тривати 20–60 хвилин (або довше при нудоті). При тривалому застосуванні в рамках лікування ТБ слід розглянути встановлення периферично встановленого центрального катетера (PICC).
Форма випуску та приготування	Порошок для ін'єкцій: 500 мг/500 мг у флаконі на 10 мл.
Зберігання	Порошок слід зберігати при кімнатній температурі (15–25 °C). Відновлений розчин слід використати протягом 2 годин і не заморожувати. Невикористані залишки препарату слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.
Пероральна абсорбція	-
Проникнення у спинномозкову рідину (CMP)	Добре проникає в спинномозкову рідину. Для лікування туберкульозного менінгіту та у дітей зазвичай надається перевага меропенему через підвищений ризик судом при застосуванні іміпенему.

Іміпенем– циластатин (Imp– CIn) **Клас препарату: бета-лактам – карбапенем**	
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** Інформація щодо застосування цього препарату під час вагітності обмежена; безпечність під час грудного вигодовування невідома. **Порушення функції нирок:** Потрібна корекція дози (див. розділ “Дозування”); необхідно враховувати дозу після діалізу. **Порушення функції печінки:** Підвищення рівня печінкових проб спостерігалося у до 6% пацієнтів, однак достовірного ушкодження печінки не зафіксовано.
Побічні реакції	**Загальна переносимість**: Погано переноситься через складність у щоденному догляді: тривалі інфузії та потреба у тривалому використанні центрального венозного катетера (PICC). Часто: Діарея, нудота або блювання; грибкова інфекція (молочниця). Іноді виникають: Псевдомембранозний коліт (надмірне зростання Clostridioides difficile). Рідко спостерігаються: Судоми (особливо при ураженнях ЦНС), серцебиття.
Протипоказання	Непереносимість карбапенемів. Менінгіт (у таких випадках слід використовувати меропенем, а не іміпенем–циластатин).
Лікарські взаємодії	Низький потенціал лікарських взаємодій. Ганцикловір: Підвищує ризик судом. Вальпроат: Іміпенем знижує концентрацію вальпроату в сироватці. Слід уникати одночасного застосування.
Взаємодія з їжею	Жодного.
Моніторинг	• Слід контролювати клінічні ознаки та симптоми.
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Потрібно з’ясувати, чи пацієнт приймає ганцикловір або має алергію до пеніцилінів чи цефалоспоринів. **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • тяжка діарея (водяниста або з домішками крові); • судоми або епілепсія; • пришвидшене або нерегулярне серцебиття.

ЦНС – центральна нервова система (CNS); СМР – спинномозкова рідина (CSF); в/м – внутрішньом’язово (IM); в/в – внутрішньовенно (IV); M. tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis; ТБ – туберкульоз (TB)

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Ізоніазид у високій дозі (Hh)

Ізоніазид у високій дозі (Hh) Клас препарату: гідразид ізонікотинової кислоти	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** Клітинна стінка M. tuberculosis. Ізоніазид є проліками (неактивною формою лікарського засобу), яка після активації ферментом katG (бактеріальна каталаза) блокує дію ферменту inhA, що відповідає за біосинтез міколевих кислот — основного компоненту клітинної стінки мікобактерій. Ізоніазид є препаратом першого ряду для лікування ТБ, але може бути ефективним і як засіб другого ряду при застосуванні у високих дозах за відсутності високого рівня резистентності. **Активність:** Потужна бактерицидна дія щодо активно реплікованих внутрішньоклітинних і позаклітинних форм M. tuberculosis. Ізоніазид досі вважається найпотужнішим бактерицидним засобом серед препаратів першого та другого ряду. Період напіввиведення та екскреція: Метаболізується переважно в печінці (фермент N-ацетилтрансфераза). Період напіввиведення становить 0,5–1,6 години у швидких ацетиляторів і 2–5 годин у повільних ацетиляторів (швидкість ацетилювання генетично обумовлена). Виводиться із сечею на 50–70%.
Перехресна резистентність	Мутації в промоторній ділянці гена inhA можуть спричинити низький рівень резистентності до ізоніазиду та резистентність до тіонамідів.
Дозування	При ЛС-ТБ: Ізоніазид у високій дозі може застосовуватися як частина короткої 9-місячної схеми лікування. • Дорослі: 10–15 мг/кг/добу Стандартна добова доза — 300 мг; висока доза — 600 мг • Діти: Див. Додаток 4 до посібника щодо вагових категорій. • Ниркова недостатність або діаліз: 300 мг один раз на добу • Піридоксин (вітамін B6): Повинен обов'язково призначатися при застосуванні ізоніазиду у високих дозах. Вагітним, жінкам у післяпологовий період та немовлятам, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні, слід завжди отримувати вітамін B6 під час прийому ізоніазиду.
Спосіб застосування	Перорально.
Форма випуску та приготування	Пероральний розчин 50 мг/5 мл Диспергувані таблетки по 100 мг Таблетки з рискою і без — по 100 мг Таблетки з рискою і без — по 300 мг Подрібнення та розчинення не вкритих оболонкою таблеток (100 мг і 300 мг) у 10 мл води може полегшити прийом у дітей молодшого віку або осіб, які не можуть проковтнути таблетку; це також дозволяє уникнути поділу твердих форм. Однак біодоступність подрібнених таблеток є невизначеною. Перевагу слід надавати диспергованим таблеткам.
Зберігання	Пероральний розчин: зберігати при температурі нижче 25–30 °C Таблетки: зберігати при температурі нижче 30 °C, захищати від світла Диспергувані таблетки: захищати від вологи
Пероральна абсорбція	Добре всмоктується перорально або внутрішньом'язово. Найкраще всмоктується натще (прийом із жирною їжею знижує пікову концентрацію більш ніж на 50%).

Ізоніазид у високій дозі (Hh) Клас препарату: гідразид ізонікотинової кислоти	
Проникнення у спинномозкову рідину (СМР)	Як помірно ліпофільна низькомолекулярна сполука, ізоніазид досягає концентрації в СМР, еквівалентної плазмі при запалених мозкових оболонках, але лише 20% плазмової концентрації — при незапалених оболонках.
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** Застосування не є протипоказаним. При грудному вигодовуванні як матері, так і немовляті слід призначати піридоксин. **Порушення функції нирок:** Корекція дози не потрібна, однак слід забезпечити прийом піридоксину. **Порушення функції печінки:** Може погіршити перебіг печінкової недостатності, тому слід застосовувати з обережністю.
Побічні реакції	**Загальна переносимість:** добра. **Часто:** Периферична нейропатія: оніміння, слабкість, поколювання або печіння в руках чи ногах; нудота, блювання, розлад шлунка; а також порушення печінкових проб (трансаміназит). **Іноді виникають:** Гепатит (підвищений ризик у старшому віці, зловживанні алкоголем, під час вагітності, при вірусному гепатиті, жировій хворобі печінки, неалкогольному стеатогепатиті або туберкульозі печінки); гарячка, озноб, біль у суглобах (артралгія) та легкі симптоми з боку ЦНС (посилюються при сумісному прийомі з циклосерином). **Рідко спостерігаються:** Тяжка гіперчутливість (алергічна реакція); серйозне, іноді летальне ураження печінки (частіше при монотерапії ізоніазидом, рідше при комбінації з рифампіцином); медикаментозний червоний вовчак.
Протипоказання	Пацієнти з високим рівнем резистентності до ізоніазиду, у яких не вдалося досягти ефекту при схемах, що містили ізоніазид. Анамнез алергічної реакції на ізоніазид, етіонамід або протіонамід.
Взаємодія з їжею	Приймати натще (за 1 годину до або через 2 години після їжі); прийом з їжею знижує абсорбцію та біодоступність. У разі розладів шлунка ізоніазид можна приймати з легким перекусом. Слід уникати одночасного прийому з антацидами (знижують абсорбцію). Не вживати алкоголь (збільшує ризик гепатиту та нейропатії). Уникати вживання кофеїну, шоколаду, а також продуктів і добавок, що містять гістамін і тирамін.
Лікарські взаємодії	Низький потенціал лікарських взаємодій. Ізоніазид є слабким інгібітором CYP3A4 і може підвищувати концентрацію деяких субстратів ферментів цитохрому P450, таких як фенітоїн (зростає концентрація) і карбамазепін (ризик гепатотоксичності). Алкоголь підвищує ризик судом. Ризик токсичності з боку ЦНС зростає при сумісному прийомі із циклосерином.
Моніторинг	Необхідне клінічне спостереження та перевірка печінкових проб, бажано щомісяця. Для пацієнтів, які отримують кілька протитуберкульозних або гепатотоксичних препаратів, а також при наявності супутніх захворювань печінки (зокрема вірусного гепатиту), рекомендується базова оцінка функції печінки. Подальший моніторинг залежить від вихідного стану та клінічних симптомів гепатотоксичності.

Ізоніазид у високій дозі (Hh) Клас препарату: гідразид ізонікотинової кислоти	
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Препарат слід приймати натще для кращого всмоктування. Не слід приймати разом із жирною їжею. У разі шлунково-кишкових розладів ізоніазид можна приймати з легким перекусом. Рідка суспензія не повинна зберігатися в холодильнику. Під час лікування цим препаратом пацієнтам слід уникати вживання алкоголю, антацидів, шоколаду, кофеїну, а також продуктів і добавок, що містять гістамін і тирамін. **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • судоми або зміни поведінки; • припливи, пітливість або головний біль; • оніміння, біль, поколювання або печіння в пальцях рук чи ніг; • затуманення зору або біль в очах; • втрата апетиту, втома, слабкість, жовтяниця або потемніння сечі; • лихоманка та шкірний висип, що поширюється, з утворенням пухирів і лущенням шкіри.

ЦНС – центральна нервова система (CNS); СМР – спинномозкова рідина (CSF); ЛС-ТБ – лікарсько-резистентний туберкульоз (ЛС-ТБ); M. tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis; ТБ – туберкульоз (TB)

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Левофлоксацин (Lfx)

Левофлоксацин (Lfx) Клас препарату: фторхінолон	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** Внутрішньоклітинний метаболізм M. tuberculosis. Фторхінолон третього покоління (разом із моксифлоксацином), інгібує ферменти, що є критично важливими для реплікації бактеріальної ДНК. У M. tuberculosis мішенню є, ймовірно, лише один тип топоізомерази — ДНК-гіраза. ДНК-гіраза — це тетрамерний білок A_2B_2 (дві субодиниці A і дві субодиниці B). Інгібування будь-якої з субодиниць ДНК-гірази блокує реплікацію ДНК, пригнічує поділ клітин і призводить до загибелі як реплікативних, так і нереплікативних форм M. tuberculosis. Антимікобактеріальна активність цього фторхінолону залежить від спорідненості молекули до цільового ферменту, активності ефлюксних насосів і природно низької проникності клітинної стінки M. tuberculosis. **Активність:** Левофлоксацин вважається потужним бактерицидним засобом (має відмінну ранню бактерицидну активність) та високим стерилізуючим потенціалом. **Період напіввиведення та екскреція:** Період напіввиведення — 6–8 годин. Переважно виводиться з сечею у незміненому вигляді.
Перехресна резистентність	Зазвичай існує класовий ефект перехресної резистентності між фторхінолонами in vitro. Дані свідчать, що левофлоксацин і моксифлоксацин можуть зберігати активність навіть щодо штамів із in vitro резистентністю до фторхінолонів другого покоління. Вид резистентності або чутливості до різних фторхінолонів залежить від конкретних точкових мутацій, що наразі вивчаються
Дозування	• Дорослі: 750–1125 мг/добу (перорально або в/в); зазвичай не менше 750 мг/добу, стандартна максимальна добова доза — 1,5 г. • Діти: Див. Додаток 4 до посібника щодо вагових категорій. • Ниркова недостатність або діаліз: 750–1000 мг за дозу тричі на тиждень при кліренсі креатиніну <30 мл/хв. Див. Додаток 4 до посібника для дозування за масою тіла у дорослих і дітей.
Спосіб	Перорально.
Форма випуску та приготування	Диспергована таблетка по 100 мг Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг, 500 мг, 750 мг (в окремих країнах можуть бути з рискою) Подрібнення та розчинення таблеток (100 мг і 300 мг) у 10 мл води може полегшити прийом у дітей молодшого віку або осіб, які не можуть проковтнути таблетку; це дозволяє уникнути поділу твердих форм. Біодоступність розчинених таблеток залишається невизначеною. Перевагу слід надавати диспергованим таблеткам.
Зберігання	Зберігати за температури нижче 30 °C у сухому місці, захищеному від світла.
Пероральна абсорбція	Має відмінне пероральне всмоктування. Всмоктування може знижуватися при одночасному прийомі антацидів, що містять алюміній або магній, сукральфату, металевих катіонів (заліза, цинквмісних полівітамінів). За потреби такі засоби слід приймати щонайменше за 2 години до або через 2 години після фторхінолону.

Левофлоксацин (Lfx) Клас препарату: фторхінолон	
Проникнення у спинномозкову рідину (СМР)	Фторхінолони, як правило, досягають ефективної концентрації у мозку й оболонках. Концентрація левофлоксацину в СМР становить щонайменше 65% від концентрації в сироватці крові. Левофлоксацин також добре проникає в інші органи й рідини організму. Препарат успішно застосовувався для лікування туберкульозного менінгіту.
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** У собак пов'язували з розвитком артропатії. Проте численні випадки застосування фторхінолонів у людей під час вагітності та грудного вигодовування продемонстрували безпечність. **Порушення функції нирок:** Корекція дози рекомендована при кліренсі креатиніну <50 мл/хв. Препарат не виводиться за допомогою гемодіалізу; додаткові дози після діалізу не потрібні. **Порушення функції печінки:** Концентрація препарату не змінюється. Вважається безпечним при тяжкій печінковій недостатності. **Синдром Марфана, синдром Елерса–Данлоса, застосування стероїдів:** Підвищений ризик ушкодження сухожиль або аорти. **Цукровий діабет:** Підвищений ризик гіпоглікемії. **Синдром подовженого інтервалу QT (у пацієнта або родичів), гіпокаліємія, гіпотиреоз, недостатнє харчування, вік >60 років, одночасне застосування QT-пролонгуючих препаратів:** Підвищений ризик подовження інтервалу QTc.
Побічні реакції	**Загальна переносимість**: Зазвичай добре переноситься, низький ризик гострої токсичності. Поширені: Діарея, нудота, здуття живота, артралгія. **Іноді виникають:** Подовження інтервалу QTc (левофлоксацин вважається безпечнішим за моксифлоксацин); гіпоглікемія або зміни глікемії (усім фторхінолонам 3 покоління притаманне); розрив сухожиль (особливо ахіллового). Рідко спостерігаються: Периферична нейропатія, зміни настрою або поведінки, безсоння, розшарування аорти (особливо у пацієнтів із синдромом Марфана).
Протипоказання	Непереносимість фторхінолонів. Слід застосовувати з обережністю при станах, що підвищують ризик подовження інтервалу QT: вік >60 років, серцева недостатність, синдром довгого QT, анамнез TdP, гіпокаліємія, нелікований гіпотиреоз, низький ІМТ, ВІЛ-інфекція, одночасне застосування QT-пролонгуючих препаратів. Будь-які епізоди непритомності або серцебиття мають стати підставою для негайного медичного огляду й ЕКГ. У кількох ретроспективних когортних дослідженнях подовження QTc та кардіальні події спостерігалися помірно; аритмії чи пов'язані летальні випадки не зафіксовано — навіть за одночасного прийому бедаквіліну та деламанїду. **Препарат слід припинити або не застосовувати за наявності:** • клінічно значущої шлуночкової аритмії; • інтервалу QTcF >500 мс (підтвердженого повторною ЕКГ); • порушень електролітного балансу.

Левофлоксацин (Lfx) Клас препарату: фторхінолон	
Лікарські взаємодії	Низький потенціал лікарських взаємодій. Одночасне застосування стероїдів може підвищити ризик розриву сухожиль. Препарати з багатовалентними катіонами (антациди, препарати заліза, магнію) знижують абсорбцію. В/в форму не слід вводити через ту ж лінію, що й багатовалентні катіони (наприклад, магній). Варфарин: Ефект може посилюватися — слід контролювати ПЧ (INR) та слідкувати за кровотечами. Слід контролювати протромбіновий час та МНВ, а також стан пацієнта щодо можливих кровотеч. Цукрознижувальні препарати: Слід ретельно контролювати рівень глюкози в крові.
Взаємодія з їжею	Можна приймати з їжею або без — клінічно значущих впливів на абсорбцію немає. Між молоком або молочними продуктами та фторхінолонами третього покоління відсутні серйозні взаємодії. Антациди (особливо з алюмінієм), мінеральні добавки (залізо, магній), полівітаміни слід приймати за 2 години до або після препарату.
Моніторинг	Специфічного лабораторного моніторингу не потрібно. Бажано зробити ЕКГ до початку лікування, а також на 2, 12 і 24 тижні. Левофлоксацин слід припинити, якщо QTc >500 мс; ЕКГ та рівні калію контролювати до нормалізації. Більш частий моніторинг рекомендований у разі наявності кардіологічних порушень, гіпотиреозу або електролітного дисбалансу.
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Приймати з їжею або без. Антациди (особливо алюмінієві), препарати заліза, магнію чи полівітаміни — за 2 години до або після. Можлива фоточутливість — рекомендується застосування сонцезахисного крему. **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • болю, набряку або розриву сухожилля (ахіллового, ліктьового тощо); болю в м'язах чи суглобах; • тяжка діарея (водяниста або з домішками крові); • судом, епілепсії, змін настрою чи поведінки; • симптомів гіпоглікемії: головний біль, голод, пітливість, дратівливість, запаморочення, нудота, прискорене серцебиття, відчуття тривоги або тремору.

ІМТ – індекс маси тіла (BMI); СМР – спинномозкова рідина (CSF); ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота (DNA); ЕКГ – електрокардіографія (ECG); ВІЛ – вірус імунодефіциту людини (HIV); INR – міжнародне нормалізоване відношення; в/в – внутрішньовенно (IV); M. tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis; ТБ – туберкульоз (TB); TdP – torsades de pointes

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Лінезолід (L або Lzd)

Лінезолід (L або Lzd) Клас препарату: оксазолідинони	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** Бактеріальна рибосома. Лінезолід блокує синтез білка на рівні бактеріальної рибосоми. Він порушує трансляцію бактеріальної мРНК у білки шляхом зв'язування з компонентом 23S рРНК (частина великої субодиниці рибосоми). За відсутності здатності синтезувати білки бактерії не можуть розмножуватися й виживати. **Активність:** Має помірну ранню бактерицидну активність in vitro, ймовірну стерилізуючу дію та чудову біодоступність у тканинах. Період напіввиведення та екскреція: Максимальна концентрація в плазмі досягається приблизно через 1–2 години після прийому. Період напіввиведення — 5–7 годин. Близько 31% зв'язується з білками плазми (переважно з альбуміном). Метаболізується переважно в печінці (шляхи біотрансформації достеменно не відомі), виводиться переважно нирками, частково — з калом.
Перехресна резистентність	Перехресна резистентність між лінезолідом та іншими оксазолідинонами при M. tuberculosis не задокументована повністю.
Дозування	• Дорослі: 600 мг 1 раз на добу; максимальна добова доза — 1,2 г. • Діти: Див. Додаток 4 до посібника щодо вагових категорій. • Ниркова недостатність або діаліз: Корекція дози не потрібна. Однак можливе накопичення двох основних метаболітів, тому препарат слід застосовувати з обережністю. Див. Додаток 4 до посібника для дозування за масою тіла у дорослих і дітей
Спосіб застосування	Перорально.
Форма випуску та приготування	Порошок для приготування пероральної рідини — 100 мг/5 мл Після розведення розчин слід обережно перемішати перед застосуванням; не збовтувати. Диспергувані таблетки — 150 мг Таблетки, вкриті плівковою оболонкою — 600 мг Подрібнення та розчинення таблеток по 600 мг у 10 мл води може полегшити прийом у дітей або осіб, які не можуть проковтнути таблетку; це також дозволяє уникнути поділу твердих форм. Біодоступність подрібнених таблеток залишається невизначеною. Перевагу слід надавати диспергованим таблеткам.
Зберігання	Порошок для приготування рідини: зберігати при температурі нижче 25 °C, захищаючи від світла та вологи. Після розведення зберігати при кімнатній температурі до 21 доби. Таблетки: зберігати при температурі нижче 25 °C, у сухому місці, захищаючи від світла.
Пероральна абсорбція	Добре всмоктується після перорального прийому. Абсолютна біодоступність — близько 100%.
Проникнення у спинномозкову рідину (CMP)	Має відмінну проникність у CMP та мозкову тканину.

Лінезолід (L або Lzd) Клас препарату: оксазолідинони	
Особливі випадки	Гематологічні порушення: Застосовувати з особливою обережністю у пацієнтів з уже наявними гематологічними захворюваннями. **Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** Дослідження на тваринах виявили підвищену частоту ушкодження плода. Дані у людей обмежені, однак немає повідомлень про підвищений ризик вроджених вад чи шкідливих впливів на плід. У грудному молоці концентрація препарату нижча за звичайну дозу для немовляти. **Порушення функції нирок:** Корекція дози не потрібна, однак метаболіти можуть накопичуватись. **Порушення функції печінки:** Попри печінковий метаболізм, рідко асоціюється з підвищенням трансаміназ. **Цукровий діабет:** Підвищений ризик розвитку лактатацидозу при застосуванні метформіну. Повідомлялося про гіпоглікемію у пацієнтів, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні засоби. **Серцево-судинні або цереброваскулярні захворювання, феохромоцитома, карциноїдний синдром, нелікований гіпертиреоз:** Лінезолід може загострювати ці стани. **Депресія:** Одночасне застосування із навіть найпоширенішими СІЗЗ може спричинити серотоніновий синдром або нейролептичний злоякісний синдромоподібний стан. Див. розділи “Побічні реакції” та “Лікарські взаємодії”.
Побічні реакції	**Загальна переносимість:** Погано переноситься. **Часто / поширено:** – Нудота, блювання, діарея. – Мієлосупресія (протягом перших 2 місяців): зниження кількості тромбоцитів, лейкоцитів, анемія. – Периферична нейропатія та токсичність зорового нерва — зазвичай через кілька тижнів лікування, можливе незворотне ураження. Нейротоксичність — часта причина припинення лікування лінезолідом. **Іноді виникають:** Псевдомембранозний коліт, вагінальний кандидоз, гіпоглікемія, серотоніновий синдром, лактатацидоз, аритмія (тахікардія), транзиторні ішемічні атаки, панкреатит, судоми. **Рідко спостерігаються:** Синдром Стівенса–Джонсона, ангіоневротичний набряк, алопеція.

Лінезолід (L або Lzd) Клас препарату: оксазолідинони	
Протипоказання	• Підвищена чутливість до оксазолідинонів. • Пацієнтам, які приймають інші інгібітори МАО або приймали їх упродовж останніх 14 днів, лінезолід не слід призначати. • Слід застосовувати з великою обережністю разом з антидепресантами, протимігреневими та іншими препаратами (див. розділ “Лікарські взаємодії”; необхідно зважити ризик розвитку серотонінового синдрому проти користі). • Не слід застосовувати одночасно з ставудином або диданозином. • З обережністю — з зидовудином, метформіном у високих дозах (розглянути альтернативу для обмеження ризику лактатацидозу). • Протипоказано при неконтрольованій гіпертензії, феохромоцитомі, тиреотоксикозі або карциноїдному синдромі. • Препарат не слід призначати пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, феохромоцитомою, тиреотоксикозом або карциноїдним синдромом.
Лікарські взаємодії	Високий потенціал лікарських взаємодій. Хоча лінезолід не взаємодіє з ферментами системи CYP450, він є інгібітором МАО і при одночасному застосуванні з іншими препаратами може спричинити важкі клінічні стани або токсичність. **Підвищений ризик панцитопенії:** зидовудин, ко-тримоксазол. **Підвищений ризик лактатацидозу:** метформін, ламівудин, зидовудин, абакавір. **Підвищений ризик серотонінового синдрому:** через МАО-інгібуючу активність, ризик зростає при одночасному прийомі з: СІЗЗ, СІЗН, ТЦА; агоністами рецепторів серотоніну 5-НТ1; бупропіоном; протисудомними препаратами; опіоїдними анальгетиками; буспіроном; протиблювотними засобами; протипаркінсонічними препаратами; симпатоміметиками, вазопресорами, дофамінергічними засобами; поширеними безрецептурними препаратами від застуди та грипу (декстрометорфан, псевдоефедрин, дифенгідрамін, гвайфенезин).
Взаємодія з їжею	Пероральна біодоступність не змінюється при прийомі з їжею, тому препарат можна приймати з їжею або без неї. Їжа може зменшити подразнення шлунково-кишкового тракту. **Підвищений ризик токсичності тироміну:** Пацієнтам слід уникати вживання продуктів і добавок, що містять тиромін, зокрема: витримані сири, боби фава, в’ялені продукти, квашені овочі, кімчі, соєвий соус, теріякі, рибний соус, червоне вино, пиво з крана, лікери.
Моніторинг	Пацієнтів слід моніторити щодо: • периферичної нейропатії та зорового невриту — щомісячно тестувати гостроту зору (обидва ока) та за допомогою таблиць Ішихари, а також проводити клінічне обстеження при появі симптомів; • загального аналізу крові — щотижня на початку лікування, далі щомісячно або за клінічними показами; • рівнів pH, аніонного розриву та лактату при підозрі на лактатацидоз (гіперлактатемія >2,0 ммоль/л, підтверджений лактатацидоз >4,0 ммоль/л), при гіпотензії, млявості або погіршенні стану без зрозумілої причини.

Лінезолід (L або Lzd) Клас препарату: оксазолідинони	
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Препарат можна приймати з їжею або без, але слід уникати продуктів із вмістом тироміну (див. розділ “Взаємодія з їжею”). Слід з’ясувати, чи пацієнт приймає метформін, антидепресанти або ліки від застуди/грипу (див. розділ “Лікарські взаємодії”). **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • біль, оніміння, поколювання або слабкість у кінцівках; • надмірна втома, слабкість, знижений тиск; • чорний кал або тяжка діарея; • незвична кровотеча або синці; • погіршення зору; • головний біль, нудота або блювання, пітливість, ригідність, тремор або зміна настрою, поведінки чи свідомості.

СМР – спинномозкова рідина (CSF); M. tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis; МАО – моноамінооксидаза; мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота; рРНК – рибосомна рибонуклеїнова кислота; СІЗН – інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну; СІЗЗ – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; ТЦА – трициклічні антидепресанти

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Меропенем (Mpm)

Меропенем (Mpm) Клас препарату: бета-лактам – карбапенем	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** клітинна стінка M. tuberculosis Меропенем — це бета-лактамний антибіотик із підгрупи карбапенемів. Для ефективності застосовується в комбінації з клавулановою кислотою, яка блокує продукцію β-лактамази, присутньої у бактерій, таких як M. tuberculosis, що інакше інактивує більшість пеніцилінів. Карбапенеми через кілька механізмів дії (наприклад, інактивація пеніцилін-зв'язувальних білків і транспептидаз) пригнічують біосинтез шару пептидоглікану клітинної стінки бактерії, спричиняючи лізис або порушення утворення клітинної стінки. **Активність:** Має бактерицидну активність і, ймовірно, стерилізуючий потенціал. В одному дослідженні меропенем продемонстрував кращий профіль ефективності, ніж іміпенем. **Період напіввиведення та екскреція:** Меропенем стабільний до дії ниркових дипептидаз і не потребує супутнього призначення циластатину. Виводиться переважно з сечею (70%); період напіввиведення становить близько 1–1,5 години у дорослих і дітей.
Перехресна резистентність	Можлива перехресна резистентність між іміпенемом і меропенемом, однак дані щодо M. tuberculosis обмежені.
Дозування	• Дорослі: 1 г (в 20 мл) внутрішньовенно 3 рази на добу або 2 г 2 рази на добу. Кожну дозу слід вводити після прийому 125 мг клавуланату (перорально за 60 хвилин до кожної дози меропенему). Максимальна добова доза — 6000 мг. • Діти: Див. Додаток 4 до посібника щодо вагових категорій. • Ниркова недостатність або діаліз: Корекція дози залежно від ступеня ниркової недостатності: наприклад, 750 мг кожні 12 годин при кліренсі креатиніну 20–40 мл/хв або 500 мг кожні 12 годин при кліренсі <20 мл/хв. Див. Додаток 4 до посібника для дозування за масою тіла у дорослих і дітей.
Спосіб застосування	Тільки внутрішньовенно (внутрішньом'язове введення не рекомендоване); пероральна абсорбція відсутня. Клавуланат слід приймати перорально за 30–60 хв до кожної внутрішньовенної дози меропенему (кожні 8 годин). При тривалому лікуванні ТБ варто розглянути встановлення катетера типу PICC.
Форма випуску та приготування	Порошок для ін'єкцій або інфузій (1 г): розчинити (1 г у 20 мл) у воді для ін'єкцій, 0,9% розчині натрію хлориду або 5% розчині глюкози для інфузії перед введенням.
Зберігання	Порошок зберігати при температурі нижче 25–30 °C. Умови зберігання розведеного розчину залежать від конкретного препарату — слід дотримуватись інструкції на упаковці.
Пероральна абсорбція	Не застосовується
Проникнення у спинномозкову рідину (CMP)	Має достатню проникність у CMP і рекомендований при туберкульозному менінгіті (меропенему надають перевагу над іміпенемом).

Меропенем (Mpm) Клас препарату: бета-лактам – карбапенем	
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** Вважається безпечним, однак мало даних щодо тривалого застосування під час лікування ТБ у період вагітності. Меропенем проникає у грудне молоко, безпека застосування у жінок, що годують грудьми, невідома. **Порушення функції нирок:** Необхідна корекція дози (див. розділ “Дозування”); після діалізу дозу слід адаптувати. **Порушення функції печінки:** Печінкові захворювання не впливають на фармакодинаміку меропенему.
Побічні реакції	**Загальна переносимість:** Погано переноситься через значні незручності, пов’язані з внутрішньовенним введенням і потребою догляду за катетером типу PICC, що може тривати кілька місяців. **Часто:** Головний біль, діарея, нудота або блювання, кандидоз (молочниця). **Іноді виникають:** Анемія, псевдомембранозний коліт (надмірне розмноження Clostridioides difficile). **Рідко спостерігаються:** Судоми (особливо при інфекціях ЦНС), хоча рідше, ніж при застосуванні іміпенему; підвищення печінкових ферментів, гематологічна токсичність, гіперчутливість.
Протипоказання	Непереносимість карбапенемів.
Лікарські взаємодії	Низький потенціал лікарських взаємодій. Пробенецид пригнічує ниркове виведення меропенему. Сумісне застосування з вальпроєвою кислотою або дивальпроексом натрію знижує концентрацію вальпроєвої кислоти в сироватці, що може підвищити ризик судом.
Взаємодія з їжею	Немає.
Моніторинг	Моніторинг клінічних симптомів та ознак.
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Пацієнта слід запитати про одночасний прийом вальпроєвої кислоти та наявність алергії на пеніциліни або цефалоспорини. **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • тяжка діарея (водяниста або з домішками крові); • висип, кропив’янка або свербіж; • блідість шкіри, незвична втома; • набряк обличчя, горла або губ, хрипи чи утруднене дихання.

ЦНС – центральна нервова система (CNS); СМР – спинномозкова рідина (CSF); в/м – внутрішньом’язово (IM); в/в – внутрішньовенно (IV); M. tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis; ТБ – туберкульоз (TB)

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Моксифлоксацин (M або Mfx)

Моксифлоксацин (M або Mfx) Клас препарату: фторхінолон	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** Внутрішньоклітинний метаболізм M. tuberculosis. Фторхінолон третього покоління (разом з левофлоксацином), який інгібує ферменти, критично важливі для реплікації бактеріальної ДНК. У M. tuberculosis мішенню є, ймовірно, лише один тип топоізомерази — ДНК-гіраза. ДНК-гіраза — це тетрамерний білок A_2B_2 (дві субодиниці A і дві субодиниці B). Інгібування будь-якої з субодиниць ДНК-гірази блокує реплікацію ДНК, пригнічує поділ клітин і призводить до загибелі як реплікативних, так і нереплікативних форм M. tuberculosis. Антимікобактеріальна активність фторхінолонів третього покоління залежить від спорідненості молекули до цільового ферменту, активності ефлюксних насосів і природно низької проникності клітинної стінки M. tuberculosis. **Активність:** Моксифлоксацин вважається потужним бактерицидним і високоефективним стерилізуючим препаратом. За даними in vitro, антимікобактеріальна активність моксифлоксацину перевищує активність інших сучасних фторхінолонів. **Період напіввиведення та екскреція:** Період напіввиведення моксифлоксацину становить 11,5–15,3 годин. Переважно метаболізується шляхом глюкуронідного та сульфатного кон'югування. Приблизно 45% виводиться у незміненому вигляді з сечею та калом.
Перехресна резистентність	Зазвичай існує класовий ефект перехресної резистентності між фторхінолонами in vitro. Дані свідчать, що левофлоксацин і моксифлоксацин можуть зберігати активність навіть щодо штамів із in vitro резистентністю до фторхінолонів другого покоління. Чутливість або резистентність до конкретного фторхінолону залежить від точкових мутацій, які досі активно вивчаються.
Дозування	• Дорослі: 400 мг на добу (перорально або в/в). Підвищена доза: 600–800 мг на добу (залежно від вагової категорії). • Діти: Див. Додаток 4 до посібника щодо вагових категорій. • Ниркова недостатність або діаліз: Корекція дози не потрібна. Див. Додаток 4 до посібника щодо дозування у дітей і дорослих за масою тіла.
Спосіб застосування	Перорально.
Форма випуску та приготування	Диспергувані таблетки по 100 мг (погана смакова переносимість; тривають дослідження щодо маскування смаку); Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг. Подрібнення та розчинення таблеток по 400 мг у 10 мл води може полегшити прийом у дітей або осіб, які не можуть проковтнути таблетку; це також дозволяє уникнути поділу твердих форм. Біодоступність подрібнених таблеток залишається невизначеною. Перевагу слід надавати диспергованим таблеткам.
Зберігання	Зберігати при температурі нижче 30 °C, захищати від світла. Диспергувані таблетки зберігати у сухому місці.

Моксифлоксацин (M або Mfx) Клас препарату: фторхінолон	
Пероральна абсорбція	Має добру пероральну абсорбцію (біодоступність 90%). Слід приймати щонайменше за 4 години до або через 8 годин після прийому антацидів або інших препаратів (заліза, магнію, кальцію, цинку, вітамінів, сукральфату), оскільки вони можуть заважати абсорбції.
Проникнення у спинномозкову рідину (CMP)	Фторхінолони, як правило, досягають ефективної концентрації у мозку й оболонках. Моксифлоксацин має добру проникність — як у тваринних моделях, так і у людей із туберкульозним менінгітом — і забезпечує високі концентрації у CMP як за наявності, так і за відсутності менінгеального запалення. Успішно використовувався для лікування ТБ менінгіту.
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** У собак асоціювався з розвитком артропатії. Проте існують численні випадки безпечного застосування фторхінолонів у людей під час вагітності та лактації. **Порушення функції нирок:** Виведення залишається незмінним при нирковій недостатності. Дані щодо діалізу відсутні. **Порушення функції печінки:** Рідко асоціюється з гепатотоксичністю, однак слід застосовувати з обережністю. Корекція дози не потрібна при легкому або помірному захворюванні печінки. **Синдром Марфана, синдром Елерса–Данлоса або прийом стероїдів:** Підвищений ризик ураження сухожиль або аорти. **Цукровий діабет:** Підвищений ризик гіпоглікемії. Синдром подовженого інтервалу QT, гіпокаліємія, гіпотиреоз, вік >60 років, прийом QT-пролонгуючих препаратів: Підвищений ризик подовження інтервалу QTc.
Побічні реакції	**Загальна переносимість**: Зазвичай добре переноситься, з низьким ризиком гострої токсичності. Поширені: Діарея, нудота, здуття живота, артралгія. **Іноді виникають:** Подовження інтервалу QTc (вважається найсильнішим серед фторхінолонів, збільшуючи QTc на 10–20 мс); головний біль, запаморочення. Усі фторхінолони 3 покоління можуть викликати дизглікемію. Розрив сухожилля (особливо ахіллового). Рідко спостерігаються: Периферична нейропатія; зміни настрою чи поведінки; безсоння; когнітивні розлади; розрив аорти або її розшарування (особливо у пацієнтів із синдромом Марфана).

Моксифлоксацин (M або Mfx) Клас препарату: фторхінолон	
Протипоказання	Непереносимість фторхінолонів. **З обережністю використовувати в ситуаціях, які можуть збільшити інтервал QT:** Пацієнти віком понад 60 років, із серцевою недостатністю, синдромом подовженого інтервалу QT, в анамнезі torsade de pointes, гіпокаліємією, нелікованим гіпотиреозом, низьким індексом маси тіла, ВІЛ-інфекцією або при одночасному застосуванні інших препаратів, що подовжують інтервал QT. Будь-які епізоди непритомності або серцебиття мають стати підставою для негайного медичного огляду й ЕКГ. У кількох ретроспективних когортних дослідженнях подовження QTc та кардіальні події спостерігалися помірно аритмії чи пов'язані летальні випадки не зафіксовано —; навіть за одночасного прийому бедаквіліну та деламаніду. **Препарат слід припинити або не застосовувати за наявності:** • клінічно значущої шлуночкової аритмії; • інтервалу QTcF >500 мс (підтвердженого повторною ЕКГ); • порушень електролітного балансу.
Лікарські взаємодії	Низький потенціал взаємодій з іншими препаратами (не метаболізується системою CYP450). Одночасне застосування стероїдів може підвищити ризик розриву сухожиль. Препарати з багатовалентними катіонами (антациди, препарати заліза, магнію) знижують абсорбцію. Варфарин: Дія моксифлоксацину може посилюватися. Необхідно контролювати протромбіновий час (ПЧ) та міжнародне нормалізоване відношення (INR), а також спостерігати за ознаками кровотечі. Цукрознижувальні препарати: Слід ретельно моніторити рівень глюкози в крові. Антиаритмічні засоби класу IA (хінідин, аймалін, дизопірамід) та класу III (аміодарон, дронедарон, соталол): Сумісне застосування не рекомендоване через можливе посилення проаритмічного ефекту.
Взаємодія з їжею	Можна приймати з їжею або без — їжа майже не впливає на абсорбцію. Третє покоління фторхінолонів не має значущої взаємодії з молочними продуктами. Антациди (особливо з алюмінієм), мінеральні добавки (залізо, магній), полівітаміни слід приймати за 2 години до або після препарату.
Моніторинг	Симптоматичний моніторинг. Бажано зробити ЕКГ до початку лікування, а також на 2, 12 і 24 тижні. У разі QTc >500 мс моксифлоксацин слід припинити, а рівень калію та ЕКГ — регулярно перевіряти до нормалізації. Більш частий моніторинг рекомендований у разі наявності кардіологічних порушень, гіпотиреозу або електролітного дисбалансу.

Моксифлоксацин (M або Mfx) Клас препарату: фторхінолон	
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Можна приймати з їжею або без неї. Антациди (особливо ті, що містять алюміній), мінеральні добавки (наприклад, залізо або магній) або полівітаміни не слід приймати протягом 2 годин до або після прийому цього препарату. **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • болю, набряку або розриву сухожилля (ахіллового, ліктьового тощо); болю в м'язах чи суглобах; • тяжка діарея (водяниста або з домішками крові); • судом, епілепсії, змін настрою чи поведінки; • симптоми низького рівня цукру в крові (наприклад, головний біль, відчуття голоду, пітливість, дратівливість, запаморочення, нудота, прискорене серцебиття або тривожність, тремтіння).

ІМТ – індекс маси тіла (BMI); СМР – спинномозкова рідина (CSF); ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота (DNA); ЕКГ – електрокардіографія (ECG); ВІЛ – вірус імунодефіциту людини (HIV); INR – міжнародне нормалізоване відношення; в/в – внутрішньовенно (IV); M. tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis; ТБ – туберкульоз (TB); TdP – torsades de pointes

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Пара-аміносаліцилова кислота (PAS)

Пара-аміносаліцилова кислота (PAS) Клас препарату: саліцилова кислота – антифолат	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** Клітинна стінка та внутрішньоклітинний метаболізм M. tuberculosis. Ймовірно, інгібує синтез фолієвої кислоти, що уповільнює ріст і розмноження клітин. Може також пригнічувати синтез мікобактину (компонент клітинної стінки), що зменшує захоплення заліза M. tuberculosis і порушує побудову клітинної стінки. **Активність:** Дуже низька бактерицидна активність (бактеріостатична дія). Використовується як допоміжний препарат для запобігання розвитку резистентності до інших протитуберкульозних засобів. Період напіввиведення та екскреція: Період напіввиведення становить 1,5–2 години. Протягом 24 годин понад 80% препарату виводиться із сечею, з них понад 50% — у вигляді ацетильованих метаболітів.
Перехресна резистентність	Дані відсутні.
Дозування	• Дорослі: 8–12 г на добу у 2–3 прийоми. Максимальна добова доза — 12 г. Зазвичай препарат призначають 2 рази на добу, але за доброї переносимості вся добова доза може бути введена одноразово. • Діти: Див. Додаток 4 до посібника щодо вагових категорій. • Ниркова недостатність або діаліз: Корекція дози не потрібна. Див. Додаток 4 до посібника щодо дозування у дітей і дорослих за масою тіла.
Спосіб застосування	Перорально. Порошок слід розчинити у воді (100 мл) перед застосуванням. Препарат слід приймати під час їди для зменшення шлунково-кишкових побічних реакцій.
Форма випуску та приготування	Використовується натрієва сіль у формі порошку для приготування перорального розчину: пакетик по 5,52 г (еквівалент 4 г пара-аміносаліцилової кислоти).
Зберігання	Сіль натрію пара-аміносаліцилової кислоти можна зберігати при кімнатній температурі.
Пероральна абсорбція	Абсорбція є неповною; іноді потрібні підвищені дози для досягнення терапевтичних концентрацій. Їжа не впливає на абсорбцію.
Проникнення у спинномозкову рідину (CMP)	Погано проникає у мозкові оболонки; проникність покращується за наявності менінгеального запалення.
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** Профіль безпеки невідомий; однак препарат використовується під час вагітності. Даних щодо застосування під час лактації обмежено (частково проникає в грудне молоко). **Порушення функції нирок:** Інактивований метаболіт виводиться нирками. Слід уникати застосування при тяжкій нирковій недостатності. **Порушення функції печінки:** Слід застосовувати з обережністю.

Пара-аміносаліцилова кислота (PAS) Клас препарату: саліцилова кислота – антифолат	
Побічні реакції	**Загальна переносимість:** Погано переноситься. **Поширені:** У більшості пацієнтів виникають шлунково-кишкові порушення (менш виражені при використанні форми Paser®, ніж у старих препаратів): нудота, блювання, діарея, біль у животі. **Часто:** Гіпотиреоз у дорослих зазвичай має субклінічний перебіг і є зворотним, однак може мати серйозні наслідки у вагітних жінок та дітей, тому потребує моніторингу рівня ТТГ та призначення левотироксину. Ризик гіпотиреозу підвищується при одночасному прийомі з етіонамідом або протіонамідом. Знижує всмоктування вітаміну B12; у разі розвитку анемії слід розглянути призначення вітаміну B12. Рідко спостерігаються: Гепатотоксичність та порушення коагуляції.
Протипоказання	Алергія на аміносаліцилову кислоту.
Лікарські взаємодії	Низький потенціал взаємодій. Антациди спричиняють передчасне розчинення кислотостійкого покриття, що призводить до раннього вивільнення препарату в шлунку. Етіонамід і протіонамід: Одночасне застосування з PAS може посилити прояви гіпотиреозу та шлунково-кишкові ефекти (наприклад, жовтяницю, гепатит або гепатотоксичність, нудоту, блювання, діарею, біль у животі чи анорексію). Рифаміцини: PAS знижує абсорбцію рифампіцинів, тому ці препарати слід приймати з інтервалом 8–12 годин. Дифенгідрамін: Зменшує шлунково-кишкову абсорбцію PAS — не слід призначати одночасно.
Взаємодія з їжею	Їжа не впливає на абсорбцію. Прийом під час їди знижує шлунково-кишкові побічні ефекти. Для кращої переносимості препарат можна змішати з йогуртом або подібною їжею.
Моніторинг	Рекомендовано контролювати рівень ТТГ, електроліти, показники крові та функцію печінки.
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Препарат краще переноситься при прийомі з їжею. Шлунково-кишковий дискомфорт і діарея зазвичай зменшуються з часом. **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • висип, сильний свербіж або кропив'янка; • сильний біль у животі, нудота або блювання; • незвична втома або втрата апетиту; • чорний колір випорожнень або кровотечі.

CMP – спинномозкова рідина (CSF); M. tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis; ТТГ – тиреотропний гормон (TSH).

[a]Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Претоманід (Pa)

Претоманід (Pa) Клас препарату: нітро-дигідро-імідазооксазол	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** Клітинна стінка M. tuberculosis та внутрішньоклітинний метаболізм. Претоманід є проліками, які активуються метаболічно ферментом Ddn або кофактором F420 з утворенням кількох активних метаболітів, відповідальних за протитуберкульозну дію: • Дес-нітро-похідне зумовлює утворення оксиду азоту, що призводить до токсичного ураження клітини навіть в анаеробних умовах, завдяки чому знищується як активна, так і латентна форма бактерій. • Інші метаболіти пригнічують біосинтез міколінових кислот, що блокує побудову клітинної стінки бактерій. Цей механізм ще повністю не з'ясований, але дані свідчать про участь генів fasI, fasII, efpA, iniBAC і cyd. **Активність:** Має бактерицидну дію та виражену активність in vitro проти активно реплікативних форм бактерій. **Період напіввиведення та екскреція:** Препарат є проліками, які потребують біоактивації. Сильно зв'язується з білками плазми (86,4%). Період напіввиведення — 18 годин. Метаболізується в печінці різними шляхами, основний шлях не ідентифіковано. CYP3A4 (цитохром P450) відповідає за приблизно 20% метаболізму. Близько 53% препарату виводиться із сечею, 38% — з калом.
Перехресна резистентність	На сьогодні наявна обмежена кількість опублікованих даних щодо мутацій, що можуть призводити до перехресної резистентності, їх частоти, розподілу та клінічної значущості.
Дозування	**Дорослі:** 200 мг один раз на добу під час їди. Максимальна добова доза — 200 мг. Див. Додаток 4 до посібника для дозування за масою тіла в схемах BPaLM/BPaL. **Всесвітня організація охорони здоров'я не рекомендує використання претоманіду у пацієнтів віком <14 років.**
Спосіб застосування	Перорально (краще всмоктується при прийомі з їжею). Таблетки слід ковтати цілими; не розжовувати, не ламати і не подрібнювати. Наразі претоманід рекомендовано застосовувати лише в комбінації з бедаквіліном, лінезолідом та моксифлоксацином у схемах BPaLM або BPaL.
Форма випуску та приготування	Таблетки по 200 мг.
Зберігання	Зберігати при температурі нижче 30 °C у оригінальному пакуванні.
Пероральна абсорбція	Абсорбція покращується при прийомі з їжею з високим вмістом калорій і жирів.
Проникнення у спинномозкову рідину (CMP)	Дані відсутні.

Претоманід (Pa) Клас препарату: нітро-дигідро-імідазооксазол	
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** Досліджень застосування претоманіду у вагітних жінок не проводилось; категорію безпеки під час вагітності не визначено. У дослідженнях на тваринах (пренатального та постнатального розвитку) спостерігалися зміни у плода за токсичних доз, але не при дозах, еквівалентних людським. Претоманід проникає в грудне молоко. На даний момент не рекомендований до застосування під час вагітності або грудного вигодовування. **Порушення функції нирок:** Безпека, ефективність і фармакокінетика невідомі. **Порушення функції печінки:** Безпека, ефективність і фармакокінетика невідомі. **Застосування при захворюваннях серця:** Препарат може подовжувати інтервал QTc, тому його слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QTc. **Недоїдання:** Невідомо. Тривалість лікування понад 6 місяців: Невідомо. Підозра або підтверджена резистентність до деламаніду: Застосовувати з обережністю через потенційну перехресну резистентність.
Побічні реакції	**Загальна переносимість:** добра. У комбінації з бедаквіліном і лінезолідом найпоширенішими токсичними ефектами, пов'язаними з претоманідом, були: головний біль (32%), нудота (12%), контактний дерматит (11%), зниження рівня гемоглобіну (11%), діарея (9%) та запаморочення (8%). **Побічні реакції, що потребують уваги** У дослідженнях на тваринах токсичні ефекти, зумовлені претоманідом, включали офтальмологічні порушення та токсичний вплив на репродуктивну систему самців. Однак нещодавній огляд наявних клінічних даних не виявив змін у рівні чоловічих гормонів у чотирьох клінічних дослідженнях, що не підтверджує зв'язок між прийомом претоманіду і токсичністю для яєчок *(7, 8)*. Додаткові дані з дослідження репродуктивної безпеки, спрямованого на оцінку кількості сперматозоїдів *(9)*, свідчать про відсутність негативного впливу претоманіду на репродуктивну функцію у чоловіків. [1] Інші побічні реакції: • судоми; • подовження інтервалу QT на ЕКГ: у середньому на 5 мс, без клінічно значущих наслідків; • гепатотоксичність (підвищення рівня ГГТ); • мієлосупресія (анемія). Наразі тривають кілька досліджень, спрямованих на подальшу оцінку ефективності та безпеки претоманіду як окремо, так і в комбінації з іншими препаратами.
Протипоказання	Наразі претоманід протипоказаний пацієнтам, для яких протипоказані бедаквілін або лінезолід. Його не слід застосовувати разом із піразинамідом (Z), оскільки у клінічних дослідженнях спостерігались рідкісні летальні випадки гепатотоксичності.

[1] Howell, Pauline. Results of studies on pretomanid: side effects on male fertility and PK/PD in female children. Presented during: WHO BPaLM Accelerator Virtual Meeting on 28 May 2024.

Претоманід (Pa) Клас препарату: нітро-дигідро-імідазооксазол	
Лікарські взаємодії	Має низький потенціал лікарських взаємодій. Клінічно значущих взаємодій не зафіксовано, але дані обмежені. По можливості слід уникати одночасного застосування сильних індукторів CYP3A. У дослідженнях: рифампіцин знижував площу під фармакокінетичною кривою (AUC) претоманіду на 66%; невірапін — на 35%. З обережністю застосовувати одночасно з іншими препаратами, що подовжують інтервал QTc.
Взаємодія з їжею	Препарат слід приймати разом із їжею. Слід уникати вживання алкоголю через підвищений ризик гепатотоксичності.
Моніторинг	Слід контролювати ознаки та симптоми гепатотоксичності, а також проводити печінкові проби на початку лікування, через 2 тижні та потім щомісяця за потреби. Схема BPaL пов'язана з ризиком ураження печінки. Перед початком лікування слід зробити ЕКГ та визначити базовий рівень електролітів, з повторними дослідженнями за показаннями (наприклад, підтверджене подовження QTc або наявність кількох факторів ризику).
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Приймати разом з їжею. Таблетку слід ковтати цілком — не розжовувати, не подрібнювати та не ламати. Алкоголь слід уникати. **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • анамнез серцевих захворювань, інфаркту міокарда, вродженого синдрому подовженого інтервалу QT або порушень серцевого ритму; • захворювання печінки або нирок; • ВІЛ-інфекція; • вагітність чи планування вагітності.

AUC – площа під кривою; BPaL – бедаквілін, претоманід і лінезолід; BPaLM – бедаквілін, претоманід, лінезолід і моксифлоксацин; CMP – спинномозкова рідина (CSF); Ddn – дегазафлавінзалежна нітроредуктаза; ЕКГ – електрокардіографія; ГГТ – гамма-глутамілтрансфераза; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; M. tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis; ТБ – туберкульоз; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ).

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Піразинамід (Z)

Піразинамід (Z) Клас препарату: синтетичне похідне нікотинаміду	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** Внутрішньоклітинний метаболізм M. tuberculosis з імовірно множинними механізмами дії. Піразинамід — це проліки, які за допомогою ферменту піразинамідази активуються у піразиноєву кислоту (активна форма). Має високу активність у кислому середовищі, де більшість протитуберкульозних препаратів не діють, а мікобактерії переходять у нереплікативний (латентний, «сплячий») стан. Піразинамід є прототипом препаратів, які специфічно впливають на латентні форми M. tuberculosis. В умовах кислотності (всередині макрофагів, у вогнищах запалення або казеозі) піразиноєва кислота проникає крізь клітинну стінку M. tuberculosis і може знищити його шляхом: • накопичується всередині клітини, підкислюючи цитоплазму бактерій; • посилює споживання енергії: ефлюксні насоси клітинної стінки постійно виводять піразиноєву кислоту; • порушує мембранний потенціал і енергопродукцію мікобактерій у кислому середовищі; • потенційно інгібує синтез жирних кислот; • зв'язується з рибосомальним білком S1 (RpsA), блокуючи транс-трансляцію. **Активність:** Піразинамід має виражену стерилізуючу дію — здатен знищувати латентні/сплячі форми мікобактерій. Проте має слабку або відсутню бактерицидну активність, оскільки діє лише в кислому середовищі. Період напіввиведення та екскреція: Максимальна концентрація у плазмі — через 2 години. Період напіввиведення — 9–10 годин. Приблизно 10% зв'язується з білками плазми. Метаболізується в печінці; 70% виводиться із сечею (переважно шляхом клубочкової фільтрації протягом 24 годин).
Перехресна резистентність	Не зареєстровано.
Дозування	• Дорослі: 20–30 мг/кг/добу. Максимальна добова доза — 2000 мг. • Діти: Див. Додаток 4 до посібника щодо вагових категорій. • Ниркова недостатність або діаліз: 25 мг/кг/доза, тричі на тиждень (не щоденно). Див. Додаток 4 до посібника для дозування за масою тіла у дорослих і дітей
Спосіб застосування	Перорально.
Форма випуску та приготування	Диспергувані таблетки — 150 мг Таблетки по 400 мг. Таблетки по 500 мг. Подрібнення та розчинення не вкритих оболонкою таблеток (400 мг і 500 мг) у 10 мл води може полегшити застосування у дітей або осіб, які не можуть проковтнути таблетку. Однак біодоступність подрібнених таблеток залишається невизначеною (перевага надається диспергованим формам).
Зберігання	Не зберігати при температурі вище 25–30 °C. Диспергувані таблетки слід захищати від вологи.
Пероральна абсорбція	Добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту.

Піразинамід (Z) Клас препарату: синтетичне похідне нікотинаміду	
Проникнення у спинномозкову рідину (СМР)	Як помірно ліпофільна низькомолекулярна сполука, піразинамід досягає концентрацій у СМР, еквівалентних концентраціям у сироватці крові у пацієнтів із запаленням мозкових оболонок.
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** Тератогенність не зареєстрована. Препарат виділяється з грудним молоком, однак широко застосовується при грудному вигодовуванні. **Порушення функції нирок:** Виводиться нирками; може бути необхідне коригування дози (наприклад, перехід на тричі на тиждень або корекція після діалізу). **Порушення функції печінки:** Слід застосовувати з обережністю. Пацієнти з існуючими захворюваннями печінки (зловживання алкоголем, неалкогольний стеатогепатит, хронічний вірусний гепатит або гепатит, зумовлений ТБ) потребують ретельного моніторингу. Гепатотоксичність спостерігається приблизно у 1% пацієнтів, може бути тяжкою та погіршує результати лікування. **Подагра:** Не рекомендується пацієнтам з активною або рецидивуючою подагрою. **Цукровий діабет:** Слід застосовувати з обережністю.
Побічні реакції	**Загальна переносимість:** Змінна. **Поширені (>10%):** Безсимптомна гіперурикемія — очікуваний ефект, не потребує лікування та не вважається патологічною. Препарат слід відмінити лише при наявності нападу подагри на тлі гіперурикемії. Артралгія (біль у великих і малих суглобах). ШКТ-реакції: нудота, блювання, анорексія. **Часті (5–10%):** Артралгія (біль у великих і малих суглобах без ознак запалення) та шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, анорексія). **Іноді (>1%):** Гепатотоксичність — може виникнути у будь-який момент лікування, пов'язана з дозою. Найчастіше — транзиторне підвищення рівня АЛТ/АСТ <4× ВМН. Проте можливе виникнення тяжкого ураження печінки, включаючи летальні випадки. Препарат слід відмінити у пацієнтів (симптомних або безсимптомних), якщо рівень АЛТ перевищує 4–5× ВМН, а також у разі підвищення рівня загального білірубіну понад ВМН. Подагра характеризується раптовими, сильними нападами болю, набряку, почервоніння та чутливості в одному або декількох суглобах, найчастіше у великому пальці стопи — з гіперурикемією або без неї. Може спричинити фоточутливість і дерматит. **Рідкісні побічні реакції (<1%):** Сидеробластна анемія, реакції гіперчутливості та порушення згортання крові.
Протипоказання	Гіперчутливість до піразинаміду Тяжке ураження печінки Гостра подагра або часті рецидиви Його не слід застосовувати разом із піразинамідом (Z), оскільки у клінічних дослідженнях спостерігались рідкісні летальні випадки гепатотоксичності.
Лікарські взаємодії	Має низький потенціал лікарських взаємодій. При одночасному застосуванні з іншими гепатотоксичними препаратами можливе накопичення ефектів
Взаємодія з їжею	Їжа не впливає на абсорбцію.

Піразинамід (Z) Клас препарату: синтетичне похідне нікотинаміду	
Моніторинг	Функція печінки (АЛТ, АСТ, білірубін) повинна оцінюватися на початку лікування і, за можливості, щомісяця Пацієнти з підвищеним ризиком медикаментозного гепатиту (наприклад, зловживання алкоголем, НАСГ або хронічні вірусні гепатити) потребують ретельного спостереження
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Приймати можна з їжею або без неї Може спричинити висип після перебування на сонці — слід обмежити сонячне опромінення Його не слід застосовувати при наявності активної подагри з частими рецидивами або у разі тяжкого захворювання печінки (наприклад, зловживання алкоголем, неалкогольний стеатогепатит або хронічні вірусні гепатити печінки). **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • висип, сильний свербіж або кропив'янка; • біль або набряк у суглобах; • пожовтіння шкіри чи очей або потемніння сечі; • незвичайна втома або втрата апетиту.

АЛТ – аланінтрансаміназа; АСТ – аспартаттрансаміназа; СМР – спинномозкова рідина; M. tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis; ТБ – туберкульоз; ВМН – верхня межа норми

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Рифампіцин (R)

Рифампіцин Клас препарату: Рифаміцин	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** Інгібує синтез рибонуклеїнової кислоти. Рифампіцин — це напівсинтетичний похідний рифаміцину, складного макроциклічного антибіотика, який пригнічує синтез РНК у широкого спектра мікроорганізмів. **Активність:** Має бактерицидну дію та потужний стерилізуючий ефект щодо туберкульозної палички як внутрішньоклітинно, так і позаклітинно. **Виведення та період напіввиведення:** Рифампіцин ліпофільний. Після перорального прийому швидко абсорбується, приблизно на 80% зв'язується з білками плазми, широко розподіляється у тканинах і рідинах організму, включно зі спинномозковою рідиною. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2–4 години після прийому. Після абсорбції швидко виводиться з жовчю; відбувається ентерогепатична циркуляція. У процесі цього циклу рифампіцин піддається деацетилюванню, і протягом ~6 годин майже весь препарат у жовчі перебуває у деацетильованій формі. Цей метаболіт зберігає антибактеріальну активність. Реабсорбція в кишечнику зменшується, а виведення полегшується. До 30% дози виводиться із сечею, близько половини — у незміненому вигляді.
Перехресна резистентність	Мікроорганізми, резистентні до рифампіцину, з високою ймовірністю будуть резистентними до інших рифаміцинів.
Дозування	150 мг і 300 мг капсули Діти <30 кг: 15 мг/кг 1 раз на добу натще Діти ≥30 кг та дорослі: 10 мг/кг 1 раз на добу натще Максимальна добова доза: 600 мг
Спосіб застосування	Пероральне застосування.
Форма випуску та приготування	Капсули по 150 мг і 300 мг; вміст капсул можна змішати з рідиною або м'якою їжею. Розчини, приготовлені експромтом, не мають підтвердженої однорідності або стабільності. Оптимально — приймати одразу після приготування суміші.
Зберігання	Капсули та таблетки слід зберігати в щільно закритих контейнерах, захищених від світла, при кімнатній температурі (15–25 °C). Порошок, розчинений у фізіологічному розчині — стабільний протягом 24 годин. Порошок, розчинений у 5% глюкозі — стабільний протягом 4 годин.
Пероральна абсорбція	Абсорбція зазвичай швидка, але може бути уповільненою або зниженою при вживанні жирної їжі.
Проникнення у спинномозкову рідину (СМР)	Проникнення рифампіцину у СМР варіабельне, зазвичай досягає 10–20% від концентрації в сироватці. При запалених мозкових оболонках може проникати у значних кількостях, що має клінічне значення. Деякі автори рекомендують підвищені дози рифампіцину при ТБ менінгіті.

Рифампіцин Клас препарату: Рифаміцин	
Особливі випадки	Вагітність: Не є протипоказанням. У разі застосування рифампіцину на пізніх термінах вагітності існує ризик кровотеч у матері та новонародженого. Для зниження ризику рекомендується призначення фітоменадіону (вітамін К) матері та новонародженому. Грудне вигодовування: Не є протипоказанням. **Порушення функції нирок:** Можна застосовувати без корекції дози. **Порушення функції печінки:** З обережністю — може асоціюватися з гепатотоксичністю.
Побічні реакції	Рифампіцин добре переноситься більшістю пацієнтів при рекомендованих дозах, хоча шлунково-кишкові розлади можуть бути значними. У таких випадках препарат можна приймати з невеликою кількістю їжі. Рифампіцин може спричиняти безпечне помаранчево-червоне забарвлення біологічних рідин (сеча, сльози, слина, мокротиння, піт тощо). • Інші побічні ефекти: головний біль, сонливість, гепатотоксичність; симптоми, подібні до грипу; тромбоцитопенія; системні реакції гіперчутливості; тяжкі шкірні побічні реакції (наприклад, синдром Стівенса–Джонсона); поодиноке загострення порфірії. • Печінкова адаптація: у більшості пацієнтів спостерігається помірне підвищення рівнів АСТ і АЛТ (менше ніж у 3 рази вище ВМН); за відсутності симптомів лікування не припиняють.
Протипоказання	Жовтяниця, гіперчутливість до рифаміцинів. Анамнез тяжких гематологічних реакцій (тромбоцитопенія, пурпура) під час попереднього лікування. Супутній прийом ритонавір-посиленого саквінавіру (ризик тяжкої гепатоцелюлярної токсичності). З обережністю – пацієнтам із захворюваннями печінки.
Лікарські взаємодії	• Рифампіцин знижує ефективність багатьох препаратів: протимікробних, деяких антиретровірусних, гормональних, цукрознижувальних, кортикостероїдів, фенітоїну, прямих противірусних препаратів при гепатиті С, варфарину тощо. • У пацієнтів, які приймають лопінавір/ритонавір або атазанавір/ритонавір, слід використовувати рифабутин замість рифампіцину. • Рифампіцин знижує ефективність оральних контрацептивів — використовувати ін'єкційний медроксипрогестерон або ВМС. • При супутньому прийомі з флуконазолом — приймати з інтервалом у 12 годин (рифампіцин вранці, флуконазол ввечері). • Інші препарати — за потреби коригувати дозу. • Антиретровірусні препарати (ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, протеазні інгібітори) — можливе зниження ефективності або підвищення токсичності. Це може призвести до зниження ефективності антиретровірусних препаратів, неефективного лікування ТБ або підвищення ризику токсичності. • Супутнє застосування антацидів може знизити абсорбцію рифампіцину. Добову дозу рифампіцину слід приймати щонайменше за 1 годину до вживання антацидів.

Рифампіцин Клас препарату: Рифаміцин	
Взаємодія з їжею	Абсорбція рифампіцину знижується приблизно на 30%, якщо приймати препарат з їжею.
Моніторинг	Рекомендується базове вимірювання рівнів печінкових ферментів, білірубіну, креатиніну сироватки крові, загального аналізу крові та кількості тромбоцитів (або оцінки). У педіатричних пацієнтів початкові аналізи не є обов'язковими, якщо не відомо або не підозрюється супутнє ускладнення. Моніторинг функції печінки під час лікування — якщо є симптоми гепатотоксичності або супутнє призначення інших гепатотоксичних препаратів. Слід також контролювати концентрації лікарських засобів, що взаємодіють із рифампіцином.
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Найкраще приймати натще. Якщо препарат подразнює шлунок — дозволено приймати з невеликою кількістю їжі. Урина, сльози, слина, мокротиння, піт можуть забарвлюватися в помаранчевий колір — це нормальна реакція. М'які контактні лінзи можуть змінити колір під час прийому цього препарату. Повідомте лікаря про всі ліки, які ви приймаєте — багато препаратів можуть взаємодіяти з рифампіцином. Не використовувати оральні гормональні контрацептиви, оскільки рифампіцин знижує їхню ефективність. Негайно повідомте медичного працівника, якщо з'являться такі симптоми: • надмірна втома або втрата апетиту; • сильний біль у животі; • гарячка або озноб.

Рифапентин

Рифапентин (Rpt) Клас препарату: Рифаміцин	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** Рифапентин є антибактеріальним препаратом, що призначається у комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами для лікування ТБ у пацієнтів віком від 12 років, спричиненого Mycobacterium tuberculosis (M.tb). Також застосовується разом з іншими препаратами для профілактики ТБ у осіб із груп ризику. Рифапентин інгібує активність ДНК-залежної РНК-полімерази у чутливих штамах M.tb, порушуючи синтез РНК і спричиняючи загибель клітин бактерії. **Активність:** Демонструє вищу бактеріостатичну та бактерицидну активність проти внутрішньоклітинних бактерій, які ростуть у макрофагах людини. Виведення та період напіввиведення: Виводиться переважно з фекаліями, частково — із сечею. Має довгий період напіввиведення (14–25 годин).
Перехресна резистентність	Штам M. tuberculosis, резистентні до рифампіцину, ймовірно резистентні і до рифапентину. Встановлено високий рівень перехресної резистентності між рифампіцином і рифапентином.
Дозування	Застосовується у пацієнтів віком від 12 років один раз на добу протягом 4 місяців у складі схеми з ізоніазидом, моксифлоксацином і піразинамідом (HPMZ) для лікування туберкульозу з чутливістю до протитуберкульозних препаратів. Максимальна добова доза становить 1200 мг (4 таблетки). Для профілактики препарат може застосовуватися разом з ізоніазидом (H) щодня протягом 28 днів (режим 1HP) або 1 раз на тиждень в один і той самий день протягом 12 тижнів (режим 3HP).
Спосіб застосування	Пероральне застосування. Прийом рифапентину з їжею підвищує біодоступність і може зменшити ризик виникнення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, таких як нудота та/або блювання.
Форма випуску та приготування	Плівкові таблетки по 150 мг або 300 мг.
Зберігання	Зберігати при температурі нижче 25 °C. Захищати від надмірного тепла та вологості; уникати температурних коливань (нижче 15 °C або вище 30 °C).
Пероральна абсорбція	Рифапентин є високоліпофільним, і його абсорбція підвищується приблизно на 50% при прийомі разом з їжею, що містить жири. Препарат має високий рівень зв'язування з білками плазми (98%), що зумовлює тривалий період напіввиведення (14–25 годин) і дає змогу застосовувати його інтермітуюче.
Проникнення у спинномозкову	

Рифапентин (Rpt) Клас препарату: Рифаміцин	
Особливі випадки	Діти: через відсутність даних щодо безпеки рифапентину у дітей, він не рекомендований для лікування активного ТБ у дітей віком до 12 років або для профілактики ТБ у дітей віком до 2 років. Вагітність: немає достатніх контрольованих досліджень щодо застосування рифапентину під час вагітності. Потрібні додаткові дані перед тим, як рекомендувати його вагітним. Люди, які живуть з ВІЛ: 4-місячна схема лікування з рифапентином, ізоніазидом, моксифлоксацином і піразинамідом показав ефективність у пацієнтів з чутливим до препаратів ТБ і ВІЛ-позитивним статусом. Водночас доказова база обмежується пацієнтами з ВІЛ, у яких рівень CD4 перевищував 100 кл/мм³. Пацієнти літнього віку: слід бути обережним, особливо у випадку наявного порушення функції печінки. Печінкова недостатність: слід контролювати рівні АЛТ та АСТ у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки. Ниркова недостатність: відсутні фармакокінетичні дані щодо застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок.
Побічні реакції	Рифапентин може спричиняти побічні реакції, такі як реакції гіперчутливості, що спостерігалися як у клінічних дослідженнях, так і при програмному застосуванні для лікування активної форми туберкульозу та профілактичного лікування. Ці реакції можуть супроводжуватись симптомами, подібними до грипу, і зазвичай швидко минають після відміни препарату. Епізоди гіперчутливості виникають нечасто та зазвичай швидко минають після відміни препарату, без довготривалих наслідків. Проблеми з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема нудота, біль у верхній частині живота, втрата апетиту та жовтяниця (пожовтіння шкіри або склер), спостерігались під час прийому препарату. Також можливі головний біль, біль у суглобах, свербіж або висип і підвищення рівня печінкових трансаміназ. Повідомлялось про тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса–Джонсона та синдром медикаментозної реакції з еозинофілією та системними симптомами, у зв'язку з прийомом схем лікування рифапентином у пацієнтів із активним та латентним туберкульозом. Рифапентин може спричиняти червоно-помаранчеве забарвлення шкіри, сліз, поту, слини, сечі або калу; зуби, язик або слизова ротової порожнини також можуть набувати червоно-помаранчевого кольору. Знімні зубні протези та контактні лінзи можуть забарвлюватися назавжди.
Протипоказання	Не застосовувати рифапентин у пацієнтів із гіперчутливістю до будь-якого препарату з класу рифаміцинів, таких як рифампіцин або рифабутин.

Рифапентин (Rpt) Клас препарату: Рифаміцин	
Лікарські взаємодії	Рифапентин індукує ферменти CYP450, тому одночасне застосування з препаратами, що метаболізуються через CYP450 (наприклад, дигоксин, азольні протигрибкові засоби, фенітоїн, варфарин), може зменшити їхню концентрацію в плазмі та терапевтичну ефективність. Це також стосується інгібіторів протеаз, інгібіторів зворотної транскриптази та гормональних контрацептивів. Жінкам, які застосовують гормональну контрацепцію, слід рекомендувати альтернативні негормональні методи або додатково використовувати бар'єрні методи під час лікування.
Взаємодія з їжею	Всмоктування покращується приблизно на 50%, якщо препарат приймається з їжею, що містить жири.
Моніторинг	Рифапентин є аналогом рифампіцину з тривалим періодом напіввиведення, що робить його привабливим для скорочення тривалості лікування та інтермітуючого застосування. Індукує гепатотоксичність з підвищенням рівня АЛТ та АСТ при комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами, але дещо меншою мірою, ніж рифампіцин. Необхідне визначення базового рівня печінкових ферментів. Моніторинг функції печінки під час лікування — якщо є симптоми гепатотоксичності або супутнє призначення інших гепатотоксичних препаратів. Слід також контролювати концентрації лікарських засобів, що взаємодіють із рифампіцином.
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Рекомендується приймати препарат із жирною їжею. Рифапентин може спричинити червоне забарвлення сечі, поту, слини або сліз. Цей ефект є нешкідливим і зникає після припинення прийому препарату. Однак знімні зубні протези та контактні лінзи можуть забарвитися назавжди. Повідомте лікаря про всі ліки, які ви приймаєте — багато препаратів можуть взаємодіяти з рифампіцином. Уникайте використання оральних гормональних контрацептивів, оскільки рифапентин може знизити їхню ефективність. Негайно повідомте медичного працівника, якщо з'являться такі симптоми: • незвична втома або втрата апетиту; • жовтяниця (жовтизна шкіри або білків очей); • сильний біль у животі; або • гарячка або озноб.

Амікацин (Am)

Амікацин (Am) Клас препарату: аміноглікозиди	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** Внутрішньоклітинний метаболізм M. tuberculosis. Пригнічує синтез білка. Необоротно зв'язується з 30S рибосомною субодиницею бактерій, що призводить до помилкового зчитування тРНК — бактерії втрачають здатність синтезувати білки, що порушує їх ріст. **Активність:** переважно бактерицидна, має високу початкову бактерицидну активність. **Період напіввиведення та екскреція:** Період напіввиведення — зазвичай 2–3 години. Виводиться переважно в незміненому вигляді нирками шляхом клубочкової фільтрації.
Перехресна резистентність	Встановлено перехресну резистентність з капреоміцином і канаміцином.
Дозування	**Рекомендовано ВООЗ лише для дорослих віком понад 18 років.** • **Дорослі:** 15–20 мг/кг/добу одноразово, 6–7 днів на тиждень; максимальна добова доза – 1 г. • **Особи віком понад 60 років:** рекомендовано зменшити дозу. Початкова доза 10 мг/кг/добу (макс. 750 мг) 5–7 разів на тиждень, або 15 мг/кг тричі на тиждень. • **Ниркова недостатність або діаліз:** за можливості слід замінити амікацин іншим препаратом. У разі необхідності – 12–15 мг/кг після діалізу 2–3 рази на тиждень (не щодня). Амікацин слід застосовувати з обережністю.
Спосіб застосування	Внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Описано введення внутрішньочеревно або інтратекально; однак інтратекальне введення не рекомендується, якщо доступні пероральні протитуберкульозні препарати з високою проникністю в CMP.
Форма випуску та приготування	Розчин для ін'єкцій по 500 мг/2 мл в ампулах або флаконах. Для **внутрішньовенного введення** – розвести у 100–200 мл стерильного розчину (наприклад, 5% глюкоза або інший сумісний розчин). У педіатричних пацієнтів об'єм розчинника визначається переносимістю препарату. Для дорослих розчин вводиться протягом 30–60 хвилин. Не змішувати з іншими парентеральними препаратами при одночасному введенні. Після **внутрішньом'язового введення** пік концентрації досягається через 1–2 години, повне всмоктування – до 4 годин; при повторному введенні в одну ділянку всмоктування може затримуватись.
Зберігання	Готовий розчин у флаконі стабільний при температурі 15–25 °C. Розведені розчини зберігати при температурі 2–8 °C не більше 12 годин. Після повернення до кімнатної температури – використати протягом 24 годин.
Пероральна абсорбція	Клінічно значущого перорального всмоктування немає.
Проникнення у спинномозкову рідину (CMP)	Проникнення ефективніше у випадку запалення мозкових оболонок.

Амікацин (Am) Клас препарату: аміноглікозиди	
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** Слід уникати застосування під час вагітності через задокументовані випадки вродженої глухоти. Виділяється з грудним молоком; сумісний із грудним вигодовуванням, але слід дотримуватися обережності (спостерігати за появою кандидозу та діареї у дитини). **Порушення функції нирок:** Застосовувати з особливою обережністю. У разі порушення функції нирок рекомендовано контроль концентрації препарату в сироватці крові. Потрібна корекція інтервалів введення (див. розділ «Дозування»). Препарат частково виводиться під час гемодіалізу. **Порушення функції печінки:** Концентрація препарату в організмі не змінюється при ураженні печінки, за винятком збільшення об'єму розподілу у пацієнтів з асцитом при цирозі. При тяжких захворюваннях печінки припускається безпечне застосування, але з обережністю, оскільки можливий розвиток гепаторенального синдрому. **Супутній прийом діуретиків:** Сумісне застосування петльових діуретиків та аміноглікозидів підвищує ризик ототоксичності. **Особи літнього віку:** Підвищений ризик ототоксичності та нефротоксичності через можливі вихідні ушкодження слуху або ниркової функції.
Побічні реакції	**Загальна переносимість:** Погано переноситься. Може спричиняти біль або запалення у місці внутрішньом'язової ін'єкції чи при тривалому внутрішньовенному введенні. Токсичність пов'язана з тривалим застосуванням і накопиченням дози. **Поширені:** Протеїнурія. **Іноді виникають:** Нефротоксичність (близько 9% у загальній популяції; менше — при режимі тричі на тиждень), ототоксичність (втрата слуху, ризик зростає з віком і тривалістю застосування), вестибулярна токсичність (запаморочення, атаксія, дезорієнтація), електролітні порушення (гіпокаліємія, що може подовжити інтервал QTc, гіпокальціємія, гіпомагніємія). **Рідко спостерігаються:** Невропатія, висипання.
Протипоказання	**Гіперчутливість до аміноглікозидів.** **Наявність ниркової, печінкової, вестибулярної або слухової недостатності —** препарат слід застосовувати тільки під ретельним наглядом та з моніторингом безпеки.
Лікарські взаємодії	**Петльові діуретики (фуросемід):** Супутнє застосування підвищує ризик ототоксичності та гіпокаліємії.
Взаємодія з їжею	Жодного.

Амікацин (Am) Клас препарату: аміноглікозиди	
Моніторинг	Контроль функції нирок має включати: • визначення рівня креатиніну щонайменше щомісяця (частіше у разі порушення функції нирок або печінки); • розрахунок кліренсу креатиніну — при початковій нирковій недостатності або за наявності клінічних підозр; • контроль електролітів: початкове значення з подальшим щомісячним контролем (по можливості) рівня калію, магнію та кальцію. Слухова функція: Проведення аудіометричного обстеження при початку лікування та щомісяця. Вестибулярна функція: Регулярне опитування пацієнта щодо симптомів з боку вестибулярного апарату та виконання серійних обстежень. По можливості, у пацієнтів віком понад 60 років або з порушеною функцією нирок слід контролювати пікові концентрації амікацину у сироватці.
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	**Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • проблеми зі слухом, запаморочення або відчуття обертання (вертиго); • висипання або набряк обличчя; • утруднене дихання; • набряк, біль або почервоніння в місці введення внутрішньовенного катетера; • мимовільне посмикування м’язів або м’язова слабкість.

CSF: спинномозкова рідина; D5W: 5% розчин глюкози у воді; IM: внутрішньом’язово; IV: внутрішньовенно; M. tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis; ТБ: туберкульоз; т-РНК: транспортна рибонуклеїнова кислота; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ).

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Стрептоміцин (Sm)

Стрептоміцин (Sm) Клас препарату: аміноглікозиди	
Активність щодо M. tuberculosis, механізм дії та метаболізм	**Ціль:** Внутрішньоклітинний метаболізм M. tuberculosis. Стрептоміцин зв'язується з малою субодиницею бактеріальної рибосоми (30S або 16S рРНК), що призводить до помилкового перекладу білків, а також порушення цитоплазматичної мембрани. **Активність:** Має виражену бактерицидну активність (середньо–високу ранню бактерицидну дію) та потенціал стерилізуючої дії. **Виведення та період напіввиведення:** Досягає пікової концентрації в сироватці крові протягом 1 години після внутрішньом'язового введення. Близько 50% виводиться з сечею протягом 24 годин після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення.
Перехресна резистентність	Мутації в гені eis можуть спричинити резистентність до амікацину, але не до стрептоміцину.
Дозування	**Рекомендації ВООЗ:** застосування лише у дорослих віком понад 18 років. • **Дорослі:** 12–18 мг/кг/добу 1 раз на добу, максимально 1 г на добу. • **Ниркова недостатність або діаліз:** 12–15 мг/кг/дозу двічі або тричі на тиждень (не щодня). Слід застосовувати з обережністю. Див. Додаток 4 до посібника щодо дозування залежно від ваги. • **Особи з вираженим ожирінням (наприклад, ІМТ >35):** Дозу слід коригувати через знижений розподіл позаклітинної рідини в жировій тканині. Розрахунок дози за фактичною масою тіла може призвести до надмірних концентрацій препарату. Для дозування у дорослих з ожирінням слід орієнтуватися на такі скориговані показники ідеальної маси тіла: – для чоловіків: 50 кг + 0,9 кг/см понад 1,52 м; – для жінок: 45 кг + 0,9 кг/см понад 1,52 м. У разі можливості слід контролювати сироваткову концентрацію препарату.
Спосіб застосування	Препарат не абсорбується перорально. Аміноглікозиди (амікацин та стрептоміцин) вводять парентерально — внутрішньом'язово (в/м), а в деяких випадках — внутрішньовенно (в/в). Абсорбція при в/м введенні може уповільнюватися, якщо ін'єкції вводити постійно в одне й те саме місце. Раніше застосовували внутрішньотекальне та внутрішньочеревне введення, але їх рутинне використання не рекомендоване.
Форма випуску та приготування	Порошок для ін'єкцій (1 г у флаконі) перед введенням розчиняють у воді для ін'єкцій (до концентрації 200 мг/мл, 250 мг/мл або 400 мг/мл). Для в/в введення можливе зменшення концентрації розчину.
Зберігання	Порошок для ін'єкцій слід зберігати при температурі нижче 30 °C. Після розчинення розчин може зберігатися при кімнатній температурі протягом 1 тижня у захищеному від світла місці.
Пероральна абсорбція	Клінічно значущого перорального всмоктування немає.
Проникнення у спинномозкову рідину (СМР)	Краще проникає за наявності запалення мозкових оболонок.

Стрептоміцин (Sm) Клас препарату: аміноглікозиди	
Особливі випадки	**Застосування під час вагітності або грудного вигодовування:** препарат слід уникати під час вагітності через задокументовані випадки вродженої глухоти. Він виділяється з грудним молоком і вважається сумісним з грудним вигодовуванням, але має застосовуватись з обережністю (слідкувати за розвитком кандидозу порожнини рота та діареї у немовляти). **Порушення функції нирок:** Слід застосовувати з надзвичайною обережністю. Якщо можливо, необхідно контролювати концентрації препарату у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Рекомендовано корекцію інтервалів дозування у разі ниркової недостатності або діалізу (див. розділ «Дозування»). Елімінація за допомогою гемодіалізу є варіабельною. **Порушення функції печінки:** концентрації препарату не змінюються при печінкових захворюваннях (окрім випадків асциту, коли збільшується об'єм розподілу). Вважається безпечним при тяжких ураженнях печінки, але потребує обережного застосування, оскільки у таких пацієнтів можливий швидкий розвиток гепаторенального синдрому. **Супутній прийом діуретиків:** сумісне застосування петльових діуретиків з аміноглікозидами підвищує ризик ототоксичності. **Особи літнього віку:** Підвищений ризик ототоксичності та нефротоксичності через можливі вихідні ушкодження слуху або ниркової функції. **Діти:** Слід застосовувати з надзвичайною обережністю. препарат слід застосовувати з особливою обережністю. Існує ризик ототоксичності з важливими наслідками (наприклад, порушенням мовного розвитку, когнітивної функції, емоційного стану, що впливає на успішність у школі та майбутню інвалідизацію).
Побічні реакції	**Загальна переносимість:** як правило, препарат погано переноситься через локальний біль при внутрішньом'язових ін'єкціях або тривалих інфузіях. **Поширені:** біль у місці ін'єкції, необоротна втрата слуху (10–12%), вестибулярна токсичність (нудота, блювання, запаморочення). **Часто:** порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпомагніємія); водяниста або кров'яниста діарея, що може виникнути через кілька тижнів після останньої дози; свербіж або виділення з піхви; еозинофілія. **Іноді виникають:** нефротоксичність (зазвичай минуща), парестезії обличчя, нейропатія, м'язова слабкість, нервово-м'язова блокада.
Протипоказання	Гіперчутливість до аміноглікозидів. Вагітність: можлива вроджена глухота при застосуванні стрептоміцину або канаміцину. Діти: через серйозні наслідки ототоксичності. Особи похилого віку або дорослі з порушенням функції нирок, вестибулярного або слухового апарату.
Лікарські взаємодії	Має низький потенціал лікарських взаємодій. Слід застосовувати з обережністю разом з іншими нефротоксичними препаратами або препаратами, що змінюють електролітний баланс (наприклад, петльові діуретики), або у станах, таких як зневоднення. Ототоксичність аміноглікозидів (зокрема стрептоміцину) посилюється при сумісному застосуванні етакринової кислоти, фуросеміду, манітолу та інших діуретиків.
Взаємодія з їжею	Взаємодії з алкоголем або їжею не виявлено.

Стрептоміцин (Sm) Клас препарату: аміноглікозиди	
Моніторинг	Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення ранніх ознак втрати слуху та вестибулярної дисфункції з метою запобігання незворотному пошкодженню сенсоневральних клітин. Слухові обстеження слід проводити до початку лікування та щомісяця, з відповідною документацією. Функцію нирок слід контролювати щонайменше щомісяця шляхом визначення рівня креатиніну (а при нирковій або печінковій недостатності — частіше). Концентрацію препарату в сироватці слід контролювати серійно у пацієнтів із порушеною функцією нирок, якщо це можливо.
Інструкції пацієнтам та симптоми, які потребують уваги	Пацієнт має бути поінформований про потенційну шкоду для плода, тому слід надати рекомендації щодо методів контрацепції, а також провести тест на вагітність перед початком лікування. **Пацієнтам слід дати інструкцію негайно повідомити медичного працівника, якщо виникає будь-яке з наступного:** • проблеми зі слухом, запаморочення або порушення рівноваги; • зменшення об’єму сечі; • водяниста або кров’яниста діарея; • набряк, біль або почервоніння в місці введення препарату; або • мимовільне посмикування м’язів або м’язова слабкість.

ЦНС – індекс маси тіла (BMI); СМР – спинномозкова рідина (CSF); в/м – внутрішньом’язово (IM); в/в – внутрішньовенно (IV); M. tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis. ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ).

[a] Див. Додаток 4 до посібника щодо оновленого дозування за вагою.

Джерела (Додаток 1)

1. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/130918).
2. Curry International Tuberculosis Center, California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. California: University of California San Francisco; 2016 (https://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition).
3. WHO-PQ recommended summary of product characteristics. Geneva: Wold Health Organization; 2022 (https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/whopar_files/TB388part4v1.pdf).
4. Cerrone M, Bracchi M, Wasserman S, Pozniak A, Meintjes G, Cohen K et al. Safety implications of combined antiretroviral and anti-tuberculosis drugs. Expert Opin Drug Saf. 2020;19:23–41 (10.1080/14740338.2020.1694901).
5. Tyeku N, Apolisi I, Daniels J, Beko B, Memani B, Cengani L et al. Pediatric delamanid treatment for children with rifampicin-resistant TB. Int J Tuberc Lung Dis. 2022;26:986–8 (10.5588/ijtld.22.0264).
6. Summary and recommendations from the second joint meeting of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) and Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP) 14–16 december 2022. Geneva: 2022 (https://www.who.int/publications/m/item/2022-december-acsomp-recommendations).
7. Burke A, Alffenaar J, Denholm J. Evidence of safety for pretomanid and male reproductive health. Int J Tuberc Lung Dis. 2022;26:473–4 (10.5588/ijtld.22.0092).
8. Boekelheide K, Olugbosi M, Nedelman J, Everitt D, Smith E, Betteridge M et al. Male reproductive hormones in patients treated with pretomanid. Int J Tuberc Lung Dis. 2022;26:558–65 (10.5588/ijtld.21.0654).
9. Global Alliance for TB Drug Development. A Trial to Evaluate the Male Reproductive Safety of Pretomanid in Adult Male Participants With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis (PaSEM). 2025 (https://clinicaltrials.gov/study/NCT04179500).

Додаток 2. Моніторинг і ведення побічних реакцій під час лікування лікарсько-стійкого туберкульозу

A2.1 Вступ

Раннє виявлення, постійний моніторинг і належне ведення побічних реакцій (ПР), пов'язаних із протитуберкульозними препаратами, мають вирішальне значення для полегшення страждань і покращення якості допомоги пацієнтам, які проходять лікування від усіх форм лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ). Обізнаність та оптимальне ведення ПР є ключовими елементами цілісного підходу до підтримки дотримання схем лікування пацієнтами. Цілісний підхід потребує комплексного навчання та підготовки медичних працівників, а також надання відповідної інформації й консультування для пацієнтів та осіб, які їх підтримують. Із початку лікування ЛС-ТБ пацієнти та особи, які про них піклуються, повинні бути поінформовані про можливі ПР, пов'язані з протитуберкульозними препаратами; про те, як запобігати, управляти або справлятися з поширеними, але несерйозними ПР; як розпізнати серйозні або тяжкі симптоми; а також коли і куди звертатися по медичну допомогу або психосоціальну підтримку. Медичні працівники мають бути готові передбачати, запобігати, здійснювати моніторинг і належне ведення поширених ПР, особливо тих, що можуть вплинути на дотримання лікування; швидко виявляти серйозні або потенційно серйозні ПР і відповідно реагувати; фіксувати усі випадки ПР, пов'язаних із лікуванням ЛС-ТБ; та знати, коли потрібно повідомляти уповноважені органи.

Національні програми боротьби з туберкульозом (НТП) повинні мати впроваджені системи моніторингу безпеки препаратів та ведення лікування при активній формі туберкульозу (aDSM). Такі системи передбачають активне та систематичне клінічне й лабораторне обстеження пацієнтів, які проходять лікування новими протитуберкульозними препаратами або за новими схемами лікування ЛС-ТБ, з метою виявлення, ведення й звітування щодо підозрюваної або підтвердженої токсичності лікарських засобів *(1)*. Деталі структури aDSM викладено в **Додатку 3**.

A2.2 Побічні реакції та лікарські взаємодії, пов'язані з лікуванням ЛС-ТБ

Побічні реакції, пов'язані з лікуванням ЛС-ТБ

Упродовж останнього десятиліття кілька систематичних оглядів узагальнили дані щодо побічних реакцій (ПР), пов'язаних із лікуванням мультирезистентного або рифампіцин-резистентного туберкульозу (МР/РР-ТБ). Проте більшість цих оглядів не змогли встановити причинно-наслідковий зв'язок між конкретними протитуберкульозними препаратами та зареєстрованими ПР. Крім того, більшість метааналізів проводились у той період, коли в схемах лікування МР/РР-ТБ широко застосовувалися ін'єкційні препарати. Інші систематичні огляди зосереджувалися на окремих препаратах та характерних для них ПР,

але пацієнтів із МР/РР-ТБ зазвичай лікують за схемами, що включають декілька препаратів, тому встановлення причинного зв'язку є складним.

У 2020 році Група співпраці з метааналізу індивідуальних даних пацієнтів щодо лікування МР-ТБ використала базу даних індивідуальних даних пацієнтів (ІДП) МР-ТБ (створену для метааналізу лікування МР-ТБ і результатів, опублікованих у 2018 році), щоб отримати ІДП із досліджень, опублікованих у 2009–2016 роках, щодо ПР, які призвели до остаточного припинення застосування протитуберкульозних препаратів. Група також отримала дані на рівні пацієнтів, які були надані Всесвітній організації охорони здоров'я (ВООЗ) у відповідь на відкритий заклик у 2018 році. Таким чином, об'єднані дані понад 9000 пацієнтів із МР/РР-ТБ з 28 країн були використані для проведення метааналізу ІДП з метою оцінки частоти ПР, що призводили до остаточного припинення застосування 20 різних протитуберкульозних препаратів. До аналізу не було включено ізоніазид у високих дозах, рифабутин, гатіфлоксацин або деламанід, оскільки ці препарати отримували надто мала кількість пацієнтів у включених дослідженнях. Близько чверті пацієнтів мали принаймні один препарат, який було остаточно припинено через ПР, і припинення одного або більше препаратів було достовірно частішим серед жінок, осіб старшого віку та тих, хто отримував лікування в країнах із високим рівнем доходу. Фторхінолони, клофазимін і бедаквілін мали найнижчий рівень ПР, що призводили до припинення лікування, тоді як ін'єкційні препарати другого ряду, аміносаліцилова кислота та лінезолід – найвищий *(2).* У **таблиці A2.1** наведено типи ПР, що призводили до остаточного припинення застосування протитуберкульозних препаратів.

Таблиця A2.1. Типи побічних реакцій, що призвели до остаточного припинення прийому протитуберкульозних препаратів

Препарат проти ТБ	ПРа / пацієнтів, які застосовували препарат	Об'єднана частота побічних реакцій, випадковий ефект b (95% ДІ)	Зареєстровані типи побічних реакційc	Тип 1	Тип 2	Тип побічної реакціїd Тип 3	Тип 4	Тип 5
Левофлоксацин	22/1012	1,3% (0,3-5,0)	14	М'язово-скелетна система (9, 64%)	Периферична невропатія (2, 14%)	Висип (2, 14%)	Гіпоглікемія (1, 7%)	-
Клофазимін	12/1712	1,6% (0,5-5,3)	12	Серцево-судинна система (4, 33%)	Гіперпігментація (5, 42%)	Висип (2, 17%)	Шлунково-кишковий тракт (1, 8%)	-
Бедаквілін	9/464	1,7% (0,7-4,2)	9	Серцево-судинна система (5, 56%)	Гепатотоксичність (2, 22%)	Токсичність для ЦНС (1, 11%)	М'язово-скелетна система (1, 11%)	-
Етамбутол	124/6089	1,8% (1.0-3.3)	59	Порушення зору (41, 70%)	Шлунково-кишковий тракт (10, 17%)	М'язово-скелетна система (2, 3%)	Висип (2, 3%)	Гепатотоксичність (1, 2%)
Лінезолід	140/783	14,1% (9,9-19,6)	137	Периферична невропатія (87, 64%)	Мієлосупресія (30, 22%)	Оптичний неврит (7, 5%)	Шлунково-кишковий тракт (3, 2%)	Висип (3, 2%)
Моксифлоксацин	30/904	2,9% (1,6-5,0)	24	Серцево-судинна система (5, 21%)	Гепатотоксичність (4, 17%)	Шлунково-кишковий тракт (3, 13%)	Периферична невропатія (3, 13%)	М'язово-скелетна система (2, 8%)
Іміпенем та меропенем	9/158	4,9% (1,0-20,5)	6	Гепатотоксичність (3, 50%)	Висип (1, 17%)	Втома (1, 17%)	Пневмонія(1, 7%)	-
Піразинамід	410/5141	5,1% (3,1-8,4)	142	М'язово-скелетна система (47, 33%)	Шлунково-кишковий тракт (33, 23%)	Гепатотоксичність (29, 20%)	Висип (18, 13%)	Гіперурикемія (8, 6%)

Препарат проти ТБ	ПРа / пацієнтів, які застосовували препарат	Об’єднана частота побічних реакцій, випадковий ефект b (95% ДІ)	Зареєстровані типи побічних реакційс	Тип 1	Тип 2	Тип побічної реакціїd Тип 3	Тип 4	Тип 5
Циклосерин та терізидон	337/7547	5,7% (4.1-7.8)	140	Психіатричні (92, 66%)	Токсичність для ЦНС (35, 25%)	Шлунково-кишковий тракт (5, 4%)	Периферична невропатія (2, 1%)	Висип (1, 1%)
Етіонамід або протіонамід	376/4627	6,5% (4.1-10.1)	108	Шлунково-кишковий тракт (52, 48%)	Гепатотоксичність (24, 22%)	Психіатричні (6, 6%)	Гінекомастія (5, 5%)	Ополорно-руховий апарат (5, 5%)
Амікацин	235/4106	10,2% (6.3-16.0)	211	Ототоксичність (183, 87%)	Нефротоксичність (22, 10%)	Шлунково-кишковий тракт (2, 1%)	Непереносимість (2, 1%)	Ополорно-руховий апарат (1, 1%)
Парааміносалі цилова кислота	532/2929	11,6% (7.1-18.3)	120	Шлунково-кишковий тракт (95, 79%)	Гіпотиреоз (6, 5%)	Гепатотоксичність (5, 4%)	Висип (5, 4%)	Нефротоксичність (4, 3%)

Побічна реакція (AE): побічна реакція; ДІ: довірчий інтервал; CNS: центральна нервова система; ТБ: туберкульоз.

a Побічні реакції визначалися як такі, що призвели до постійного припинення застосування препарату.

b Узагальнена частота виникнення побічних реакцій була оцінена методом мета-аналізу часток.

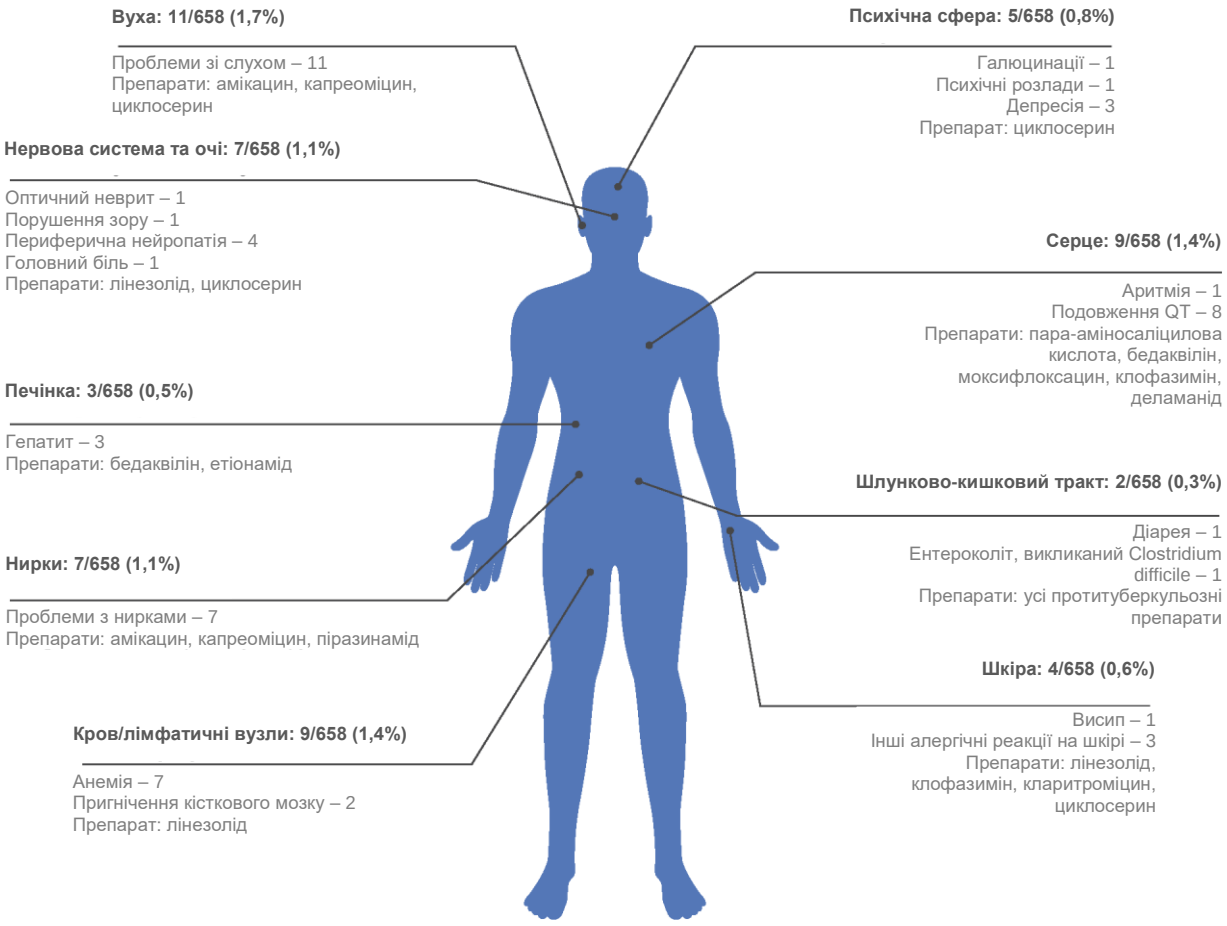
c У цьому аналізі враховувалися лише дослідження, в яких повідомлялося про типи побічних реакцій.

d Для кожного препарату проводився простий підсумок кількості кожного типу побічної реакції; подано п’ять найпоширеніших типів із відповідними частками.

Джерело: Таблицю змінено з Lan та ін. (2020) (2).

На додаток до аналізу ІПД-ЛР, у першому глобальному звіті з бази даних глобального фармаконагляду ВООЗ було представлено проміжний аналіз даних з безпеки, повідомлених у період з липня 2017 року по серпень 2019 року; він охопив 658 пацієнтів, які отримували схеми лікування на основі бедаквіліну або деламанїду (або обох) при лікуванні МР/Риф-ТБ у центрах-учасниках у 26 країнах (3). Оскільки дані збиралися проспективно, стало можливим призначати причинно-наслідковий зв'язок побічних реакцій із конкретними препаратами шляхом зовнішньої оцінки зареєстрованих подій, обговорення з лікарями, які повідомляли про них, та аналізу наявної на той час наукової інформації щодо кожного препарату. Препаратами, які найчастіше використовувалися в схемах лікування цієї когорти (окрім бедаквіліну або деламанїду), були лінезолід, моксифлоксацин, левофлоксацин, клофазимін, капреоміцин, амікацин і карбапенеми. Рис. А2.1 ілюструє розподіл зареєстрованих серйозних побічних реакцій (ПР) за органами або системами організму.

Рис. А2.1. Підсумок розподілу 57 серйозних побічних реакцій (СПР) за органами або системами серед 658 пацієнтів, які отримували лікування від МР/РР-ТБ у 26 країнах у період з 2017 по 2019 рік



МР/РР-ТБ: мультирезистентний або рифампіцин-резистентний туберкульоз; СПР: серйозна побічна реакція; ТБ: туберкульоз. *Джерело: Borisov et al. (2019) (3).*

Більш тривалі, індивідуалізовані схеми лікування МР/РР-ТБ часто містять багато препаратів із перехресною токсичністю; отже, частота виникнення побічних реакцій залежатиме від комбінації препаратів у схемі. Інформаційні листки про препарати в **Додатку 1** містять дані про клінічно значущі побічні реакції, пов'язані з кожним із протитуберкульозних препаратів, рекомендованих ВООЗ.

У разі коротших схем частота виникнення окремих побічних реакцій може бути більш прогнозованою, оскільки ці схеми стандартизовані. Найпоширенішими побічними реакціями, пов'язаними з 9-місячними повністю пероральними схемами, є анемія (у пацієнтів, які отримують схему із лінезолідом), гепатотоксичність, подовження інтервалу QT, нудота

і блювання (4). Найпоширеніші побічні реакції для схеми BPaLM (бедаквілін, претоманід, лінезолід і моксифлоксацин) (наприклад, периферична нейропатія, анемія, оптичний неврит і гепатотоксичність) здебільшого пов'язані з лінезолідом. Побічні реакції, пов'язані зі схемою BDLLfxC (бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і клофазимін), також здебільшого зумовлені лінезолідом, при цьому анемія була найпоширенішою серйозною побічною реакцією в дослідженні BEAT Tuberculosis у Південній Африці (5) та BEAT-India в Індії (6). В обох дослідженнях найчастіше повідомлялося про гіперпігментацію шкіри та акнеподібний висип серед осіб, які отримували схеми лікування, що містять клофазимін.

Діти зазвичай мають менше побічних реакцій (ПР) на лікування ТБ другого ряду, ніж дорослі, і більшість ПР є легкими або помірними; однак лікування-пов'язані ПР частіше спостерігаються серед дітей, які живуть з ВІЛ. *(7)*. Крім того, моніторинг і своєчасне виявлення ПР (наприклад, шляхом багаторазового забору крові, клінічного обстеження зору та нейропатій, а також ідентифікації нових нейропсихіатричних подій) можуть бути складнішими у дітей, ніж у дорослих.

Дані щодо побічних реакцій серед жінок, які є вагітними або годують груддю та отримують коротші стандартизовані схеми лікування ЛС-ТБ, є відносно обмеженими, оскільки вагітні жінки досі часто виключаються з клінічних досліджень ТБ. Однак багато ПР, які часто пов'язують з лікуванням МР/РР-ТБ, як зазначено вище (наприклад, анемія, периферична нейропатія, нудота та блювання), можуть маскуватися або посилюватися через фізіологічні зміни та типові симптоми вагітності. Жінки, які є вагітними або годують груддю, повинні продовжувати проходити моніторинг щодо тих самих ПР не рідше, ніж невагітні пацієнтки, які отримують таке саме лікування *(8)*.

Поширені взаємодії між лікарськими засобами, пов'язані з лікуванням ЛС-ТБ

Взаємодії між лікарськими засобами (ВЛЗ) є поширеними при застосуванні багатьох препаратів, що входять до схем лікування МЛС-ТБ, особливо у випадках, коли застосовується бедаквілін. Для кожної потенційної взаємодії, якщо клініцист визначає, що очікувана користь переважає ризики (з урахуванням альтернативного лікування), терапію можна продовжити з обережністю. Докладна інформація щодо взаємодій окремих препаратів, рекомендованих ВООЗ для лікування ТБ, наводиться у **Додатку 1**.

Пильність або, за можливості, заміна препарату повинні розглядатися у разі призначення певних препаратів одночасно з схемами лікування ЛС-ТБ, зокрема:

- Засоби для лікування ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) можуть спричиняти ВЛЗ та мати спільну токсичність, зокрема:
  - зидовудин та лінезолід можуть підвищити ризик мієлосупресії; посилені інгібітори протеази можуть підвищити рівень бедаквіліну;
  - ефавіренз індукує метаболізм бедаквіліну, що призводить до зниження його концентрації (тому альтернативна АРТ повинна розглядатися для пацієнтів, які приймають ефавіренз);
- лінезолід може спричиняти серотоніновий синдром; тому його слід обережно застосовувати разом з іншими серотонінергічними препаратами (наприклад, сертраліном або флуоксетином);
- одночасне застосування препаратів, які подовжують інтервал QT, слід уникати за можливості — такі лікарські засоби потребують додаткового моніторингу (зокрема ЕКГ), якщо їх призначають разом з бедаквіліном або моксифлоксацином. Наприклад:
  - ондансетрон, метадон, амітриптилін, кларитроміцин, нейролептики — фенотіазини (тіоридазин, галоперидол, хлорпромазин, трифлуоперазин, перициклин, прохлорперазин, флуфеназин, сертіндол, пімозид);
  - хінолінові протималярійні засоби (галофантрин, хлорохін, гідроксихлорохін, хінакрин);
  - антиаритмічні засоби (хінідин, прокаїнамід, енкаїнід, дизопірамід, аміодарон, флекаїнід, соталол);
- Інгібітори та індуктори ферменту CYP3A4 можуть взаємодіяти з бедаквіліном:

  - інгібітори CYP3A4 включають азольні протигрибкові препарати (кетоконазол, вориконазол, ітраконазол), кетоліди (наприклад, телітроміцин) та макролідні антибіотики (за винятком азитроміцину); як правило, азоли можна безпечно застосовувати не більше 2 тижнів, тоді як флуконазол — потенційно довше;
  - індуктори CYP3A4 включають фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, звіробій *(Hypericum perforatum)*, рифаміцини та глюкокортикоїди;
- Препарати, що спричиняють мієлосупресію (азатіоприн, цитотоксичні засоби, зидовудин), слід застосовувати з обережністю;
- ВЛЗ між засобами для лікування ЛС-ТБ та препаратами проти гепатиту С описано в Розділі 2, підрозділі 8.4.

A2.3 Моніторинг побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням ЛС-ТБ

Графік моніторингу лікування має включати відповідні клінічні та лабораторні параметри для своєчасного виявлення, ведення та профілактики поширених і серйозних побічних реакцій (ПР) (див. **таблицю A2.2**). Багато ПР легко розпізнати (наприклад, гіперпігментація шкіри внаслідок прийому клофазиміну), і більшість дорослих, підлітків та дітей старшого віку здатні самостійно описати симптоми, які вони відчувають. Однак деякі пацієнти або особи, які їх доглядають, можуть утримуватись від повідомлення про симптоми або згадати про них лише у разі цілеспрямованого опитування; отже, важливо застосовувати системний підхід до скринінгу потенційних ПР. Вимоги до моніторингу безпеки відрізняються залежно від вибраної схеми лікування, оскільки певні параметри стосуються окремих препаратів (наприклад, клінічний аналіз крові (КАК) під час прийому лінезоліду), тоді як інші (наприклад, тести функції печінки (ТФП)) дають змогу виявити ПР, пов'язані з ширшим спектром протитуберкульозних препаратів. Частоту оцінювання параметрів моніторингу безпеки для різних схем лікування наведено в **таблиці A2.2**. Додаткову інформацію щодо ключових параметрів моніторингу подано нижче.

Короткий скринінг периферичної невропатії

Усіх пацієнтів слід оцінювати кожні 2 тижні протягом першого місяця, а далі щомісяця на наявність симптомів, які можуть свідчити про невропатичний біль, з використанням інструменту короткого скринінгу периферичної невропатії (BPNS), який дозволяє суб'єктивно оцінити вираженість симптомів. Хоча невропатичний біль важко чітко визначити, він часто описується як "пекучий", "електричний", "поколювання", "стріляючий" і може варіюватися від постійного до періодичних гострих болів. Зазвичай біль виникає без жодної стимуляції, але може посилюватися внаслідок зовнішніх подразників. BPNS — це неінвазивний, швидкий, недорогий і простий у використанні клінічний інструмент, розроблений Групою клінічних випробувань СНІДу (AIDS Clinical Trials Group) *(9)*.

Інші поширені причини периферичної невропатії включають вживання алкоголю, окремі лікарські засоби, ВІЛ-інфекцію, вагітність та діабет; їх також слід розглядати у кожного пацієнта, в якого під час лікування ЛС-ТБ виявлено периферичну невропатію.

Для остаточного встановлення діагнозу слід провести клінічне обстеження пацієнтів із симптомами, включаючи перевірку ахіллових сухожильних рефлексів, сприйняття дотику за допомогою ватної палички або мононитки, а також тестування вібрації за допомогою камертона частотою 128 Гц.

Гематологічна оцінка

Через ризик мієлосупресії, пов'язаної навіть із відносно короткотривалим прийомом лінезоліду, оцінка рівня гемоглобіну (Hb), нейтрофілів та тромбоцитів до початку лікування є надзвичайно важливою для пацієнтів, яким планується схема лікування, що містить лінезолід. Тяжка анемія у пацієнтів з ТБ є значущим фактором ризику несприятливих результатів лікування *(10)*, а пацієнти з низьким базовим рівнем Hb можуть мати вищий ризик тяжкої гематологічної токсичності, спричиненої лінезолідом *(11)*. Лінезолід слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із рівнем Hb у сироватці <80 г/л, якщо його не можна швидко скоригувати (тобто переливанням крові) перед початком лікування ЛС-ТБ. Так само, через ризик

тяжкої нейтропенії та тромбоцитопенії, лікування лінезолідом слід проводити з обережністю у пацієнтів із рівнем нейтрофілів нижче 0,75 × 10^9/л або рівнем тромбоцитів нижче 50 × 10^9/л до початку лікування. Через високий ризик розвитку анемії, зумовленої прийомом лінезоліду, навіть у пацієнтів з нормальними показниками крові на початку лікування, рівень гемоглобіну (Hb) необхідно перевіряти щонайменше кожні 2 тижні протягом першого місяця, а потім щомісяця впродовж усього періоду прийому лінезоліду. Загальний аналіз крові (ЗАК) слід проводити частіше, якщо є клінічні показання (тобто при наявності ознак або симптомів мієлосупресії, особливо у разі знижених рівнів Hb, нейтрофілів або тромбоцитів на початку лікування).

Інші причини анемії (наприклад, дефіцит заліза, інші нутритивні дефіцити або приховані шлунково-кишкові кровотечі) також слід розглядати та належно лікувати, хоча вони менш імовірні у середині курсу лікування, особливо якщо стан пацієнта покращується. Додаткове обстеження та ведення анемії включає:

- перегляд результатів ЗАК, включаючи еритроцитарні індекси, лейкоцитарну формулу та рівень тромбоцитів, а також інші дослідження для встановлення можливої етіології анемії;
- аналіз супутньої медикаментозної терапії, яка може бути пов'язана з анемією;
- оцінку на наявність інших інфекцій, включаючи паразитарні або вірусні (наприклад, парвовірус).

Еритроцитарні індекси, зокрема середній об'єм еритроцита (MCV), можуть бути використані для визначення типу анемії: мікроцитарна анемія зазвичай спричинена дефіцитом заліза, для якої показані препарати заліза; макроцитарна анемія зазвичай пов'язана з дефіцитом вітаміну B_{12} або фолієвої кислоти.

Перевірка гостроти зору та кольорового сприйняття

Першою ознакою оптичного невриту зазвичай є втрата здатності розрізняти червоно-зелені кольори. Найкраще це тестувати за допомогою тесту Ішихари на кольорове сприйняття (12). Оптичний неврит також може проявлятися зниженням гостроти зору, яке можна визначити за допомогою таблиці Снеллена. *(13)*. Ці тести слід проводити кожні 2 тижні протягом першого місяця після початку прийому схеми, що містить лінезолід, а потім щомісяця до завершення лікування. Результати повинні порівнюватися з вихідними або попередніми результатами тестів для виявлення змін у кольоровому сприйнятті або гостроті зору.

Показники функції печінки (LFTs)

Рекомендовано провести скринінг на вірусні гепатити B та C у пацієнтів, які мають отримувати схеми, що включають кілька гепатотоксичних препаратів (наприклад, BPaLM або BPaL [бедаквілін, претоманід і лінезолід]), оскільки такі пацієнти потребують щомісячного моніторингу функції печінки протягом усього лікування. Усім пацієнтам, які розпочинають лікування ЛС-ТБ, необхідно визначити рівень печінкових ферментів у сироватці (принаймні аланінамінотрансферази [АЛТ]) на початку лікування, а також повторювати печінкові тести у всіх пацієнтів, які мають ознаки або симптоми гепатотоксичності під час лікування

Моніторинг інтервалу QT

Абсолютний інтервал QT вимірюється від початку зубця Q до завершення зубця T. Найкраще вимірювати QT за відведенням II або V5; альтернативні відведення можуть використовуватися, якщо завершення зубця T візуалізується погано. Нормальний інтервал QT змінюється фізіологічно (наприклад, залежно від часу доби, рівня активності та емоційного стану). Для корекції інтервалу QT з урахуванням частоти серцевих скорочень використовуються різні формули. (11) Корекція за Фрідеріцією (QTcF) визначає інтервал QT в мілісекундах, поділений на кубічний корінь з RR-інтервалу (інтервалу між двома послідовними зубцями R) у секундах. Коригований інтервал QT від 450 мс до 500 мс вважається прикордонним, а QTcF понад 500 мс у дорослих або понад 450 мс у дітей вимагає ретельнішого ЕКГ-моніторингу. QTcF понад 500 мс є підставою для тимчасового припинення прийому препаратів, що подовжують QT-інтервал (див. **Таблицю A2.3**).

Інші чинники, що можуть вимагати посиленого моніторингу ЕКГ, включають симптоми серцебиття, запаморочення, біль у грудях та синкопе; однак самі по собі ці симптоми не є надійними індикаторами підвищеного ризику torsades de pointes (TdP) – специфічного типу порушення серцевого ритму, що може призвести до раптової смерті. QTcF понад 500 мс вважається небезпечним і підвищує ризик TdP із можливим аритмогенним летальним наслідком. Такий рівень подовження QT зазвичай спостерігається при одночасному прийомі кількох препаратів, що подовжують QT, особливо у пацієнтів з додатковими чинниками ризику, такими як серцеві захворювання, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія або гіпотиреоз.

Оцінка нейропсихіатричного стану

Деякі протитуберкульозні препарати (наприклад, циклосерин або терізидон, деламанід та ізоніазид у високих дозах) асоціюються з нейропсихіатричними побічними реакціями. Інші ж протитуберкульозні препарати (наприклад, клофазимін) можуть спричиняти побічні ефекти, що в деяких контекстах є соціально неприйнятними або стигматизуючими. Крім того, під час лікування ЛС-ТБ деякі пацієнти можуть відчувати депресію, тривожність або навіть психоз, які не пов'язані безпосередньо з побічними діями препаратів, а зумовлені психіатричними розладами, іншими психосоціальними стресовими чинниками або катастрофічними витратами, пов'язаними з діагностикою та лікуванням ЛС-ТБ. Споживання алкоголю або інших психотропних речовин може ускладнити нейропсихіатричну клінічну картину. Скринінг на небезпечне вживання психоактивних речовин слід проводити з використанням валідованого інструменту, такого як пов'язане з *ASSIST коротке втручання (brief intervention) при небезпечному та шкідливому вживанні речовин (14)*. Психосоціальні аспекти ЛС-ТБ не слід ігнорувати, оскільки вони можуть суттєво впливати на психічне здоров'я пацієнтів та їхнє дотримання лікування.

Дев'ятипитальник PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) є валідованим інструментом для оцінки рівня депресії *(15)*, Опитувальник PHQ-9 доцільно проводити на етапі старту лікування та щомісяця, особливо при застосуванні схем, що містять циклосерин або ізоніазид у високих дозах, або за потреби при ознаках депресії.

Повідомляється про нейропсихіатричні побічні реакції, особливо в дітей *(16)*. Найчастішими є порушення сну та яскраві сновидіння; також відзначено випадки безсоння, галюцинацій тощо. Важливо надавати пацієнтам і їхнім родинам завчасну інформацію, щоб вони могли відстежувати ці побічні реакції та звертатися до медичних працівників у разі їх появи. Більшість таких реакцій легкі та минають самостійно без необхідності втручання або зміни терапії деламанідом. Якщо вони не турбують дитину чи сім'ю, рекомендовано продовжити деламанід із подальшим моніторингом. Якщо реакції мають значний вплив, тривають або посилюються, можливе тимчасове припинення деламаніду. У більшості випадків після відміни реакції зникають. Після зникнення симптомів можливе повторне введення препарату без повторного виникнення побічних ефектів. Якщо ж реакція була серйозною або повторюється після повторного введення, деламанід слід остаточно скасувати, хоча такі випадки трапляються рідко. Важливо також розглядати інші можливі причини таких реакцій, зокрема ТБ ЦНС або інші протитуберкульозні препарати, як-от циклосерин або терізидон.

Сигнал щодо галюцинацій у дітей, які отримували деламанід, був зареєстрований та оцінений Консультативним комітетом ВООЗ з безпеки лікарських засобів. Комітет дійшов висновку, що докази галюцинацій у дітей залишаються непереконливими, оскільки існує ризик хибної класифікації «нічних жахіть» і «кошмарів» (поширених явищ у дитячому віці) як «галюцинацій». Зважаючи на це, інструкція до деламаніду була оновлена та включає галюцинації як можливу побічну реакцію. *(17)*. Зважаючи на це, інструкція до деламаніду була оновлена та включає галюцинації як можливу побічну реакцію. Потрібен подальший моніторинг і аналіз.

Оцінка функції нирок

Необхідно оцінити функцію нирок на початку лікування, щоб визначити потребу в корекції дози окремих протитуберкульозних препаратів (наприклад, левофлоксацин, циклосерин або терізидон, піразинамід, етамбутол, карбапенеми, пара-аміносаліцилова кислота та амікацин). Пацієнти з історією ниркових захворювань

(включаючи супутні стани як-от ВІЛ або цукровий діабет), літні люди або пацієнти з нирковими симптомами або зниженою швидкістю клубочкової фільтрації мають проходити моніторинг щомісяця або частіше за потреби. У разі нормальної функції нирок на початку лікування, повторна оцінка функції нирок під час лікування ЛС-ТБ потрібна лише при клінічних показаннях або у разі початку прийому нефротоксичних препаратів, наприклад, тенофовіру.

Оцінка функції щитоподібної залози

Пара-аміносаліцилова кислота або етіонамід/протіонамід (або обидва) можуть спричиняти гіпотиреоз, який може бути виявлений під час клінічного обстеження та підтверджується шляхом вимірювання рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці. Зоб може з'явитися внаслідок токсичної дії препарату, однак симптоми можуть бути малопомітними або маскуватися під симптоми ТБ чи інші побічні реакції. Тому рекомендовано проводити скринінг на гіпотиреоз (за рівнем ТТГ у сироватці) кожні 3 місяці або раніше за появи симптомів, протягом усього періоду прийому будь-якого з цих препаратів. Підбір дози замісної гормональної терапії має ґрунтуватися на рівні ТТГ, який контролюють щомісяця до досягнення стабільної дози, після чого переходять до контролю кожні 3 місяці. У регіонах із ендемічним зобом, спричиненим дефіцитом йоду, слід застосовувати йодотерапію поряд із оцінкою та лікуванням гіпотиреозу.

Таблиця A2.2. Рекомендований графік базових, рутинних і післялікувальних обстежень і тестів для пацієнтів, які отримують лікування ЛС-ТБ (застосовується до всіх рекомендованих схем лікування МЛС/Риф-ТБ)

Обстеження	Базовий рівень	Другий тиждень від початку лікування (для схем, що містять Lzd)	Щомісячно	Кінець лікування	Через 6 і 12 місяців після лікування
Клінічна оцінка лікарем, включно з масою тіла та індексом маси тіла	✓	✓	✓	✓	✓
Бактеріологічні тести					
Мікроскопія мазка	✓		✓	✓	✓
Посів мокротиння на туберкульоз	✓		✓	✓	✓
Тест медикаментозної чутливості: Xpert® MTB/XDR або тест LPA першого та другого ряду	✓		У разі збереження позитивного посіву мокротиння на туберкульоз на 4-му місяці лікування, при реверсії посіву або за наявності позитивного посіву під час післялікувального спостереження		
Фенотипова ТМЧ	✓				

Обстеження	Базовий рівень	Другий тиждень від початку лікування (для схем, що містять Lzd)	Щомісячно	Кінець лікування	Через 6 і 12 місяців після лікування
Діагностичні тести					
Рентген грудної клітки (проводити кожні 6 місяців під час лікування)	✓			✓	✓
електрокардіограма(Якщо схема містить бедаквілін, деламанід, претоманід, моксифлоксацин, левофлоксацин або клофазимін)	✓		Для пацієнтів із наявними серцевими захворюваннями та будь-якими симптомами (наприклад, серцебиття, запаморочення або синкопе)	✓	
Тести на гостроту зору та кольорове сприйняття (якщо схема містить Lzd або E)	✓	✓	✓	✓	
Короткий скринінг периферичної нейропатії (якщо схема містить Lzd, H, Cs, Trd, Lfx, Mfx or Am)	✓	✓	✓	✓	
Скринінг психічного здоров'я (PHQ-9)	✓		✓ (якщо схема містить Cs або Iз високої дози)	✓	
Біохімічні, гематологічні та імунологічні тести					
АЛТ і АСТ (якщо схема містить Z, H, Pa, Bdq, Eto/Pto, Cs/ Trd або PAS)	✓		✓	✓	
Загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів (якщо схема містить Lzd, Mpm, Iз або Па)	✓	✓	✓	✓	
Рівень глюкози натще та/або глікозильований гемоглобін	✓				

Обстеження	Базовий рівень	Другий тиждень від початку лікування (для схем, що містять Lzd)	Щомісячно	Кінець лікування	Через 6 і 12 місяців після лікування
Сироватковий калій	✓				
Креатинін	✓		✓ (якщо схема містить Am або S)		
ТТГ	✓ (якщо схема містить Pto/Eto або PAS; надалі — кожні 3 місяці)				
Альбумін (якщо схема містить DLM)	✓				
Тест на вагітність (для жінок репродуктивного віку)	✓				
Скринінг на ВІЛ	✓				
Підрахунок CD4 (останні дані для ЛЖВ)	✓				
HBsAg і anti-HCV	✓				

АЛТ: аланінамінотрансфераза; АСТ: аспартатамінотрансфераза; ЗАК: загальний аналіз крові; ЛС-ТБ: лікарсько-резистентний ТБ; ТМЧ: тестування на лікарську чутливість; HBsAg: поверхневий антиген вірусу гепатиту B; HCV: вірус гепатиту C; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; LPA: лінійна пробна ампліфікація; МР/РР-ТБ: мультирезистентний і рифампіцин-резистентний ТБ; PHQ-9: дев'ятипитальникова анкета пацієнта; ЛЖВ: люди, які живуть з ВІЛ; ТБ: туберкульоз; ТТГ: тиреотропний гормон.

Препарати: Am: амікацин; Bdq: бедаквілін; Cfz: клофазимін; Cs: циклосерин; Dlm: деламанід; E: етамбутол; Eto: етіонамід; H: ізоніазид; ізоніазид високої дози: Hh; Lfx: левофлоксацин; Lzd: лінезолід; Mfx: моксифлоксацин; Mpm: меропенем; Pa: претоманід; PAS: пара-аміносаліцилова кислота; Pto: протіонамід; C: стрептоміцин; Trd: теризидон; Z: піразинамід.

A2.4 Ведення побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням ЛС-ТБ

Більшість пацієнтів, які отримують лікування ЛС-ТБ, стикаються з однією або кількома побічними реакціями, пов'язаними з протитуберкульозними препаратами. Тому постійне інформування пацієнтів та їхніх доглядальників або членів родини має вирішальне значення, щоб дати пацієнтам змогу передбачати й готуватись до поширених побічних реакцій, а також розпізнавати ознаки й симптоми, що можуть бути серйозними й вимагати невідкладної медичної допомоги. Надмірна кількість інформації на початку лікування, особливо одразу після встановлення діагнозу ЛС-ТБ (потенційно загрозливого для життя захворювання, про яке пацієнт міг не знати), може бути надмірною для пацієнта; тому інформацію слід надавати з такою деталізацією та частотою, які пацієнт здатен сприймати,

і в зрозумілій для нього формі. Деякі люди можуть попросити інформаційні буклети для ознайомлення у зручний для себе час або направлення на відповідні вебсайти та до інших достовірних джерел інформації; інші можуть надавати перевагу індивідуальним сесіям консультування або групам підтримки пацієнтів, де також можна дізнатись про ефективні стратегії подолання труднощів.

Визнання переживань пацієнта та запевнення з боку медичного працівника іноді є всім, що потрібно пацієнтові для подолання побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням, особливо якщо пацієнт розуміє важливість завершення повного курсу ефективного лікування. Пацієнти, які відчувають себе знехтуваними, знеціненими або не почутими, можуть вирішити припинити прийом протитуберкульозних препаратів, особливо якщо побічні реакції переважають над очікуваною користю від лікування (наприклад, коли їм стає краще і симптоми ТБ зникають). Деякі побічні реакції можуть зникнути або зменшитися з часом навіть без втручання, і пацієнти можуть продовжити прийом препаратів, якщо достатньо вмотивовані переносити несуттєві побічні ефекти. Деякі побічні реакції (наприклад, гіперпігментація шкіри) можуть бути абсолютно неприйнятними для окремих пацієнтів, навіть якщо медичні працівники не вважають їх клінічно значущими для виключення відповідного препарату з ефективної схеми лікування. Додаткові препарати для лікування побічних реакцій можуть ще більше збільшити й без того значне навантаження пацієнта пігулками, а самі ці засоби також можуть мати побічні ефекти. Клініцисти мають враховувати уподобання пацієнтів і, за можливості, залучати пацієнтів або їхніх доглядальників до прийняття рішень щодо лікування побічних реакцій додатковими препаратами або припинення прийому протитуберкульозних засобів у відповідь на побічні реакції, особливо якщо це може знизити ефективність лікування.

Стратегії ведення побічних реакцій

У **таблиці A2.3** узагальнено поширені побічні реакції, пов'язані з лікуванням ЛС-ТБ, препарати, що ймовірно їх спричиняють, рекомендовані стратегії ведення й іншу потенційно корисну інформацію. Загалом клініцисти мають уникати зниження доз протитуберкульозних препаратів задля зменшення частоти або тяжкості побічних реакцій. Можливе розділення дози або зміна частоти прийому деяких препаратів; однак для схем на основі BPaL це слід ретельно обмірковувати. У випадку з лінезолідом, зменшення дози, переривання або припинення прийому, за крайньої необхідності, можуть проводитися на окремих етапах курсу лікування (див. **розділ 2, підрозділ 4** для докладної інформації). Іноді доцільно змінити час прийому окремих препаратів, щоб допомогти пацієнтам впоратись із певними побічними реакціями, особливо пов'язаними з прийомом їжі або сном. Рекомендації щодо дозування за вагою можуть дозволити призначення деяких препаратів (наприклад, теризидону або циклосерину, етіонаміду/протіонаміду, піразинаміду й етамбутолу) у нижній межі рекомендованого діапазону для людей певної вагової категорії. Фармакокінетичні дослідження протитуберкульозних препаратів допомагають визначити прийнятний діапазон доз і частоту прийому, які забезпечують баланс між безпекою та переносимістю без втрати ефективності.

Для пацієнтів, які мають коінфекцію з ВІЛ, слід враховувати перехресну токсичність між протитуберкульозними препаратами та АРТ-засобами; наприклад, ефавіренз як індуктор CYP4A може знижувати рівні бедаквіліну та претоманіду, тому їх не слід призначати одночасно. Також зидовудин слід уникати у пацієнтів, які отримують лінезолід, через підвищений ризик мієлосупресії.

Таблиця A2.3. Побічні реакції, імовірні препарати та стратегії ведення

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Алергічна реакція, анафілаксія та висипання	**Будь-який препарат**	• У разі тяжких висипань (тобто з лущенням шкіри, ураженням слизових оболонок і загальним нездужанням пацієнта) та серйозних алергічних реакцій припинити всю терапію до зникнення реакції. Анафілаксію лікувати відповідно до стандартних протоколів екстреної допомоги. • Виключити інші можливі причини алергічних шкірних реакцій (наприклад, короста або інші зовнішні чинники). • У разі несуттєвих шкірних реакцій продовжити прийом протитуберкульозних препаратів і лікувати симптоми відповідними додатковими засобами: – антигістамінними препаратами та лосьйоном з каламіном; – кремом з гідрокортизоном (місцевий висип); – пероральним преднізолоном (у низькій дозі, короткий курс); – сонцезахисним кремом (для запобігання фототоксичності); – зволожувальним лосьйоном для сухої шкіри (часто при застосуванні Cfz або у пацієнтів з діабетом); – топічним бензоїлпероксидом при вугреподібному висипі. • Після зникнення тяжких шкірних побічних реакцій повторно вводити препарати по одному, при цьому препарат, який найімовірніше спричинив реакцію, вводити останнім. За потреби слід уникати або замінити препарати, які з високою ймовірністю спричинили тяжку реакцію — це може потребувати зміни схеми лікування, якщо використовувалася стандартизована схема. • Назавжди припинити застосування препарату, підтвердженого як причина серйозної побічної реакції, та проконсультувати пацієнта щодо уникнення цього препарату в майбутньому.	• Анамнез попередніх алергічних реакцій на лікарські засоби слід ретельно вивчити та зазначити в картці лікування. • Припливи після прийому З зазвичай є легкими й минають з часом; їх можна контролювати за допомогою антигістамінних засобів. • Припливи, свербіж і серцебиття можуть бути спричинені взаємодією продуктів, що містять тирамін (наприклад, сир і червоне вино), з Із або Lzd — проконсультувати пацієнта щодо уникнення цих продуктів під час прийому відповідних препаратів. • Хоча рідко, пацієнти (особливо підлітки), які отримують лікування МР/РР-ТБ із застосуванням нових або перероблених препаратів, іноді мають несерйозний вугреподібний папульозний висип. Топічний бензоїлпероксид може бути корисним, але висип зазвичай зникає самостійно. • Будь-який препарат може спричинити кропив'янку. Проводити повторне введення кожного препарату по одному для визначення причинного агента. За потреби можна спробувати десенсибілізацію. • Деякі антигістамінні препарати (наприклад, дифенгідрамін) можуть спричинити подовження інтервалу QT; цей ризик слід зіставити з користю для пацієнта з урахуванням прийому інших препаратів, що подовжують QT, та можливості більш ретельного моніторингу ЕКГ за потреби. • Не слід повторно вводити жоден препарат, який спричинив анафілаксію або синдром Стівенса–Джонсона.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Алопеція	**H, Eto/Pto**	• Запевнити пацієнта, що випадіння волосся, пов'язане з протитуберкульозними препаратами, зазвичай зникає після завершення лікування. • Доцільно також проінформувати пацієнта про інші можливі причини випадіння волосся, які варто обстежити й за потреби усунути.	• Алопеція частіше виникає після тривалого (понад 18 місяців) прийому протитуберкульозних препаратів. • Серед інших можливих причин випадіння волосся — пологи, стресові життєві події, використання агресивних засобів для волосся, синдром полікістозних яєчників, псоріаз, захворювання щитоподібної залози, дефіцит мінералів, спадкове облисіння та старіння.
Артрит і артралгія	**Z, Bdq, Lfx, Mfx, Amx/ Clv**	• Для полегшення симптомів розпочати терапію нестероїдним протизапальним препаратом (індометацин або ібупрофен). • Виключити інші причини артралгії (наприклад, травму або ушкодження). • Якщо можливо, зменшити дозу підозрюваного препарату (ймовірно, Z) до нижньої межі рекомендованої за вагою дози, за умови, що це не знизить ефективність препарату чи протитуберкульозної схеми. Дозування препаратів зі стандартизованими фіксованими дозами не слід змінювати. • У тяжких випадках за відсутності полегшення симптомів слід вилучити підозрюваний препарат або препарати та замінити на інший ефективний засіб за потреби — це може потребувати зміни схеми лікування, якщо використовувалась стандартизована схема.	• Симптоми медикаментозно індукованої артралгії часто зменшуються з часом навіть без втручання. • Якщо суглоб гостро набряклий, почервонілий і гарячий, розглянути можливість аспірації для діагностики подагри, інфекції, аутоімунних захворювань або інших причин. • У пацієнтів, які приймають Z, може підвищуватись рівень сечової кислоти. Хоча доказів щодо ефективності алопуринолу небагато, він може бути корисним у разі підтвердження подагри.
Кандидоз	**Lfx, Mfx**	• Поширені форми грибкової інфекції зазвичай легко лікуються місцевими протигрибковими засобами або коротким курсом перорального системного препарату. • У пацієнтів з імунодефіцитом перебіг може бути тяжким і вимагати лікування сильнішими засобами. За наявності тяжких симптомів слід повторно протестувати пацієнта на ВІЛ.	• Найпоширенішими формами грибкової інфекції, пов'язаної з антибактеріальним лікуванням, є вульвовагінальний та пенільний кандидоз, кандидоз порожнини рота й шкіри. • До інших поширених факторів ризику грибкової інфекції належать вагітність і неконтрольований цукровий діабет.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Нейротоксичність (запаморочення, безсоння та головний біль)	**Lfx, Mfx, Dlm, Am, Trd/Cs, Mpm, Bdq, Eto/Pto, H**	• Врахувати інші можливі причини симптомів з боку ЦНС (наприклад, аритмії, блокатори H2-рецепторів, місцеві анестетики, онкологічні захворювання, вживання психоактивних речовин, стрес або гіпервентиляцію) та провести відповідне лікування. • Виключити серйозні причини головного болю (наприклад, підвищений внутрішньочерепний тиск, прееклампсію, менінгіт та інші інфекції ЦНС) і ретельно обстежити пацієнтів з коінфекцією ВІЛ. • Головний біль, пов'язаний з прийомом препаратів, лікувати анальгетиками (наприклад, парацетамолом або ібупрофеном) та рекомендувати достатнє споживання рідини. У разі стійкого болю можна розглянути застосування ТЦА в низьких дозах, враховуючи їхню здатність подовжувати QT. • Змінити час прийому ліків (наприклад, прийом перед сном або вранці), щоб зменшити вплив симптомів ЦНС на повсякденну активність. • При інших симптомах з боку ЦНС розглянути зменшення дози підозрюваного препарату (окрім Bdq і DLM) до нижньої межі рекомендованої дози за вагою, якщо це не знизить ефективність лікування. Також можна почати з низької дози Cs або PAS (або обох) і поступово підвищувати її до повної протягом 2 тижнів. • У тяжких випадках за відсутності полегшення симптомів слід вилучити підозрюваний препарат або препарати та замінити на інший ефективний засіб за потреби — це може потребувати зміни схеми лікування, якщо використовувалась стандартизована схема.	• Запаморочення й синкопе можуть бути ознаками подовження інтервалу QT; може знадобитися ретельніший ЕКГ-моніторинг. • Головний біль і запаморочення, спричинені прийомом препаратів, часто минають самостійно з часом. • Піридоксин (вітамін B6) може допомогти запобігти нейротоксичності при прийомі Trd/Cs та Is. • Високі дози ТЦА пов'язані з подовженням QT; цей ризик слід співвідносити з користю для пацієнта, враховуючи інші препарати, що подовжують QT, та можливість ретельнішого ЕКГ-моніторингу за потреби. • Відчуття закладеності та періодичний дзвін у вухах є ранніми симптомами вестибулярної токсичності, пов'язаної з ін'єкційними препаратами, і зазвичай не зникають після припинення прийому ліків; у таких випадках слід порадити пацієнтам повідомляти про ці симптоми якомога раніше та припинити застосування відповідного препарату. • Прийом DLM може супроводжуватися безсонням та порушенням сну через кошмари — це може стати нестерпним, особливо для дітей, і вимагати припинення прийому препарату.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Депресія та суїцидальні думки	**Trd/Cs, Dim, H, Eto/Pto, Lfx, Mfx**	• Визнати та оцінити психоемоційний і соціально-економічний стан пацієнта, емоційні проблеми та рівень контролю інших хронічних захворювань. Направити пацієнта до доступних служб консультування та соціальної підтримки. • Провести скринінг щодо вживання психоактивних речовин та інших психічних розладів із використанням валідованих інструментів (наприклад, PHQ-9 для виявлення депресії) та направити пацієнта до відповідних служб для втручання й підтримки. • У випадках, коли депресивні симптоми впливають на прихильність до лікування й повсякденну активність, може бути показана терапія антидепресантами. Можна розглянути застосування СІЗЗ та ТЦА, але для них характерні часті взаємодії з іншими препаратами. • За можливості зменшити дозу підозрюваного препарату (наприклад, Cs) до нижньої межі дози, рекомендованої за вагою, за умови, що це не знизить ефективність самого препарату чи схеми лікування ТБ. • У тяжких випадках, якщо симптоми не минають, вилучити підозрюваний препарат або препарати та за потреби замінити на інші ефективні — це може потребувати зміни схеми, якщо використовується стандартизована схема. • Завжди проводити скринінг пацієнтів із депресивними симптомами на наявність суїцидальних думок — за показаннями вилучити всі підозрювані препарати й госпіталізувати пацієнта під цілодобовий нагляд до стабілізації стану.	• Хоча депресивні симптоми є очікуваними після діагнозу МР/РР-ТБ, а деякі протитуберкульозні препарати можуть спричиняти психіатричні побічні ефекти, не варто недооцінювати роль психологічного, емоційного, соціально-економічного стану та хронічних захворювань як чинників депресії. • Деяким пацієнтам може знадобитися медичне втручання у зв'язку з депресією навіть після завершення лікування МР/РР-ТБ — їх слід належним чином направити й забезпечити подальше спостереження. • Наявність депресивного розладу в анамнезі не є протипоказанням до застосування зазначених препаратів, однак це може підвищити ризик розвитку депресії під час лікування МР/Риф-ТБ. Якщо в пацієнта на початку лікування вже є виражені симптоми депресії, за можливості уникати застосування Cs і DLM. • СІЗЗ і ТЦА пов'язані з подовженням інтервалу QT; цей ризик слід зіставляти з користю для пацієнта, з урахуванням інших препаратів, що подовжують QT, і можливості ретельнішого моніторингу ЕКГ у разі потреби.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Діарея та метеоризм	**PAS, Eto/ Pto, Mpm, Amx/Clv, Lzd**	• Проінформувати пацієнтів, що певна ступінь розрідженого стулу та метеоризму є неминучою при прийомі цих препаратів, однак симптоми, як правило, зникають з часом без необхідності припиняти лікування. • Заохочувати до достатнього споживання рідини. • За можливості призначати загальну добову дозу PAS одноразово на день. • Персистуючу неускладнену діарею (тобто без крові в калі та лихоманки) лікувати лоперамідом. • У разі тяжкої діареї перевірити рівень електролітів у сироватці та ступінь зневоднення й провести відповідне лікування. Для дітей з гострою діареєю призначити цинк (20 мг на день) протягом 10–14 днів для покращення всмоктування води та електролітів. • У тяжких випадках, коли симптоми не зникають, вилучити підозрюваний препарат або препарати та за потреби замінити на інший ефективний засіб.	• Лихоманка, діарея або кров у калі свідчать про інші причини, окрім простих побічних ефектів протитуберкульозних препаратів: – севдомембранозний коліт, пов'язаний із прийомом антибіотиків широкого спектра дії (включно з фторхінолонами), є тяжким і може загрожувати життю. Насторожуючі ознаки: лихоманка, кривава діарея, сильний біль у животі та підвищений рівень лейкоцитів. – Слід обстежити й лікувати можливу паразитарну інфекцію та поширені водні патогени. – Також слід врахувати непереносимість лактози. • Лоперамід не слід застосовувати дітям віком до 2 років.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Порушення електролітного балансу	**Am**	• Врахувати інші можливі причини порушення електролітного балансу (наприклад, блювання, діарея, опіки, цукровий діабет і застосування інсуліну, серцева недостатність і застосування діуретиків) та провести відповідне лікування. • Оцінити функцію нирок і за можливості перевірити рівень інших електролітів (калію, магнію, кальцію та фосфату). • Провести регідратацію та за потреби компенсувати електроліти — якщо немає можливості перевірити рівень магнію, розглянути його призначення пацієнтам із рефрактерною гіпокаліємією. • Амілорид або спіронолактон можуть зменшити втрати калію та магнію. • Пацієнтів із тяжкою гіпокаліємією (рівень калію <2,5 ммоль/л) слід госпіталізувати для внутрішньовенного введення електролітів і моніторингу серцевої діяльності.	• Клінічні симптоми (наприклад, м’язова слабкість і судоми, запаморочення, нудота та погіршення концентрації уваги) можуть не проявлятись, доки рівень калію не знизиться до <3 ммоль/л. • Гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія можуть спричинити подовження інтервалу QT; до нормалізації рівня електролітів показаний ретельний ЕКГ-моніторинг. • Пероральні препарати калію можуть спричиняти нудоту та блювання, а магній — діарею.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Гастрит і біль у животі	**Eto/Pto, PAS, Cfz, Lfx, Mfx, H, E, Z, Mpm**	• Біль у животі може бути пов'язаний із серйозними побічними реакціями, такими як панкреатит, лактатацидоз і гепатит. Якщо підозрюється будь-який із цих станів, слід припинити застосування ймовірного причинного препарату (або препаратів) до завершення обстеження й призначення відповідного лікування. • Якщо симптоми відповідають гастриту (наприклад, печія чи дискомфорт в епігастрії, кислий присмак у роті через рефлюкс), слід почати медикаментозне лікування блокаторами H2-рецепторів або інгібіторами протонної помпи. За можливості уникати антацидів, оскільки вони знижують абсорбцію фторхінолонів і, меншою мірою, Is та E. • Якщо можливо, зменшити дозу підозрюваного препарату до нижньої межі рекомендованого за вагою діапазону, якщо це не знижує ефективність самого препарату чи схеми лікування ТБ. • У тяжких випадках, якщо симптоми не минають, слід вилучити підозрюваний препарат або препарати та, за потреби, замінити їх на інший ефективний засіб — це може потребувати зміни схеми лікування, зокрема при відміні Cfz або фторхінолонів.	• Врахувати інші можливі причини гастриту, зокрема прийом НПЗП або інфекцію Helicobacter pylori, та провести відповідне лікування. • Гастрит необхідно визнавати та належним чином лікувати, щоб полегшити стан пацієнтів і сприяти дотриманню ними лікування ТБ. • Інгібітори протонної помпи можуть спричинити гіпомагніємію та подовження інтервалу QT; цей ризик слід зіставити з користю для пацієнта, враховуючи прийом інших препаратів, що подовжують QT, і можливість ретельного моніторингу ЕКГ за потреби. • Якщо антациди необхідні, слід коригувати час їх прийому, щоб уникнути взаємодії з протитуберкульозними препаратами (наприклад, приймати антациди за 2 години до або за 3 години після ТБ-препаратів). • Гастрит часто трапляється під час вагітності, однак вагітних пацієнток із тривалим або тяжким болем у животі слід обстежити щодо інших причин, не пов'язаних із прийомом препаратів. • При застосуванні Cfz спостерігались випадки тяжкого абдомінального дискомфорту; препарат слід відмінити, якщо його вважають імовірною причиною.
Гінекомастія	**Eto/Pto, H**	• Врахувати інші можливі причини (наприклад, ожиріння, похилий вік, пубертатний період у хлопців, вживання психоактивних речовин та інших препаратів) і поінформувати пацієнта про можливі чинники. • Запевнити пацієнта, що зміни в тканинах грудей, пов'язані з прийомом протитуберкульозних препаратів, є тимчасовими й зникнуть після завершення лікування.	• Серед інших препаратів, що можуть спричинити гінекомастію, — спіронолактон, циметидин, кетоконазол, рисперидон, омепразол та ефавіренз.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Гепатит	**Z, H, Pa, Bdq, Mpm, Amx/Clv, Eto/Pto, Cfz, Trd/Cs, PAS**	• Припинити прийом усіх препаратів, якщо рівень печінкових ферментів перевищує в 5 разів верхню межу норми (незалежно від наявності симптомів), або в 3 рази — у поєднанні з симптомами й ознаками медикаментозного ураження печінки. • Обстежити та лікувати інші можливі причини гепатиту (наприклад, вірусний гепатит, алкогольне ураження печінки та прийом інших гепатотоксичних препаратів). • Дочекатися, поки рівень печінкових ферментів знизиться до <3 разів верхньої межі норми. Спочатку повторно призначити три найменш гепатотоксичних протитуберкульозних препарати (наприклад, Lzd, DLM і фторхінолон). За можливості, ці три препарати можна вводити одночасно як основу схеми лікування. • Потенційно гепатотоксичні препарати вводити по одному кожні 5–7 днів, контролюючи рівень печінкових ферментів, щоб ідентифікувати відповідальний препарат. • Скасувати найбільш імовірний причинний препарат — залежно від нього, це може потребувати зміни схеми лікування.	• Симптоми та ознаки ураження печінки включають нудоту, блювання, втому, загальне нездужання, свербіж, лихоманку, біль у правому підребер'ї, болючість печінки та жовтяницю. • Гепатоцелюлярне медикаментозне ураження печінки з жовтяницею (та підвищенням загального білірубіну) є ознакою серйозної реакції (закон Хая) та несе високий ризик розвитку гострої печінкової недостатності. • Слід провести серологічне тестування на вірусні гепатити A, B і C. • Якщо в анамнезі пацієнта є медикаментозний гепатит, це може вказувати на імовірний причинний препарат або препарати — слід проконсультувати пацієнта й зазначити в картці лікування, що ці препарати потрібно уникати в майбутньому. • Пацієнти з проблемами вживання алкоголю або психоактивних речовин можуть потребувати додаткового психосоціального втручання та підтримки прихильності до лікування. • Після медикаментозного ураження печінки повторне призначення З протипоказане.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Гіпотиреоз Лактоацидоз	**Eto/Pto, PAS** **Lzd, H**	• Виключити інші причини (наприклад, застосування літію або аміодарону, попередню радіойодотерапію, пов'язану з вагітністю дисфункцію щитоподібної залози та хворобу Хашимото). • Розглянути замісну терапію тироксином, якщо рівень ТТГ >5 мОд/л та рівень вільного Т4 знижений, або у пацієнта є симптоми клінічного гіпотиреозу. • Якщо рівень ТТГ >10 мОд/л, розпочати прийом левотироксину в дозі 50 мкг на добу (для пацієнтів похилого віку та з тяжкими серцево-судинними захворюваннями розпочинати з нижчої дози). • Контролювати рівень ТТГ щомісяця та збільшувати дозу на 12,5–25 мкг до нормалізації рівня ТТГ. • Продовжувати прийом левотироксину протягом усього періоду впливу причинного агента. • Підозрювати лактоацидоз у пацієнтів у стані шоку або з гострим захворюванням, які отримують лікування Lzd або H. • Перевірити рівні електролітів, виміряти рівень лактату в сироватці крові та pH, якщо аніонний проміжок >12 ммоль/л, або якщо є інші підстави підозрювати лактоацидоз. • Припинити прийом Lzd та H, не відновлювати їх застосування у разі виникнення лактоацидозу.	• Симптоми гіпотиреозу включають втому, сонливість, непереносимість холоду, сухість шкіри, ламкість волосся, запор, депресію та нездатність концентруватися. Їх може бути важко відрізнити від симптомів ТБ та побічних реакцій на препарати; відтак, для пацієнтів, які отримують PAS або Eto/Pto, рекомендовано рутинний моніторинг рівня ТТГ. • Гіпотиреоз може призвести до подовження інтервалу QTc; цим пацієнтам може знадобитися більш ретельний ЕКГ-моніторинг, залежно від їхнього прийому препаратів, що подовжують інтервал QT. • Комбінація PAS та Eto/Pto збільшує ймовірність гіпотиреозу, але він повністю зворотний після припинення прийому цих препаратів. • Клінічні ознаки лактоацидозу можуть включати тяжку гіпотензію, зміну психічного стану, тахіпное та олігурію, біль у животі, нудоту та блювання. • Розрахований аніонний проміжок = натрій – (хлор + бікарбонат).

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Металевий присмак	**Eto/Pto, H, Lfx, Mfx**	• Розглянути інші причини (наприклад, вагітність, інфекції верхніх дихальних шляхів, супутні захворювання та застосування інших препаратів) та проінформувати пацієнта про можливі причини зміни смакових відчуттів. • Порадити пацієнту, що розсмоктування льодяників або жування жувальної гумки може бути корисним. • Запевнити пацієнта, що зміни смакових відчуттів, пов’язані з препаратами для лікування ТБ, нормалізуються після завершення лікування.	• Інші препарати, що призводять до металевого присмаку, включають метформін, літій та фенітоїн. • Супутні захворювання, що можуть спричинити металевий присмак, включають цукровий діабет, дефіцит цинку та хворобу Крона.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Мієлосупресія	**Lzd, Mpm, H**	• Не розпочинати або не продовжувати прийом Lzd, якщо рівень гемоглобіну в сироватці крові пацієнта <80 г/л, кількість нейтрофілів <0,75 × 10^9/л або кількість тромбоцитів <150 × 10^9/л. Не продовжувати лікування Lzd, якщо рівень гемоглобіну в сироватці крові <8 г/дл, кількість нейтрофілів <0,75 × 10^9/л або кількість тромбоцитів <50 × 10^9/л (тобто <50 000/мм³). У цих випадках може знадобитися госпіталізація та переливання крові. • Дослідити інші причини анемії (наприклад, ТБ та інші хронічні захворювання, аліментарний дефіцит, такий як дефіцит заліза, вагітність та крововтрата), нейтропенії (ВІЛ та інші вірусні інфекції, лейкемія та лімфома) або тромбоцитопенії (вагітність, інші препарати та аутоімунні розлади) та провести відповідне лікування. • Lzd може бути призначений у повній дозі, якщо гематологічні показники покращуються після переливання крові на початку лікування. • Мієлосупресія, спричинена Lzd, має тенденцію до рецидиву при тривалому застосуванні Lzd після переливання крові; у цих випадках тривале застосування Lzd не слід продовжувати. • Наскільки це можливо, уникати зниження дози Lzd до субтерапевтичних рівнів у відповідь на цю ПР.	• Мієлосупресія, спричинена Lzd, зазвичай вражає еритроцити, але іноді впливає лише на нейтрофіли або тромбоцити ізольовано. • У рідкісних випадках Mpm та H можуть спричинити гемолітичну анемію. • Ефективне лікування ТБ, включно з Lzd, зазвичай призводить до покращення анемії, спричиненої хронічним захворюванням; початкове переливання крові на початку лікування може покращити гематологічні показники настільки, щоб дозволити розпочати прийом Lzd як частини ефективної схеми. Переливання крові слід проводити відповідно до місцевих настанов. Анемія, спричинена Lzd, є оборотною, і стан пацієнтів відновлюється протягом декількох днів або тижнів. • Під час лікування переливання крові також може сприяти завершенню рекомендованої тривалості лікування Lzd, щоб уникнути заміни іншими препаратами або зміни схем лікування (див. відповідні розділи про схеми, що містять Lzd). • Препарати заліза навряд чи будуть корисними при невідкладному лікуванні анемії, спричиненої Lzd, якщо немає супутнього дефіциту заліза. • Якщо немає показань для лікування тяжкої підтвердженої залізодефіцитної анемії, застосування препаратів заліза можна відкласти до пізнішого етапу лікування ТБ, коли навантаження таблетками та побічні реакції препаратів двовалентного заліза краще переносяться

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Нудота та блювання	**Eto/Pto, PAS, Amx/ Clv, Bdq, Lfx, Mfx, Mpm, H, E, Z, Cfz, Dlm**	• Оцінити наявність загрозливих ознак (наприклад, зневоднення, електролітні порушення та гепатит). Розпочати регідратаційну терапію за показаннями та коригувати електролітні порушення. Перевірити рівень гемоглобіну та лікувати пацієнтів з кровоточивими виразками у разі гематемезису. • Виключити та лікувати інші причини нудоти та блювання, що виникли вперше (наприклад, гепатит, панкреатит, підвищений внутрішньочерепний тиск, вагітність або прееклампсія, та гастроентерит). • Проконсультувати пацієнта, що ці симптоми є поширеними і зазвичай посилюються на початку лікування ТБ, і що вони часто зникають з часом без необхідності припинення прийому препаратів. • Заохочувати пацієнта спробувати різні способи прийому препаратів залежно від їжі та часу звичайної щоденної активності, такі як: – прийом Eto/Pto або PAS в інший час доби (наприклад, безпосередньо перед сном); – вживання легкої закуски до або після прийому препаратів, або спроба різних продуктів; та – прийом Eto/Pto або PAS через 2 години після інших препаратів для лікування ТБ. • Розглянути застосування протиблювотних засобів(у) у разі стійкої нудоти та блювання: – метоклопрамід – приймати за 30 хвилин до прийому препаратів для лікування ТБ; або – ондансетрон (або прометазин) – приймати за 30 хвилин до прийому препаратів для лікування ТБ і повторно через 8 годин; може застосовуватися самостійно або з метоклопрамідом, але з обережністю через їхній вплив на подовження інтервалу QT. • Якщо можливо, зменшити дозу підозрюваного препарату до нижньої межі рекомендованого за вагою діапазону, якщо це не знижує ефективність самого препарату чи схеми лікування ТБ.	• Нудота часто виникає в перші тижні лікування ТБ; зазвичай вона зникає з часом, хоча деякі пацієнти потребують додаткової терапії. • Постійне інформування, освіта та підтримка з боку однолітків можуть допомогти пацієнтам передбачати та справлятися з поширеними симптомами. • Абсорбція препаратів для лікування ТБ часто залежить від типу та часу прийому їжі; однак "ідеальний" спосіб прийому препаратів для лікування ТБ з їжею або без може бути змінений, якщо він не переноситься пацієнтом. • Контролювати функцію нирок та відшкодовувати втрату електролітів і рідини, за необхідності, у пацієнтів із сильним стійким блюванням. • Розглянути можливість тимчасового припинення прийому найбільш ймовірного причинного агента та його поступове відновлення шляхом повільного збільшення дози протягом 2 тижнів. • Ондансетрон є антагоністом 5-НТ3-рецепторів серотоніну та має сильні протиблювотні властивості. Спробувати різні протиблювотні засоби, навіть з того ж класу, може бути доцільним для деяких пацієнтів. • Ондансетрон може подовжувати інтервал QT; цей ризик необхідно збалансувати з користю для пацієнта, враховуючи застосування пацієнтом інших препаратів, що подовжують інтервал QT, та можливість більш ретельного ЕКГ-моніторингу, якщо це необхідно. • Пацієнти з "очікуваною нудотою та блюванням" можуть отримати користь від невеликої дози анксіолітика (наприклад, діазепаму) за 30 хвилин до прийому препаратів для лікування ТБ.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
		• У разі симптомів, що не минають, відмінити ймовірний причинний агент або агенти та за необхідності замінити його іншим ефективним препаратом – це може потребувати зміни схеми лікування, якщо використовувалася стандартизована схема.	• Антигістамінні препарати можуть бути корисними для лікування нудоти, пов'язаної з токсичним впливом на ЦНС або вестибулярний апарат.
Нефротоксичність	**Am**	• Дослідити та лікувати інші причини нефротоксичності (наприклад, НПЗЗ, цукровий діабет, інші препарати, зневоднення, застійна серцева недостатність та обструкція сечовивідних шляхів). • Припинити прийом ін'єкційного препарату та за необхідності замінити його іншим ефективним препаратом для лікування ТБ. • Коригувати дози препаратів для лікування ТБ, що виводяться нирками, відповідно до кліренсу креатиніну. • Контролювати рівні креатиніну та електролітів кожні 1–2 тижні до їх нормалізації або стабілізації.	• Наявність в анамнезі цукрового діабету або захворювання нирок не є протипоказанням до застосування Ам; однак, пацієнти з одним або обома цими супутніми захворюваннями можуть мати підвищений ризик ниркової недостатності після застосування цього ін'єкційного препарату; ниркове ураження може бути незворотним. • Для пацієнтів з кліренсом креатиніну <30 мл/хв рекомендовано коригування дозування окремих препаратів для лікування ТБ відповідно до ниркової функції.
Неврит зорового нерва	**Lzd, E**	• Негайно припинити прийом Lzd та E у пацієнтів із симптомами невриту зорового нерва. • Розглянути інші причини невриту зорового нерва (наприклад, аутоімунні стани, вплив токсичних речовин, таких як метанол, та інші бактеріальні або вірусні інфекції). Усіх пацієнтів із підозрою на неврит зорового нерва слід направити до офтальмолога для негайного обстеження та лікування. • Пацієнти з цукровим діабетом мають підвищений ризик невриту зорового нерва. Перевірити рівень цукру в крові та контроль цукрового діабету. • Не відновлювати прийом Lzd та E, якщо неврит зорового нерва підтверджено. • Розглядати відновлення прийому Lzd лише у разі значно обмежених інших варіантів лікування ЛС-ТБ та остаточного виключення невриту зорового нерва.	• Симптоми невриту зорового нерва включають біль в очах, втрату зору та появу спалахів світла; симптоми часто односторонні. • Усіх пацієнтів, які отримують Lzd та E, необхідно проінструктувати на початку терапії, щоб вони розпізнавали ранні симптоми цієї ПР, яка потенційно загрожує зору, та зверталися за невідкладною медичною допомогою у разі їх виникнення. • Неврит зорового нерва, спричинений препаратами, зазвичай оборотний при ранній відміні причинного агента.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Ототоксичність (втрата слуху, шум у вухах та запаморочення)	**Am**	• Відмінити ін'єкційний препарат у разі нового або посилення шуму у вухах, запаморочення, відчуття переповнення у вухах або ознак втрати слуху; замінити його іншим ефективним агентом. • Перевірити функцію нирок, оскільки нефротоксичність також є ПР, пов'язаною з ін'єкційними препаратами, а знижений кліренс креатиніну може призвести до підвищеного впливу ототоксичних препаратів, із загостренням симптомів. • Вестибулярні симптоми (наприклад, запаморочення та нудота) можуть зменшитися при застосуванні антигістамінних препаратів, таких як меклізин або дименгідринат.	• Аудіологічний скринінг для виявлення ранніх змін та високочастотної втрати слуху є обов'язковим для пацієнтів, які потребують лікування ін'єкційним препаратом. • Аспірин та петльові діуретики також є ототоксичними та можуть посилювати ефекти аміноглікозидів

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Периферична нейропатія	**Lzd, H, Trd/ Cs, Lfx, Mfx, Am, Amx/ Clv, Eto/Pto**	• Усунути початкові фактори ризику – коригувати та запобігати дефіциту вітамінів або поживних речовин, досягти кращого контролю цукрового діабету та проінформувати пацієнта про можливі причини периферичної нейропатії. • Схеми, що містять Lzd, слід уникати для пацієнтів з периферичною нейропатією 3 або 4 ступеня на початковому етапі. • Для пацієнтів, у схему лікування яких включено H або Trd/Cs, для профілактики периферичної нейропатії слід призначати піридоксин у дозі 50 мг для дорослих (25 мг для дітей); однак, дози піридоксину для дорослих не повинні перевищувати 100 мг, оскільки, як не парадоксально, це може сприяти посиленню симптомів периферичної нейропатії. • Полегшення нейропатичного болю може бути досягнуто за допомогою прегабаліну, габапентину, карбамазепіну або ТЦА (18). • Якщо можливо, зменшити дозу ймовірного причинного агента (наприклад, Trd/Cs) до нижньої межі вагового діапазону дозування, за умови, що це навряд чи скомпрометує ефективність препарату або схеми лікування ТБ. • У разі посилення або симптомів, що не минають, відмінити ймовірний причинний агент (наприклад, Lzd) або агенти та за необхідності замінити його іншим ефективним препаратом – це може потребувати зміни схеми лікування, якщо використовувалася стандартизована схема. • Для пацієнтів з периферичною нейропатією 1 та 2 ступеня в схемах, що містять лінезолід, може знадобитися зменшення дози лінезоліду або його рання відміна.	• Ризик периферичної нейропатії підвищується у пацієнтів з недостатнім харчуванням, цукровим діабетом, зловживанням алкоголем, ВІЛ, вагітністю або супутнім застосуванням кількох ймовірних препаратів; ці стани не є протипоказаннями до застосування цих агентів. • H інгібує метаболічну дію вітаміну B6, а Trd/Cs збільшує його ниркове виведення; таким чином, додавання піридоксину може захистити від індукованого препаратами дефіциту вітаміну B6, що призводить до периферичної нейропатії. Піридоксин, схоже, не захищає від розвитку периферичної нейропатії, спричиненої Lzd(19–21). • Периферична нейропатія може проявлятися по-різному, і її важко належним чином оцінити, особливо у маленьких дітей – запитайте про нічний плач, смикання ногами, скидання ковдри, слабкість, незграбність та зміни ходи або рівноваги. • ТЦА пов’язані з подовженням інтервалу QTc; цей ризик необхідно збалансувати з користю для пацієнта, враховуючи застосування пацієнтом інших препаратів, що подовжують інтервал QT, та можливість більш ретельного ЕКГ-моніторингу, якщо це необхідно

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
			• Слід дотримуватися обережності при застосуванні прегабаліну, оскільки його серотонінергічна дія може спричинити серотоніновий синдром. Габапентин підвищує концентрацію серотоніну в організмі людини. • Карбамазепін є сильним індуктором CYP3A4 і не повинен застосовуватися з Bdq(взаємодія між препаратами (ВМП) ймовірно призведе до субтерапевтичних рівнів Bdq). • Багато пацієнтів повідомляють про зникнення симптомів після відміни причинного агента; однак, індукована препаратами периферична нейропатія часто виникає після тривалого застосування препаратів і може стати незворотною (особливо при застосуванні Lzd). Важливе значення має ефективна комунікація та спільне прийняття рішень з пацієнтом при розгляді продовження лікування ймовірним причинним агентом або агентами.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Психотичні симптоми (галюцинації та марення)	**Dlm, Trd/Cs, H, Lfx, Mfx**	• Розглянути інші причини психотичних симптомів (наприклад, гарячка, інфекції ЦНС, черепно-мозкова травма, вживання рекреаційних речовин, а також психічні та неврологічні стани) та провести відповідне лікування. • У тяжких випадках – особливо якщо пацієнт становить потенційний ризик для себе або інших – розпочати антипсихотичну терапію (наприклад, галоперидолом) та направити пацієнта на госпіталізацію. Галоперидол застосовувати з обережністю, оскільки він має ефект подовження інтервалу QT. • Перевірити функцію нирок пацієнта, оскільки це може призвести до зниження виведення та збільшення впливу токсичних препаратів – може знадобитися коригування дозування препаратів для лікування ТБ. • Збільшити дозу піридоксину до максимальної добової дози (100 мг на добу для дорослих), якщо застосовуються Trd/Cs або H. • Якщо можливо, зменшити дозу ймовірного причинного агента (наприклад, Trd/Cs або H) до нижньої межі вагового діапазону дозування, за умови, що це навряд чи скомпрометує ефективність препарату або схеми лікування ТБ. • У тяжких випадках, коли симптоми не зникають, вилучити підозрюваний препарат або препарати та за потреби замінити на інший ефективний засіб.	• Наявність в анамнезі психотичних симптомів або психічних захворювань не є протипоказанням до застосування цих препаратів, але може збільшити ймовірність розвитку психотичних симптомів під час лікування цими препаратами. • Психотичні симптоми, спричинені препаратами, зазвичай оборотні після відміни причинного агента. • Для пацієнтів з кліренсом креатиніну <30 мл/хв рекомендовано коригування дозування окремих препаратів для лікування ТБ відповідно до ниркової функції. • Деякі пацієнти, у яких виникає психоз, можуть переносити ці препарати разом з антипсихотичним засобом протягом усього періоду лікування МР/РР-ТБ, але це слід розглядати лише після консультації з психіатром та у разі обмежених варіантів лікування.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Подовження інтервалу QTc	**Cfz, Bdq, Mfx, Dlm, Pa, Lfx**	• Зібрати ретельний лікарський анамнез та з'ясувати наявність серцевих захворювань в сімейному анамнезі. • Запитати про наявність в анамнезі кардіальних симптомів (тобто біль у грудях, відчуття серцебиття, запаморочення або синкопе). • Повторити ЕКГ, коли пацієнт розслаблений і перебуває у стані спокою. • Виміряти рівні електролітів сироватки крові (калій, магній та кальцій) та ТТГ і скоригувати їх за необхідності. • Для дітей з масою тіла <20 кг розглянути зменшення дози Cfz. • Для пацієнтів з QTcФ >500 мс проводити ретельний ЕКГ-моніторинг та відмінити всі препарати для лікування ТБ, що подовжують інтервал QT, і направити на госпіталізацію, якщо у пацієнта є кардіальні симптоми, або в деяких випадках, наприклад у дітей, навіть без кардіальних симптомів. • Препарати, що подовжують інтервал QT, які є важливими для схеми лікування ТБ, можуть бути повторно призначені послідовно, під ретельним ЕКГ-моніторингом, як тільки QTcФ покращиться до ≤500 мс. • Відмінити найбільш ймовірний агент, що подовжує інтервал QT, у разі рецидивного або стійкого тяжкого подовження інтервалу QT – це може потребувати зміни схеми лікування.	• Інтервал QT є фізіологічним показником, який коливається протягом дня і залежить від емоційного стану, голоду, тривоги, фізичного навантаження, ендокринних та метаболічних порушень, а також екзогенних речовин. • Пацієнти з подовженим інтервалом QTc мають ризик розвитку серцевих аритмій, таких як Td P, що може призвести до раптової смерті – цей ризик суттєво зростає при QTcФ >500 мс. • Вплив Cfz є відносно високим у маленьких дітей, які отримують рекомендовані дози; у цій популяції зменшення дози може знизити ризик подовження інтервалу QT, зберігаючи ефективність препарату. • Багато препаратів мають потенціал подовжувати інтервал QT. • Ризик подовження інтервалу QT може бути адитивним при одночасному застосуванні кількох препаратів, що подовжують інтервал QT, та наявності додаткових факторів ризику (електролітні та тиреоїдні порушення). • Пацієнти з подовженням інтервалу QT мають ризик розвитку серцевих аритмій, таких як Td P, що може призвести до раптової смерті – цей ризик суттєво зростає при QTcФ >500 мс

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Судоми	**H, Trd/Cs, Mpm, Lfx, Mfx**	• Розглянути інші причини судом (наприклад, гарячка, інфекції ЦНС, вживання рекреаційних наркотиків, гіпоглікемія, гіперглікемія, черепно-мозкова травма та епілепсія) та провести відповідне лікування. • Перевірити рівень цукру в крові пацієнта та рівні електролітів сироватки крові і скоригувати за необхідності. • Перевірити функцію нирок пацієнта, оскільки це може призвести до зниження виведення та збільшення впливу токсичних препаратів – може знадобитися коригування дозування препаратів. • Збільшити дозу піридоксину до максимальної добової дози (100 мг на добу для дорослих), якщо застосовуються Trd/Cs або H. • Може знадобитися протисудомна терапія (наприклад, вальпроатом натрію) для контролю судом. • Відмінити всі ймовірні причинні агенти до стабілізації судом, потім відновлювати прийом препаратів для лікування ТБ по одному. Не відновлювати прийом H.	• Судоми є поширеним ускладненням туберкульозного менінгіту. • Для пацієнтів з кліренсом креатиніну <30 мл/хв рекомендовано коригування дозування окремих препаратів для лікування ТБ відповідно до ниркової функції. • Наявність в анамнезі судом не є протипоказанням до застосування цих препаратів за умови, що судоми у пацієнта контролюються або пацієнт отримує протисудомну терапію (або обидва стани); однак, такі пацієнти все ще можуть мати підвищений ризик розвитку судом під час лікування MP/PP-ТБ, і ці агенти слід застосовувати лише у разі значно обмежених варіантів лікування. • Фенітоїн та карбамазепін є сильними індукторами CYP3A4 і не повинні застосовуватися з Bdq або Pa (або обома), оскільки ВМП ймовірно призведе до субтерапевтичних рівнів Bdq або Pa.
Гіперпігментація шкіри та склер	**Cfz**	• Певна ступінь гіперпігментації шкіри є неминучою при тривалому застосуванні Cfz, і пацієнтів слід проінформувати про це на початку лікування. • Іноді у пацієнтів спостерігається забарвлення білків очей; це може бути помилково прийнято за кон'юнктивіт. • Деякі пацієнти також можуть скаржитися на висип на шкірі та сухість, свербіж шкіри. Це можна лікувати консервативно за допомогою зволожуючих лосьйонів та інших місцевих засобів. Усі ці прояви зникнуть, і не буде потреби змінювати схему лікування ТБ. • Запевнити пацієнта, що індуковані препаратами зміни шкіри та склер є тимчасовими, і їхня шкіра та очі повернуться до нормального стану після завершення лікування Cfz.	• Ця ПР може бути неприємною та стигматизуючою для деяких пацієнтів (особливо для підлітків), і вони можуть потребувати додаткової психологічної підтримки та підтримки з боку однолітків. • Цей ефект, ймовірно, посилюється під впливом тривалого перебування на сонці.

Побічна реакція	Імовірний препарат	Рекомендовані стратегії ведення	Коментарі
Тендиніт або розрив сухожилля	**Lfx, Mfx**	• Тендиніт легкого та середнього ступеня або часткові розриви сухожиль можуть лікуватися консервативно за допомогою спокою, льоду, компресії, підняття, іммобілізації ураженого суглоба або сухожилля та терапії НПЗЗ. • Пацієнтів з повним розривом сухожилля слід направити на хірургічну оцінку та реабілітацію під наглядом фізіотерапевта. • Якщо тільки варіанти лікування МР/РР-ТБ для окремого пацієнта не є значно обмеженими, слід уникати продовження лікування ФХ у пацієнтів з тендинопатією.	• Тривалий вплив ФХ (>1 тижня) підвищує ризик тендиніту та розриву сухожилля. • Розрив сухожилля, пов’язаний із застосуванням ФХ, частіше зустрічається серед людей з цукровим діабетом та людей віком понад 30 років; чоловіки мають вищий ризик, ніж жінки. • Пацієнтів, які займаються видами спорту, що включають біг, стрибки або різкі рухи, слід інформувати про вищий ризик розриву сухожилля під час прийому ФХ. • Вплив кортикостероїдів, як системних, так і місцевого застосування, сприяє ослабленню сухожиль та підвищує ризик їх розриву.

ПР: побічна реакція; ЦНС: центральна нервова система; ВМП: взаємодія між препаратами; ЕКГ: електрокардіографія; ФХ: фторхінолон; Н2: гістаміновий тип 2; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; МО: міжнародні одиниці; ВВ: внутрішньовенно; МР/РР-ТБ: мультирезистентний та рифампіцин-резистентний ТБ; НПЗЗ: нестероїдний протизапальний засіб; PHQ-9: Опитувальник здоров’я пацієнта з дев’яти запитань; QTcФ: скоригований інтервал QT за формулою Фрідерічі; СІЗЗС: селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну; ТБ: туберкульоз; ТЦА: трициклічний антидепресант; TdP: піруетна тахікардія; ТТГ: тиреотропний гормон.

Препарати: Am: амікацин; Амк: амоксицилін; Bdq: бедаквілін; Cfz: клофазимін; Клв: клавуланова кислота; Cs: циклосерин; DLM: деламанід; E: етамбутол; Ето: етіонамід; H: ізоніазид; Lfx: левофлоксацин; Lzd: лінезолід; Mfx: моксифлоксацин; Mpm: меропенем; Pa: претоманід; PAS: пара-аміносаліцилова кислота; Про: протіонамід; Trd: теризидон; Z: піразинамід.

Супутні лікарські засоби

Клінічне ведення людей, які отримують лікування з приводу ЛС-ТБ, часто вимагає застосування супутніх лікарських засобів для запобігання, зменшення або усунення ПР, пов'язаних із протитуберкульозними препаратами. НТП можуть прийняти рішення зробити супутні лікарські засоби доступними для медичних працівників для безкоштовного призначення пацієнтам з метою зменшення тягаря катастрофічних витрат для пацієнтів та їхніх домогосподарств. У Таблиці А2.4 наведено перелік загальновживаних супутніх лікарських засобів та показання до їх застосування; цей перелік може бути адаптований країнами відповідно до найкращих практик у їхніх умовах.

Таблиця А2.4. Загальновживані супутні лікарські засоби для лікування ПР, пов'язаних із протитуберкульозними препаратами

Показання	Препарати	Примітки
Анемія	Фолієва кислота, вітамін В12, препарати заліза та антигельмінтики (мебендазол та альбендазол)	Дегельмінтні препарати можуть допомогти зменшити анемію, особливо у дітей. Препарати заліза слід призначати лише при анемії з дефіцитом заліза; застерегти пацієнта від необдуманого застосування таких добавок, оскільки це може призвести до перевантаження залізом, яке може відкладатися у важливих органах (наприклад, відкладення в печінці може призвести до цирозу).
Бронхоспазм	Інгаляційні β2-агоністи (наприклад, альбутерол та сальбутамол), інгаляційні кортикостероїди (наприклад, беклометазон), пероральні стероїди (наприклад, преднізон та преднізолон) та ін'єкційні стероїди (наприклад, дексаметазон та метилпреднізолон)	Спейсери корисні для забезпечення належного введення інгаляційних препаратів у дітей та деяких дорослих.
Кандидоз (ротової порожнини, генітальний або шкірний)	Місцевий міконазол, суспензія ністатину (для полоскання рота), клотримазолові льодяники, пероральний флуконазол, а також креми та супозиторії з ністатином, міконазолом або клотримазолом	Азолові протигрибкові препарати інгібують шлях CYP3A4 та збільшують експозицію бедаквіліну та претоманіду; супутнє застосування слід обмежувати <2 тижнями. Флуконазол є менш потужним інгібітором і може застосовуватися довше 2 тижнів, за умови більш ретельного моніторингу ПР, пов'язаних з бедаквіліном.
Шкірні реакції та свербіж	Крем з гідрокортизоном, лосьйони з каламіном та каладрилом, антигістамінні препарати, пероральний преднізон, сонцезахисні засоби, зволожуючі лосьйони та місцевий бензоїл пероксид	Деякі антигістамінні препарати (наприклад, дифенгідрамін, але **не** левоцетиризин або цетиризин) пов'язані з подовженням інтервалу QT.
Депресія	СІЗЗ(наприклад, флуоксетин та сертралін) та ТЦА (наприклад, амітриптилін)	Існує ризик серотонінового синдрому при одночасному застосуванні СІЗЗ та лінезоліду. ТЦА пов'язані з подовженням інтервалу QTc.
Діарея	Лоперамід та препарати цинку	Не застосовувати лоперамід у дітей віком <2 років.

Показання	Препарати	Примітки
Втрата електролітів	Замісна терапія препаратами калію, магнію та кальцію (пероральні та внутрішньовенні форми), препарати вітаміну D, амілорид та спіронолактон	Пероральні препарати калію та магнію спричиняють нудоту, блювання та діарею. Вітамін D сприяє засвоєнню кальцію.
Гастрит	Блокатори H2-рецепторів (наприклад, циметидин), інгібітори протонної помпи (наприклад, лансопразол) та антациди	Інгібітори протонної помпи пов'язані з подовженням інтервалу QTc Антациди зменшують абсорбцію фторхінолонів.
Гіпотиреоз	Левотироксин	Контролювати рівень ТТГ щомісяця та коригувати дозу до стабілізації рівня ТТГ в межах норми.
Безсоння	Седативні антидепресанти (наприклад, амітриптилін у низькій дозі), антигістамінні препарати (наприклад, дименгідринат) та мелатонін	ТЦА пов'язані з подовженням інтервалу QTc.
Нудота та блювання	Метоклопрамід, ондансетрон, дименгідринат, прохлорперазин, прометазин та бензодіазепіни (наприклад, діазепам та лоразепам)	Деякі протиблювотні засоби, такі як ондансетрон (відомий ризик) та метоклопрамід (умовний ризик), пов'язані з подовженням інтервалу QTc.
Біль (скелетно-м'язовий, артралгія та головний біль)	Парацетамол/ацетамінофен, НПЗЗ (наприклад, індометацин та ібупрофен) та кодеїн	-
Периферична нейропатія	Прегабалін, габапентин, амітриптилін та карбамазепін	ТЦА пов'язані з подовженням інтервалу QTc. Карбамазепін індукує метаболізм бедаквіліну.
Профілактика нейропатичних ускладнень ізоніазиду та теризидону або циклосерину	Піридоксин (вітамін B6)	Звичайна доза становить 50 мг на добу для дорослих, 25 мг на добу для дітей віком ≥5 років та 12,5 мг на добу для дітей віком <5 років. Не перевищувати подвійну добову дозу, оскільки (як не парадоксально) це може погіршити симптоми.
Психоз	Галоперидол та рисперидон	Галоперидол та рисперидон можуть подовжувати інтервал QT.
Системні реакції гіперчутливості	Антигістамінні препарати (наприклад, дифенгідрамін, хлорфенірамін та дименгідринат) та кортикостероїди (наприклад, преднізон, преднізолон та дексаметазон)	Деякі антигістамінні препарати (наприклад, дифенгідрамін) пов'язані з подовженням інтервалу QTc.
Вестибулярні симптоми	Антигістамінні препарати (наприклад, меклізин, дименгідринат та прометазин)	Деякі антигістамінні препарати пов'язані з подовженням інтервалу QTc

АЕ: побічна реакція; H2: гістаміновий тип 2; НПЗЗ: нестероїдний протизапальний засіб; СІЗЗС: селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну; ТБ: туберкульоз; ТЦА: трициклічний антидепресант; ТТГ: тиреотропний гормон.

Ведення ПР, пов’язаних із схемою BPaLM

Серед 109 учасників, включених у дослідження Nix-TB, які отримували схему BPaL (1200 мг/добу), 57% мали ПР Ступеня 3 або 4, а 17% мали серйозні ПР. Понад 80% усіх учасників мали периферичну нейропатію, причому більшість повідомляли про легкі або помірні симптоми, а 37% мали анемію (22). У дванадцяти учасників (11%) спостерігалося підвищення рівня АЛТ, а в 11 (10%) – підвищення рівня АСТ до рівня, що в три рази перевищує верхню межу норми (ВМН); у жодного учасника не було подовження інтервалу QT понад 480 мс (22). У дослідженні ZeNix периферична нейропатія Ступеня 3 або нижче була зареєстрована в 11 з 45 учасників (24%) у групі, яка отримувала 600 мг лінезоліду протягом 26 тижнів. Лабораторно підтверджена мієлосупресія була зареєстрована в одного з 45 учасників (2%), який отримував 600 мг лінезоліду протягом 26 тижнів. У всіх групах лікування 47 зі 181 учасника (26%) мали одну або кілька ПР, пов’язаних з печінкою, з аналогічною кількістю в кожній групі (23). У дослідженні TB-PRACTECAL 17% (26/151) учасників групи BPaLM мали ПР Ступеня 3 або вище або серйозні ПР під час або протягом 30 днів після лікування, порівняно з 47% (71/151) у групі стандартного лікування (24).

У багатоцентровому оперативному дослідженні, що використовувало схему BPaL,[2] 32 ПР особливого інтересу (ПРСОІ), пов’язані з лінезолідом, виникли в когорті з 53 пацієнтів, які отримували лінезолід у дозі 600 мг/добу, і дві з цих ПРСОІ (6,3%) були класифіковані як Ступінь тяжкості 3 або 4. У групі з 297 пацієнтів, які отримували лінезолід у дозі 1200 мг/добу, виникло 308 ПРСОІ; серед них 79 (25,6%) були класифіковані як Ступінь тяжкості 3 або 4: периферична нейропатія (39/79), мієлосупресія (38/79) або неврит зорового нерва (2/79). В ініціативі LIFT-TB показник серйозних ПР, зареєстрованих серед пацієнтів, які отримували лікування BPaL, становив 24% (n=323) (25).

Незалежно від ПР, понад 90% учасників досліджень Nix-TB, ZeNix та TB-PRACTECAL змогли завершити понад 75% максимальної запланованої дози та тривалості лікування лінезолідом (22). В ініціативі LIFT-TB 46% пацієнтів, які отримували схему BPaL (148/323), мали ПР, що призвели до модифікації лікування (25). Серед пацієнтів, які застосовували лінезолід у дозі 600 мг/добу, показник остаточної відміни лінезоліду через периферичну нейропатію або неврит зорового нерва становив 7,5% (4/53). У групі пацієнтів, які застосовували лінезолід у дозі 1200 мг/добу (n=297), 42 пацієнти (14%) змушені були остаточно відмінити лінезолід через периферичну нейропатію (30/42), неврит зорового нерва (7/42) або мієлосупресію (5/42).[2]

Таблиця A2.5 надає загальні визначення тяжкості ПР від Ступеня 1 до Ступеня 4. Таблиця A2.6 пропонує способи ведення ПР, пов’язаних із схемою BPaLM, відповідно до їхньої класифікації тяжкості.

Периферична нейропатія

Периферична нейропатія надзвичайно часто зустрічається у пацієнтів, які приймають лінезолід у дозі 1200 мг/добу, і спостерігалася у 81% пацієнтів у дослідженні Nix-TB. Дослідження ZeNix та TB-PRACTECAL, які використовували схему BPaLM або BPaL з нижчими дозами або коротшою тривалістю застосування лінезоліду, ніж 1200 мг протягом 6 місяців, показали високу ефективність та покращену безпеку, включно з аспектами, пов’язаними з периферичною нейропатією. У дослідженні ZeNix периферична нейропатія виникла у 38% осіб, які отримували лінезолід у дозі 1200 мг/добу, та у 24% осіб, які отримували лінезолід у дозі 600 мг/добу.

У багатоцентровому оперативному дослідженні зі схемою BPaL 32,1% (17/53) осіб, які отримували лінезолід у дозі 600 мг, мали периферичну нейропатію, причому жодного випадку Ступеня 3 або вище. У групі лінезоліду в дозі 1200 мг 58,6% (174/297) пацієнтів мали периферичну нейропатію, з яких 22,4% (39/174) були Ступеня 3 або вище.[2]

Периферична нейропатія зазвичай виникає приблизно через 3 місяці після початку лікування, з проявом через кілька тижнів застосування препарату, залежно від дози та тривалості лікування

[2] Багатоцентрове оперативне дослідження ефективності та безпеки схеми BPaL для лікування лікарсько-стійкого туберкульозу: Неопублікований аналіз часткової когорти (350 осіб, включених з Індонезії, Киргизстану, Філіппін, Узбекистану, В’єтнаму [ініціатива LIFT-TB], та Нігерії). 2020–2023. KNCV Tuberculosis Foundation (KNCV TB Plus). 2024.

лінезолідом. Серед пацієнтів, у яких розвивається середній бал за шкалою BPNS, що вказує на помірну або тяжку нейропатію, медіана часу до повернення до бала, що вказує на відсутність або легку нейропатію, становила 3 місяці. Після зменшення дози, переривання або відміни лінезоліду симптоми можуть зникнути або значно покращитися. Однак, у деяких випадках дискомфорт зберігався, що підкреслює важливість ретельного моніторингу протягом усього періоду лікування

Мієлосупресія

У дослідженні Nix-TB, де лінезолід призначався в дозі 1200 мг/добу, мієлосупресія виникла у 52 пацієнтів (48%); серед 40 з цих пацієнтів (37% популяції дослідження), які мали анемію, у семи спостерігалося зниження рівня Hb до менше 80 г/л. У більшості пацієнтів, у яких спостерігалася ця ПР, вона виникла протягом перших 2 місяців лікування, причому результати були подібними у коінфікованих ВІЛ та неінфікованих пацієнтів, а також у пацієнтів, які отримували різні початкові дози лінезоліду. У дослідженні ZeNix мієлосупресія виникла у 22% осіб, які отримували лінезолід у дозі 1200 мг/добу, порівняно з 2% осіб, які отримували 600 мг/добу.

У багатоцентровому оперативному дослідженні зі схемою BPaL 13 пацієнтів (24,53%), які отримували лінезолід у дозі 600 мг/добу, мали мієлосупресію, причому жодного випадку Ступеня 3 або вище. У групі лінезоліду в дозі 1200 мг 125 пацієнтів (42,1%) мали мієлосупресію, 38 (30,4%) з яких були Ступеня 3 або вище. Мієлосупресія зазвичай виникала протягом перших трьох місяців лікування і у більшості пацієнтів з цією ПР була усунена.[3]

Неврит зорового нерва

Серед усіх протитуберкульозних препаратів лінезолід є найпоширенішою причиною невриту зорового нерва, причому стан здебільшого розвивається після 3 місяців лікування. У пацієнтів можуть розвиватися безболісні, прогресуючі, двосторонні, симетричні порушення зору.

У дослідженні Nix-TB розлади зорового нерва були зареєстровані у 11% пацієнтів, причому більшість ПР були Ступеня 1 або Ступеня 2. Два випадки були зареєстровані як серйозні ПР з підтвердженим невритом або нейропатією зорового нерва; обидва випадки минули після відміни лінезоліду, при цьому гострота зору повернулася до початкових рівнів. Для порівняння, у дослідженні ZeNix неврит зорового нерва виник у чотирьох пацієнтів (9%), які отримували лінезолід у дозі 1200 мг/добу, і жодного випадку в групі, яка отримувала 600 мг/добу. Усі чотири випадки минули після відміни лінезоліду.

У багатоцентровому оперативному дослідженні неврит зорового нерва був зареєстрований в 11 осіб із когорти з 350, які отримували схему BPaL. У групі лінезоліду в дозі 600 мг на добу у двох з 53 пацієнтів (3,8%) розвинувся неврит зорового нерва, і обидва випадки минули або покращилися до кінця лікування. У групі лінезоліду в дозі 1200 мг на добу у дев'яти з 297 пацієнтів (3%) спостерігався неврит зорового нерва, який минув або покращився до кінця лікування у всіх них, включаючи два випадки, що минули із залишковими явищами.[3]

Гепатотоксичність

У пацієнтів, які отримують схему BPaLM, медикаментозне ураження печінки може бути результатом застосування претоманіду або бедаквіліну, і рідше – інших препаратів. Хронічне захворювання печінки, вторинне щодо алкогольного захворювання печінки або інфекції вірусом гепатиту B або C, підвищує ризик медикаментозного ураження печінки серед пацієнтів, які отримують лікування з приводу ЛС-ТБ (26).

[3] Багатокраїнове оперативне дослідження ефективності та безпеки схеми BPaL для лікування ЛС-ТБ. Неопублікований аналіз часткової когорти (350 осіб, включених з Індонезії, Киргизстану, Філіппін, Узбекистану, В'єтнаму [ініціатива LIFT-TB], та Нігерії). 2020–2023. KNCV Tuberculosis Foundation (KNCV TB Plus). 2024.

Подовження інтервалу QTc

У пацієнтів, які отримують схему BPaLM, бедаквілін та моксифлоксацин, як відомо, пов'язані з подовженням інтервалу QT, що реєструється на ЕКГ.[4] Однак, подовження інтервалу QT Ступеня 3 або вище рідко реєструється серед пацієнтів, які отримують схему BPaLM або BPaL.

Таблиця A2.5. **Загальні визначення шкали тяжкості побічних реакцій**

Ступінь 1 **Легкий**	**Ступінь 2** **Помірний**	**Ступінь 3** **Тяжкий**	**Ступінь 4** **Потенційно загрозливий для життя**
Легкі симптоми, що не спричиняють або спричиняють мінімальне втручання у звичайну соціальну та функціональну діяльність, без показань до втручання.	Помірні симптоми, що спричиняють більше, ніж мінімальне втручання у звичайну соціальну та функціональну діяльність, з показаннями до втручання.	Тяжкі симптоми, що спричиняють нездатність виконувати звичайну соціальну та функціональну діяльність, з показаннями до втручання або госпіталізації.	Симптоми, що потенційно загрожують життю, спричиняють нездатність виконувати основні функції самообслуговування, з показаннями до втручання для запобігання стійкому ураженню, постійній інвалідності або смерті.[4]

Джерело: US Department of Health and Human Services, 2017 *(27)*.

[4] Вебсайт https://crediblemeds.org/ містить перелік препаратів, що мають ефект подовження інтервалу QT. https://crediblemeds.org/

Таблиця А2.6. Ведення поширених ПР, пов’язаних із схемою BPaLM, відповідно до класифікації тяжкості

	Ступінь тяжкості			
Побічна реакція	**Ступінь 1** **Легкий**	**Ступінь 2** **Помірний**	**Ступінь 3** **Тяжкий**	**Ступінь 4** **Загрозливий для життя**
Периферична нейропатія				
Парестезія (печіння, поколювання тощо)	Легкий дискомфорт, лікування не потрібне, та/або суб'єктивний бал за шкалою BPNS для сенсорної нейропатії 1–3 з будь-якого боку	Помірний дискомфорт, потрібне ненаркотичне знеболення, та/або суб'єктивний бал за шкалою BPNS для сенсорної нейропатії 4–6 з будь-якого боку	Сильний дискомфорт, потрібне наркотичне знеболення (зі симптоматичним покращенням), та/або суб'єктивний бал за шкалою BPNS для сенсорної нейропатії 7–10 з будь-якого боку	Обмежує працездатність, або не реагує на наркотичне знеболення
Дії	Ретельно моніторувати пацієнта на предмет будь-якого прогресування симптомів. Проінструктувати пацієнта негайно звернутися до клініки, якщо біль, оніміння або поколювання посилюються. Проінформувати пацієнта, що при прогресуванні симптомів може знадобитися	Ведення залежить від застосовуваної схеми, BPaLM або BPaL, статусу чутливості до фторхінолонів (ФХ), та тривалості лікування. За наявності резистентності до моксифлоксацину або невідомої резистентності до ФХ, наслідки відміни лінезоліду є більш значними, оскільки пацієнт може залишитися з	Може потребувати остаточної відміни Lzd; однак, у деяких випадках після перерви у прийомі препарату на 2–4 тижні та повернення до ПР Ступеня 2, Lzd може бути відновлений і переноситися, часто в нижчій дозі, за умови, що ПР не повертається до Ступеня 3 або 4	оже потребувати остаточної відміни Lzd; однак, у деяких випадках після перерви у прийомі препарату на 2–4 тижні та повернення до ПР Ступеня 2, Lzd може бути відновлений і переноситися, часто в нижчій дозі, за умови, що ПР не повертається до Ступеня 3 або 4
		Якщо ПР виникає протягом перших 9 тижнів, ретельний клінічний моніторинг, як описано для Ступеня 1. Підтримувати пацієнтів протягом перших 9 тижнів та уникати зменшення дози	Якщо ПР виникає протягом перших 9 тижнів, змінити схему	Якщо ПР виникає протягом перших 9 тижнів, змінити схему

Побічна реакція	Ступінь тяжкості Ступінь 1 Легкий	Ступінь 2 Помірний	Ступінь 3 Тяжкий	Ступінь 4 Загрозливий для життя
		Якщо ПР виникає після перших 9 тижнів, призупинити прийом Lzd на 1–2 тижні та відновити у звичайній дозі, якщо переноситься, або зменшити дозу до 300 мг на добу.	Якщо ПР виникає після перших 9 тижнів, призупинити прийом Lzd на 2–4 тижні, потім можна зменшити дозу до 300 мг на добу.	Якщо ПР виникає після перших 9 тижнів, призупинити прийом Lzd на 2–4 тижні, потім можна зменшити дозу до 300 мг на добу.
		Якщо ПР виникає в останні 8 тижнів, розглянути можливість відміни Lzd та продовження решти схеми.	Якщо ПР виникає в останні 8 тижнів, відмінити Lzd та продовжити решту схеми.	Якщо ПР виникає в останні 8 тижнів, відмінити Lzd та продовжити решту схеми.
Мієлосупресія (анемія, тромбоцитопенія або нейтропенія)				
Анемія (рівень Hb)	95-105 г/л	80-94 г/л	65–79 г/л або значне падіння рівня Hb: 25% або більше від початкового рівня пацієнта	< 65 г/л
Зниження кількості тромбоцитів (оскільки низький рівень тромбоцитів може бути тимчасовим, повторіть аналіз протягом тижня перед прийняттям будь-яких рішень)	75-99.999 × 10^9/л	50-74.999 × 10^9/л	20-49.999 × 10^9/л	< 20 × 10^9/л

	Ступінь тяжкості			
Побічна реакція	**Ступінь 1 Легкий**	**Ступінь 2 Помірний**	**Ступінь 3 Тяжкий**	**Ступінь 4 Загрозливий для життя**
Зниження абсолютної кількості нейтрофілів (оскільки нейтропенія може бути тимчасовою, повторіть аналіз протягом тижня перед прийняттям будь-яких рішень)	1.0-1.5 × 10^9/л	0.75-0.999 × 10^9/л	0.5-0.749 × 10^9/л	<0.5 × 10^9/л
Дії при анемії	Ретельно моніторувати щонайменше кожні 2 тижні	Розглянути госпіталізацію, повторювати ЗАК щонайменше щотижня	Розглянути госпіталізацію, повторювати ЗАК щонайменше щотижня	Розглянути госпіталізацію, повторювати ЗАК щонайменше щотижня
Дії при всіх типах мієлосупресії (анемія, тромбоцитопенія або нейтропенія)	Ретельно моніторувати	Якщо ПР виникає протягом перших 9 тижнів, призупинити прийом препарату на 1–2 тижні, потім відновити у повній дозі, якщо переноситься, або зменшити дозу до 300 мг на добу, якщо повна доза не переноситься	Якщо ПР виникає протягом перших 9 тижнів, змінити схему	Якщо ПР виникає протягом перших 9 тижнів, змінити схему
		Якщо ПР виникає після перших 9 тижнів, призупинити прийом препарату на 1–2 тижні, потім можна зменшити дозу до 300 мг на добу	Якщо ПР виникає після перших 9 тижнів, призупинити прийом Lzd на 1–2 тижні, потім можна зменшити дозу до 300 мг на добу; розглянути переливання крові обсягом щонайменше однієї пінти або еритроцитарної маси	Якщо ПР виникає після перших 9 тижнів, призупинити прийом Lzd на 1–2 тижні, потім можна зменшити дозу до 300 мг на добу; розглянути переливання крові обсягом щонайменше однієї пінти або еритроцитарної маси
		Якщо ПР виникає в останні 8 тижнів, відмінити Lzd та продовжити решту схеми.	Якщо ПР виникає в останні 8 тижнів, відмінити Lzd та продовжити решту схеми; вжити заходів для корекції тромбоцитопенії	Якщо ПР виникає в останні 8 тижнів, відмінити Lzd та продовжити решту схеми; вжити заходів для корекції тромбоцитопенії

	Ступінь тяжкості			
Побічна реакція	**Ступінь 1 Легкий**	**Ступінь 2 Помірний**	**Ступінь 3 Тяжкий**	**Ступінь 4 Загрозливий для життя**
Подовження інтервалу QTc				
Подовження інтервалу QT (QTcФ)	450-480 мс	481-500 мс	>500 мс без ознак або симптомів серйозної аритмії	>500 мс та одне з наступного: Td P або поліморфна шлуночкова тахікардія, або ознаки чи симптоми серйозної аритмії
Дії			Повторити ЕКГ після того, як пацієнт відпочине щонайменше 10 хв; госпіталізувати, якщо можливо, та відновити рівень електролітів за необхідності; якщо QTcФ залишається >500 мс, припинити схему та повторити ЕКГ протягом 2-5 днів; переконатися, що пацієнт не приймає інших препаратів, що подовжують інтервал QT; виключити гіпотиреоз; та відновити схему BPaLM, як тільки QTcФ ≤500 мс.	Всією схемою лікування слід припинити(наприклад, перервати прийом BPaLM); госпіталізувати та відновити рівень електролітів за необхідності; переконатися, що пацієнт не приймає інших препаратів, що подовжують інтервал QT; та виключити гіпотиреоз.
Неврит зорового нерва				
Розлад зорового нерва (це залежить від того, якою була гострота зору пацієнта до прийому Lzd)	Безсимптомно, лише клінічні або діагностичні спостереження (зазвичай вважається падінням на два рядки за таблицею Снеллена)	Обмеження зору ураженого ока (20/40 [6/12] або краще)	Обмеження зору ураженого ока (гірше, ніж 20/40 [6/12], але краще, ніж 20/200 [6/60])	Сліпота (20/200 [6/60] або гірше) ураженого ока

	Ступінь тяжкості			
Побічна реакція	**Ступінь 1** **Легкий**	**Ступінь 2** **Помірний**	**Ступінь 3** **Тяжкий**	**Ступінь 4** **Загрозливий для життя**
Дії	Негайно припинити прийом Lzd у разі будь-якої підозри на неврит зорового нерва і не відновлювати його; направити до офтальмолога (для схеми BPaL/BPaLM див. настанови щодо модифікації дозування Lzd).	Негайно припинити прийом Lzd у разі будь-якої підозри на неврит зорового нерва і не відновлювати його; направити до офтальмолога (для схеми BPaL/BPaLM див. настанови щодо модифікації дозування Lzd).	Негайно припинити прийом Lzd у разі будь-якої підозри на неврит зорового нерва і не відновлювати його; направити до офтальмолога (для схеми BPaL/BPaLM див. настанови щодо модифікації дозування Lzd).	Негайно припинити прийом Lzd у разі будь-якої підозри на неврит зорового нерва і не відновлювати його; направити до офтальмолога (для схеми BPaL/BPaLM див. настанови щодо модифікації дозування Lzd).
Гепатит				
ALT	1.1-3.0 × ВМН	>3.0-5.0 × ВМН	>5.0-20.0 × ВМН	>20.0 × ВМН
AST	1.1-3.0 × ВМН	>3.0-5.0 × ВМН	>5.0-20.0 × ВМН	>20.0 × ВМН
Дії (виключити інші причини гепатотоксичності; наприклад, алкоголь, вірусні гепатити, гепатотоксичні препарати для лікування супутніх захворювань)	Продовжити схему лікування; спостерігати за пацієнтами до зникнення (повернення до початкового рівня) або стабілізації рівнів АСТ/АЛТ.	Продовжити схему лікування; спостерігати за пацієнтами до зникнення (повернення до початкового рівня) або стабілізації рівнів АСТ/АЛТ.	Припинити прийом усіх препаратів, включаючи протитуберкульозні препарати; повторювати ПФП щотижня; лікування може бути відновлено після усунення токсичності (для схеми BPaL/BPaLM див. настанови щодо модифікації дозування Lzd).	Припинити прийом усіх препаратів, включаючи протитуберкульозні препарати; повторювати ПФП щотижня; лікування може бути відновлено після усунення токсичності (для схеми BPaL/BPaLM див. настанови щодо модифікації дозування Lzd).

ПР: побічна реакція; АЛТ: аланінамінотрансфераза; АСТ: аспартатамінотрансфераза; BPaL: бедаквілін, претоманід та лінезолід; BPaLM: бедаквілін, претоманід, лінезолід та моксифлоксацин; BPNS: скринінг короткої периферичної нейропатії; ЗАК: загальний аналіз крові; ЕКГ: електрокардіографія; Hb: гемоглобін; ПФП: печінкові функціональні проби; Lzd: лінезолід; MWF: понеділок, середа, п'ятниця; QTcФ: скоригований інтервал QT за формулою Фрідерічі; ТБ: туберкульоз; TdP: піруетна тахікардія; ВМН: верхня межа норми.

Джерела (Додаток 2)

1. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf).
2. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2020;8:383–94. doi: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3.
3. Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kuksa L et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. Eur Respir J. 2019;54:1901522. doi: https://doi.org/10.1183/13993003.01522-2019.
4. Tack I, Dumicho A, Ohler L, Shigayeva A, Bulti AB, White K et al. Safety and effectiveness of an all-oral, bedaquiline-based, shorter treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in high human immunodeficiency virus (HIV) burden rural South Africa: a retrospective cohort analysis. Clin Infect Dis. 2021;73:e3563–e71. doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1894.
5. Conradie F, Phillips P, Badat T. High rate of successful outcomes treating RR-TB with a delamanid-bedaquiline regimen in BEAT Tuberculosis: an interim analysis. World Conference on Lung Health 2022. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2022.
6. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, Solanki R, Sridhar R, Anande L et al. Bedaquiline, delamanid, linezolid and clofazimine for treatment of pre-extensively drug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 2022;76:e938–46. doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciac528.
7. Schaaf HS, Thee S, van der Laan L, Hesseling AC, Garcia-Prats AJ. Adverse effects of oral second-line antituberculosis drugs in children. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:1369–81. doi: https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1216544.
8. Management of drug-resistant tuberculosis in pregnant and peripartum people: a field guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; 2022.
9. Clinical and programmatic guide for patient management with new TB drugs. version 4.0 Paris: endTB Consortium; 2018 (https://endtb.org/sites/default/files/2018-04/Guide%20for%20New%20TB%20Drugs%20Version%204.0.pdf).
10. Isanaka S, Mugusi F, Urassa W, Willett WC, Bosch RJ, Villamor E et al. Iron deficiency and anemia predict mortality in patients with tuberculosis. J Nutr. 2012;142:350–7. doi: https://doi.org/10.3945/jn.111.144287.
11. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Giraud F, Beltrand E et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. J Antimicrob Chemother. 2004;54:798–802. doi: https://doi.org/10.1093/jac/dkh409.
12. Ishihara S. Ishihara instructions: the series of plates designed as a test for color deficiency. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd; No date (https://web.stanford.edu/group/vista/wikiupload/0/0a/Ishihara.14.Plate.Instructions.pdf).
13. Azzam D, Ronquillo Y. Snellen chart [website]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558961/).
14. The ASSIST-linked brief intervention for hazardous and harmful substance use: manual for use in primary care. Geneva, World Health Organization. 2012 (https://www.who.int/publications/i/item/the-assist-linked-brief-intervention-for-hazardous-and-harmful-substance-use).
15. Kroenke K, Spitzer RL. The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure. Psychiatric Annals. SLACK Incorporated. 2002;32 509–15. doi: https://doi.org/10.3928/0048-5713-20020901-06.
16. Tyeku N, Apolisi I, Daniels J, Beko B, Memani B, Cengani L et al. Pediatric delamanid treatment for children with rifampicin-resistant TB. Int J Tuberc Lung Dis. 2022;26:986–8. doi: 10.5588/ijtld.22.0264.

17. Summary and recommendations from the second joint meeting of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) and Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP) 14–16 december 2022. Geneva: 2022 (https://www.who.int/publications/m/item/2022-december-acsomp-recommendations).
18. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice ASC. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. Cochrane Db Syst Rev. 2015. doi: https://doi.org/10.1002/14651858.CD010902.pub2.
19. Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. SMJ. 2016;57:55–9. doi: https://doi.org/10.11622/smedj.2016027.
20. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. Tubercle. 1980;61:191–6. doi: https://doi. org/10.1016/0041-3879(80)90038-0.
21. Spellberg B, Yo o T, Bayer AS. Reversal of linezolid-associated cytopenias, but not peripheral neuropathy, by administration of vitamin B6. J Antimicrob Chemother. 2004;54:832–5. doi: https://doi.org/10.1093/jac/ dkh405.
22. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2020;382:893–902. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814.
23. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N et al. Bedaquiline–pretomanid– linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2022;387:810–23. doi: https://doi. org/10.1056/NEJMoa2119430.
24. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z et al. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Respir Med. 2024;12:117–28. doi: https://doi.org/10.1016/ S2213-2600(23)00389-2.
25. Wares DF, Mbenga M, Mirtskhulava V, Quelapio M, Slyzkyi A, Koppelaar I et al. Introducing BPaL: experiences from countries supported under the LIFT-TB project. PLoS One. 2024;19:e0310773. doi: https://doi. org/10.1371/journal.pone.0310773.
26. Lee SS, Lee CM, Kim TH, Kim JJ, Lee JM, Kim HJ et al. Frequency and risk factors of drug-induced liver injury during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20:800–5. doi: https://doi. org/10.5588/ijtld.15.0668.
27. Division of AIDS (DAIDS) table for grading the severity of adult and pediatric adverse events Washington, DC: Division of AIDS National Institute of Allergy and Infectious Diseases. National Institutes of Health. US Department of Health and Human Services; 2017 (https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/corrected-grading-table-v-2-1-with-all-changes-highlighted.pdf).

Додаток 3. моніторинг безпеки препаратів при активному туберкульозі та ведення лікування при лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу

А3.1 Передумови

Фармаконагляд визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як «наука та діяльність, пов'язана з виявленням, оцінкою, розумінням та запобіганням побічним ефектам або будь-яким іншим проблемам, пов'язаним з препаратами». Це фундаментальна діяльність у сфері нагляду за громадським здоров'ям, спрямована на інформування про ведення заходів безпеки пацієнтів у охороні здоров'я. Фармаконагляд є одним з аспектів програмного моніторингу і подібний до того, як багато країн здійснюють рутинний нагляд за лікарською стійкістю туберкульозу (ТБ) на основі діагностичного тестування.

Пацієнти можуть отримувати кращі послуги, якщо моніторинг безпеки препаратів впроваджується паралельно з веденням побічних реакцій (ПР) та побічних реакцій на препарат (ПРП). Багато препаратів для лікування ТБ другого ряду частіше спричиняють токсичні реакції у пацієнтів, ніж препарати першого ряду, що робить фармаконагляд більш важливим у програмному веденні лікарсько-стійкого ТБ (ПВЛСТБ). Реєструючи виникнення ПРП у пацієнтів, які отримують лікування, багато програм вже збирають основні дані, властиві фармаконагляду. Однак, збір таких даних та вимірювання показників з фармаконагляду не є частиною стандартних параметрів, що використовуються при моніторингу пацієнтів з ТБ під час лікування. Отже, у більшості програм характер та частота шкоди, спричиненої самими препаратами, слабо профільовані, і їх можна опосередковано вивести лише з переривання або неефективності лікування. Оскільки програми починають включати нещодавно випущені препарати до схем лікування, ВООЗ рекомендує покращити спроможність здійснювати фармаконагляд, оскільки це є фундаментальним для забезпечення безпеки пацієнтів та оновлення стандартів безпеки пацієнтів, профілів безпеки препаратів та настанов з лікування ТБ.

У листопаді 2014 року у В'єтнамі відбувся семінар ВООЗ за широкою участю зацікавлених сторін та експертів, присвячений визначенню методів активного нагляду за проблемами безпеки препаратів у програмах з ТБ (1). Для покращення розуміння та досягнення широкого консенсусу щодо шляхів забезпечення безпеки пацієнтів, Глобальна програма ВООЗ з ТБ (ВООЗ/ГПТБ) скликала консультативну нараду в Женеві, Швейцарія, для ключових технічних партнерів 28–29 липня 2015 року. Технічні партнери обговорили суттєві вимоги до впровадження активного фармаконагляду та належного ведення ПР та ПРП, що є однією з умов, включених до тимчасових політик ВООЗ щодо застосування нових протитуберкульозних препаратів або нових схем лікування ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) схем. Досягнутий під час цієї зустрічі та подальших обговорень консенсус представлений у рамковій програмі для впровадження моніторингу безпеки препаратів для лікування активної форми туберкульозу(aDSM) (2). Рамкова програма окреслює узгоджені суттєві вимоги до aDSM у пацієнтів, які отримують лікування з приводу лікарсько-стійкого ТБ (ЛС-ТБ), та пропонує ключові терміни, що були адаптовані до специфічного контексту моніторингу безпеки протитуберкульозних препаратів. У цьому розділі надаються рекомендації щодо впровадження політики ВООЗ з aDSM для лікування МЛС-ТБ. Практикуючі лікарі з ТБ,

представники органів охорони здоров’я, планувальники, групи громадського здоров’я, органи регулювання лікарських засобів та інші особи повинні ознайомитися з іншими публікаціями, що стосуються цієї теми (3, 4).

A3.2 Визначення, що використовуються в aDSM[5]

Моніторинг безпеки препаратів при активному туберкульозі та ведення лікування (aDSM) – це активна та систематична клінічна і лабораторна оцінка пацієнтів, які отримують лікування новими протитуберкульозними препаратами, новими схемами лікування МЛС-ТБ або схемами лікування ТБ з широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ), з метою виявлення, ведення та звітування про підозрювані або підтверджені токсичні реакції на препарати. Хоча всі виявлені ПР потребують ведення, основний пакет aDSM вимагає звітування лише про серйозні ПР (СПР). У місцях лікування МЛС-ТБ та ШЛС-ТБ з додатковими ресурсами також можуть моніторуватися інші ПР, що мають клінічну значущість або особливий інтерес для програми, як частина комплексного aDSM.

Побічна реакція на препарат (ПРП) – це шкідлива та небажана відповідь на препарат для лікування ТБ, що виникає при дозах, які зазвичай застосовуються у людини.

Побічна реація (ПР) – це будь-який небажаний медичний випадок, що може виникнути у пацієнта з ТБ під час лікування лікарським засобом, але не обов'язково має причинно-наслідковий зв'язок із цим лікуванням.

серйозна побічна реакція (СПР) – це ПР, що призводить до смерті або стану, який загрожує життю, госпіталізації або подовження госпіталізації, стійкої або значної непрацездатності, або вродженої аномалії. Визначення включає СПР, які не одразу призводять до одного з цих наслідків, але можуть вимагати втручання для запобігання їх виникненню. СПР можуть вимагати радикального втручання, такого як відміна препарату, який підозрюється у спричиненні явища.

Побічна реаціяособливого інтересу – це ПР, документоване як таке, що виникло під час клінічних досліджень, і про яке програма моніторингу спеціально орієнтована звітувати, незалежно від його серйозності, тяжкості або причинно-наслідкового зв'язку з лікуванням ТБ. Центри, що пропонують проміжний та розширений пакети aDSM, включатимуть всі ПР особливого інтересу у свої звіти.

Побічне реакція клінічної значущості – це ПР, яке є серйозним, становить особливий інтерес, призводить до припинення або зміни лікування, або в інший спосіб оцінюється як клінічно значуще клініцистом. Центри, що пропонують розширений пакет aDSM, включатимуть всі ПР клінічної значущості у свої звіти.

Побічне явище, що призвело до припинення лікування або зміни дозування препарату – це явище, що спонукає клініциста припинити, тимчасово перервати або змінити дозування одного або кількох препаратів, незалежно від його серйозності, тяжкості або причинно-наслідкового зв'язку з лікуванням ТБ.

Причинно-наслідковий зв'язок – це зв'язок між впливом (A) та явищем (B), при якому A передує та спричиняє B. Це може стосуватися причинного зв'язку між впливом препарату для лікування ТБ та виникненням побічної реакції.

Оцінка причинності – це оцінка ймовірності того, що препарат для лікування ТБ був причинним агентом спостережуваної побічної реакції.

Профіль безпеки препарату – це опис переваг, ризиків та токсичності певного препарату або схеми лікування ТБ, що конкретизує будь-які відомі або ймовірні проблеми безпеки, протипоказання, застереження, профілактичні заходи та інші особливості, про які користувач повинен знати для захисту здоров’я пацієнта з ТБ.

Сторожові центри – це центри, які, окрім основного пакету aDSM, також здійснюють проміжний або розширений рівні моніторингу безпеки препаратів.

---

[5] Визначення деяких термінів були модифіковані порівняно із загальновживаними, щоб краще відповідати контексту національних програм з ТБ (НТП).

Сигнал – це повідомлена інформація про можливий причинно-наслідковий зв'язок між ПР та препаратом для лікування ТБ, причому цей зв'язок був раніше невідомим або неповно задокументованим, або представляє новий аспект відомого зв'язку. Він охоплює інформацію, що походить з одного або кількох джерел, яка оцінюється як достатньо ймовірна, щоб виправдати перевірку (5).

А3.3 Що моніторувати при aDSM

ВООЗ рекомендує aDSM для всіх пацієнтів з МР/РР-ТБ, які отримують лікування новими препаратами (наприклад, бедаквілін, деламанід або претоманід), перепрофільованими препаратами (наприклад, лінезолід, клофазимін) або новими схемами лікування (наприклад, 6-місячна схема BPaLM/BPaL, 9-місячна повністю пероральна схема лікування або інші схеми лікування, що включають кілька нових та перепрофільованих препаратів). Належне та своєчасне ведення всіх ПР та ПРП є невід'ємною складовою aDSM та догляду за пацієнтами.

Пріоритетом для моніторингу є виявлення СПР, що призводять до госпіталізації або подовження госпіталізації, стійкої значної непрацездатності, вродженої аномалії, стану, що загрожує життю, або смерті. Необхідно повідомляти про СПР відповідно до визначення настанов Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для застосування людиною (ICH) (6). Слід повідомляти про всі випадки смерті, і постійно збирати якомога більше відповідної інформації про причину смерті. Це може вимагати отримання інформації з кодування реєстрації актів цивільного стану. Повідомлення про ПР та інші реації (наприклад, вплив під час вагітності та лактації) може вимагатися, головним чином на основі того, що відомо про профіль безпеки нового агента, а також щодо інших можливих шкідливих наслідків, які ще не описані.

Отже, необхідні всі розумні заходи для забезпечення моніторингу безпеки пацієнтів паралельно з ефективністю лікування. У цій ситуації не очікується, що спонтанне повідомлення забезпечить належний рівень догляду, і підходи активного та когортного моніторингу безпеки препаратів вважаються необхідними для покращення раннього та систематичного виявлення та ведення шкідливих наслідків. Також важливо точно збирати дані з безпеки, щоб забезпечити належне розслідування будь-якого ПР та уникнути поспішних висновків щодо причинного препарату. Когортний підхід є важливим для уникнення упередженості при відборі пацієнтів або вимірюванні явищ; це також найкращий спосіб вивести потенційний зв'язок явища з даним впливом, і він надає знаменники та базові дані для аналізу. Багато практикуючих лікарів з ТБ не знайомі з концепцією «когортного моніторингу явищ» та іншою загальноприйнятою термінологією фармаконагляду, що ускладнює для них дотримання останніх рекомендацій щодо впровадження компонента моніторингу безпеки препаратів у програми ПВЛСТБ. Отже, підхід aDSM окреслює узгоджені «суттєві вимоги до активного моніторингу та ведення безпеки препаратів у пацієнтів, які отримують лікування з приводу лікарсько-стійкого ТБ». Він пропонує ключові терміни, що були адаптовані до специфічного контексту моніторингу активної форми ТБ. Ця адаптація має допомогти спільноті з ТБ спілкуватися спільною мовою під час реалізації необхідних заходів з безпеки препаратів.

Запис та звітність в рамках aDSM насамперед спрямовані на СПР як основну вимогу. Місця лікування ПВЛСТБ з додатковими ресурсами можуть також моніторувати інші ПР, що мають клінічну значущість або особливий інтерес для програми ПВЛСТБ як частина розширеного підходу aDSM.

aDSM є важливим, коли пацієнти отримують лікування препаратом, профіль безпеки якого ще не є повним. Це не залежить від кількості включених пацієнтів. Моніторинг має бути тісно пов'язаний з ранніми діями для запобігання та ведення будь-яких серйозних наслідків для окремого пацієнта. Національна програма також повинна прагнути збирати дані у приватному секторі та через державно-приватне партнерство.

aDSM призначений для виявлення не тільки відомих реакцій, пов'язаних з препаратом, але й будь-яких неочікуваних ефектів лікування (деякі з них можуть бути насправді корисними для пацієнта). Для aDSM нетяжке явище може бути раннім проявом більш значущого процесу (наприклад, дозозалежний ефект).

Там, де це можливо для програми, такі явища повинні фіксуватися у формах збору даних. Для зменшення робочого навантаження внесення цієї інформації до бази даних aDSM має бути необов'язковим.

A3.4 Цілі aDSM

Загальні цілі aDSM полягають у зниженні ризиків, пов'язаних із шкодою від препаратів, у пацієнтів, які отримують лікування другого ряду з приводу ЛС-ТБ, та у генерації стандартизованих даних aDSM для інформування майбутніх оновлень політики щодо застосування таких препаратів. Для досягнення цих цілей aDSM включає чотири основні види діяльності:

- Пацієнти, для яких застосовується aDSM, повинні проходити активну та систематичну клінічну і лабораторну оцінку під час лікування для виявлення токсичності препаратів та ПР.
- Усі виявлені ПР повинні вестися своєчасно, щоб забезпечити найкращий можливий догляд за пацієнтом (як описано в **Додатку 2**).
- Стандартизовані дані повинні систематично збиратися та звітуватися про будь-яке виявлене СПР:[6] ці дані згодом будуть використані для характеристики типів СПР, оцінки безпеки лікування та інформування майбутньої політики щодо застосування цих препаратів.
- Покращення доказової бази для глобальної політики щодо нових та перепрофільованих препаратів.

Щоб доказова база покращилася, дані ПР, зібрані національними органами влади, повинні бути надані для забезпечення глобального моніторингу та об'єднання даних. Цей підхід також корисний для виявлення раніше невизнаних або погано задокументованих ПР. Глобальна база даних з моніторингу активної форми туберкульозу та ведення безпеки протитуберкульозних препаратів була запущена ВООЗ та Спеціальною програмою з досліджень та підготовки кадрів у галузі тропічних хвороб (TDR). Вебсайт aDSM надає детальну інформацію про те, як країни можуть подавати дані. Тісна координація заходів aDSM з основними структурами фармаконагляду на рівні країни є важливою для уникнення дублювання та накладання функцій. Будь-яка майбутня рекомендація ВООЗ щодо застосування за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування (наприклад, деламаніду або бедаквіліну) протягом більше 6 місяців залежатиме від наявності високоякісних даних з безпеки – належне впровадження aDSM є надзвичайно важливим для отримання таких даних.

A3.5 Рівні моніторингу в aDSM

Існує три рівні моніторингу в aDSM:

- базовий пакет – що вимагає моніторингу та звітування про всі СПР;
- проміжний пакет – що включає СПР, а також ПР особливого інтересу; та
- розширений пакет – що включає всі ПР клінічної значущості.

Усі місця лікування ПВЛСТБ, що лікують відповідних пацієнтів новими протитуберкульозними препаратами або новими схемами лікування МЛС-ТБ, або лікують пацієнтів від ШЛС-ТБ, потребують базового пакету. Ці центри лікування повинні, як мінімум, також брати участь у спонтанному повідомленні про ПРП, відповідно до місцевих нормативно-правових актів. Розширення aDSM слід впроваджувати поетапно, за наявності ресурсів.

Про всі виявлені СПР слід повідомляти національному органу, відповідальному за фармаконагляд, відповідно до вимог окремої країни (включаючи терміни подання звітів) та регулярно оцінювати їх причинність.

A3.6 Впровадження aDSM

Впровадження aDSM вимагатиме наступних восьми основних кроків:

1. Створити національний координаційний механізм для aDSM.
2. Розробити план для aDSM.
3. Визначити управлінські та наглядові ролі та відповідальність.

---

[6] Країни та зацікавлені сторони можуть також моніторувати інші ПР особливого інтересу або клінічної значущості (див. наступний розділ).

4. Створити стандартні матеріали для збору даних.
5. Навчити персонал збору даних.
6. Визначити графіки та шляхи збору та звітування даних.
7. Консолідувати дані aDSM в електронному вигляді.
8. Розвинути (або використовувати існуючі) спроможності для виявлення сигналів та оцінки причинності.

В ідеалі, всі вісім кроків повинні бути реалізовані до початку включення пацієнтів на лікування новими препаратами, новими схемами лікування МЛС-ТБ або лікування ШЛС-ТБ. Якщо це неможливо, Крок 4 (Створити стандартні матеріали для збору даних) та Крок 5 (Навчити персонал збору даних) вважаються обов'язковими перед включенням будь-яких пацієнтів.

Повністю функціональний aDSM не вимагається на момент замовлення препаратів або початку лікування пацієнтів. Однак, необхідно мати певні ключові елементи, щоб основні дані з безпеки збиралися для всіх пацієнтів одразу після початку прийому нового препарату або нової схеми. Спроможність для aDSM може бути нарощена протягом наступних місяців.

План aDSM чітко визначатиме діяльність та стандартні операційні процедури (СОП), включаючи план збору даних, звітування показників, аналізу та комунікації. Остаточний документ буде включений до національних настанов з ТБ або ПВЛСТБ. Слід залучати місцевих або міжнародних експертів з безпеки препаратів, а також національний центр фармаконагляду (якщо він функціонує).

Деякі інструменти збору даних для aDSM є окремими від тих, що використовуються для рутинного моніторингу ПВЛСТБ; тим не менш, процес може бути інтегрований з іншим когортним моніторингом бактеріологічної відповіді та результатів, що є стандартною особливістю компонента ПВЛСТБ програм контролю ТБ протягом кількох років (див. Розділ 2 настанов та відповідні додатки). ВООЗ тісно співпрацює з партнерами для подальшої інтеграції aDSM у рутинний моніторинг ПВЛСТБ.

У базовому пакеті aDSM клінічні та лабораторні записи досліджень на початковому етапі та під час регулярних оглядів (наприклад, щомісячно) будуть інтегровані з розширеною версією програмної картки лікування МЛС-ТБ (ТБ другого ряду).

Перед включенням будь-яких пацієнтів, персонал на різних рівнях надання медичної допомоги буде поінформований та навчений застосуванню нових протитуберкульозних препаратів або нових схем (включаючи інструкції щодо заповнення форм aDSM). Ця діяльність повинна бути завершена до включення будь-яких пацієнтів, щоб забезпечити своєчасне виявлення ПР, які потребують ведення, та належний і повний збір інформації.

Усі ПР, виявлені під час рутинного клінічного догляду за пацієнтами, повинні призводити до відповідної та своєчасної реакції ведення для обмеження потенційної шкоди для пацієнта. Щодо моніторингу, мінімальною вимогою для aDSM є реєстрація та повідомлення про всі СПР, незалежно від їхньої тяжкості або того, чи були вони спричинені будь-якими препаратами, яким піддавався пацієнт.

Деякі центри з достатніми ресурсами можуть бути визначені як «сторожові центри» та здійснювати додатковий моніторинг до того, що вимагається базовим пакетом aDSM (наприклад, звітування про ПР особливого інтересу або ПР клінічної значущості, як описано вище). У багатьох країнах законодавство вимагає повідомлення про ПРП національному центру фармаконагляду. У всіх державних та приватних закладах охорони здоров'я практикуючі лікарі з ТБ повинні дотримуватися національних законодавчих вимог щодо такого повідомлення.

Необхідно розробити стандартну форму (у паперовому або електронному форматі) для інформування програми про виникнення будь-якого СПР; зміст форми має бути подібним до тієї, що використовується національним центром фармаконагляду для спонтанного повідомлення. Створення електронної бази даних – або, бажано, адаптація існуючої бази даних пацієнтів з ТБ для включення необхідних додаткових полів даних – є важливим кроком у впровадженні aDSM. Це забезпечить стандартизацію та безпечне зберігання даних. Якщо дані збираються на паперових формах, їх необхідно регулярно вносити до електронної бази даних. Ведення даних в електронному форматі є необхідним для спрощення обміну даними та аналізу даних, а також для генерації показників.

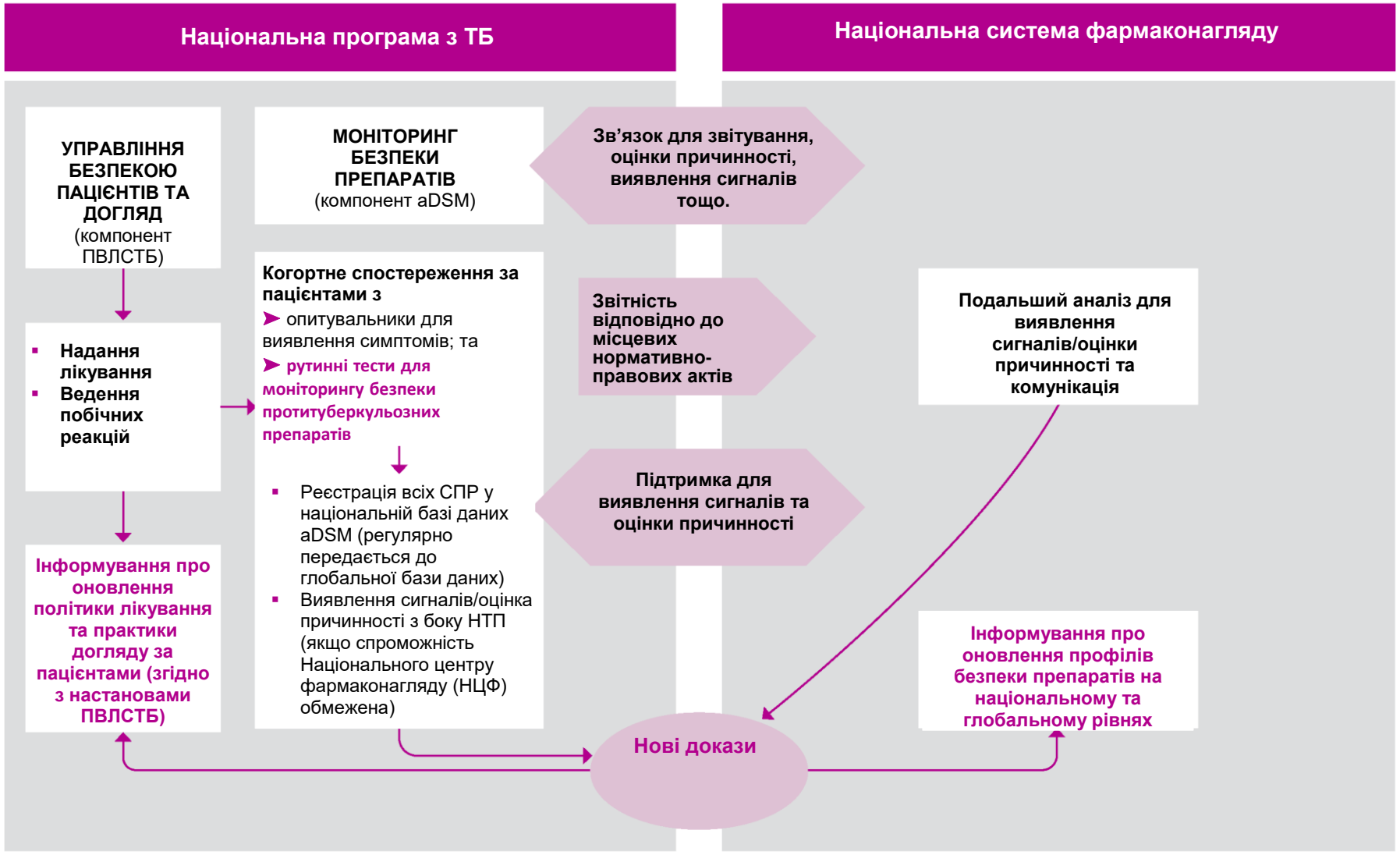
Будуть вжиті заходи для уникнення дублювання роботи шляхом перегляду існуючих баз даних, забезпечення сумісності систем управління даними, консультацій з місцевими органами фармаконагляду та надання прав доступу користувачам до різних даних за необхідності (**Рис. А3.1**). Ролі та відповідальність за ведення та аналіз даних будуть визначені в плані aDSM, щоб уникнути створення паралельних систем звітування про ПРП та використати найкращий можливий досвід з безпеки препаратів у країні.

Рис. А3.1 окреслює основні провідні обов'язки для різних компонентів aDSM; він може бути корисним при розподілі додаткових функцій та пов'язаних потреб у фінансуванні. Ця структура може бути скоригована залежно від місцевих умов; наприклад, якщо національний центр фармаконагляду має обмежену спроможність для реалізації проекту aDSM у країні, може бути погоджено, що національна програма з ТБ (НТП) або технічна установа візьме на себе певні функції. Технічні установи могли б, наприклад, каталізувати створення комітету або протоколу, організовувати навчання або надавати технічну допомогу. Донори могли б відігравати роль у підтримці грантових пропозицій для фармаконагляду та сприяти процесу доступу до ресурсів на рівні країни.

На додаток до виявлення сигналів та оцінки причинності, показники будуть корисними для оцінки охоплення заходів aDSM та узагальнення загального досвіду ПР у пацієнтів, які перебувають під моніторингом. Для цих цілей **Таблиця А3.1** представляє показники, а **Таблиця А3.2** – «профіль безпеки препарату» (1). Необхідні основні лабораторні аналізи та обстеження будуть визначатися протоколом програми.

Також рекомендується розробити графік скринінгу ПР та проведення лабораторних, клінічних та рентгенологічних досліджень. Як перелік елементів даних, так і частота тестування будуть валідовані та адаптовані на основі місцевих потреб перед інтеграцією до протоколу aDSM програми.

Рис. А3.1. Узагальнена модель aDSM в межах структур безпеки препаратів на національному рівні



aDSM: моніторинг безпеки препаратів при активному туберкульозі та ведення лікування; НЦФ: національний центр фармаконагляду; НТП: національна програма з ТБ; ПВЛСТБ: програмне ведення лікарсько-стійкого ТБ; СПР: серйозна побічна реакція; ТБ: туберкульоз.

Джерело: WHO (2014) *(7)*.

A3.7 Ролі, відповідальність та підтримка для впровадження aDSM

Відповідальність за координацію aDSM на національному рівні слід покласти на існуючий експертний орган з ТБ, такий як комітет (або консиліум) з МЛС-ТБ чи технічна робоча група з нових препаратів. Ці комітети повинні мати насамперед науковий та клінічний досвід у сфері лікування МЛС-ТБ та моніторингу безпеки препаратів, але також можуть включати експертизу, важливу для координації та адвокації (наприклад, фінансування, комунікація та представництво пацієнтів). Доки таку групу не буде призначено на цю роль, НТП має призначити особу для координації необхідних заходів aDSM та забезпечення реалізації ключових кроків, згаданих вище, перед включенням пацієнтів.

Кінцевою метою систематичного збору даних в рамках aDSM є забезпечення можливості оцінки причинності для СПР, визначення частоти (показників) СПР та виявлення сигналів. Лікарі, які мають досвід у веденні МЛС-ТБ, вже намагаються оцінювати зв'язки між препаратами та ПРП та вживати відповідних клінічних заходів. Однак, формальна оцінка причинності є окремим процесом, що вимагає залучення інших експертів. У кількох країнах спроможність національних центрів фармаконагляду проводити формальну оцінку причинності є обмеженою, але там, де така спроможність існує, її слід використовувати.

Співробітникам НТП необхідно набути навичок для здійснення основних заходів, пов'язаних з aDSM. Це довгострокова мета, але її необхідно розпочати як частину плану впровадження нових протитуберкульозних препаратів та нових схем лікування МЛС-ТБ. Для здійснення такого нарощування спроможності НТП слід звертатися за місцевою або міжнародною експертизою з оцінки причинності; ВООЗ також співпрацює з партнерами для прискорення цих зусиль.

Впровадження aDSM на рівні НТП буде значно полегшено завдяки знайомству з концепцією когортного спостереження за пацієнтами, що є основою для моніторингу та оцінки програм лікування ТБ та МЛС-ТБ. Графіки тестування, що використовуються в цих проектах, значною мірою відповідали тим, що загально рекомендуються при застосуванні препаратів для лікування ТБ другого ряду.

Досвід обсерваційних досліджень коротших схем лікування МЛС-ТБ показав, що активний моніторинг безпеки препаратів може бути впроваджений у програми за наявності цільового фінансування. Більшість додаткових ресурсів необхідні для проведення клінічного тестування (наприклад, електрокардіографії та аудіометрії) та лабораторних аналізів, а також для збору даних з безпеки препаратів.

Як тільки будуть набуті необхідні навички та встановлені зв'язки з відповідними експертами з безпеки препаратів, передбачається, що оцінка причинності та виявлення сигналів можуть бути організовані в рамках програми ПВЛСТБ, за умови відповідного нарощування спроможності та підтримки з боку експертів з безпеки препаратів (якщо така спроможність відсутня у національній системі фармаконагляду). Потрібно більше роботи для кількісної оцінки витрат на aDSM, і це згодом буде відображено в інструментах, які будуть надані для допомоги користувачам з бюджетуванням.

Клініцисти, які лікують пацієнтів препаратами для лікування ТБ другого ряду, зазвичай знайомі з клінічним моніторингом ПР; однак, ці знання можуть бути недоступні багатьом іншим медичним працівникам у рамках програми. Компонент моніторингу в рамках aDSM також, ймовірно, буде новим для багатьох медичних працівників. ВООЗ/ГПТБ та технічні партнери підтримуватимуть НТП у нарощуванні такої спроможності та інтеграції aDSM у рутинний моніторинг ПВЛСТБ

Таблиця A3.1. Програмні показники для aDSM

Клас	Важливість	Номер та назва показника	Розрахунок	Стратифікація	Виражено як	Джерела даних	Рівень	Період оцінки	Примітки
Охоплення (процес)	Основний	1) Цільові пацієнти з МР/РР-ТБ, включені до когортного моніторингу явищ	Чисельник: Кількість випадків ТБ, які розпочали цільове лікування та включені до aDSM протягом періоду оцінки. Знаменник: Кількість випадків ТБ, які розпочали цільове лікування протягом періоду оцінки та відповідають критеріям включення до aDSM.	Відсутня	Абсолютні числа, частка	Чисельник: Реєстр aDSM Знаменник: Реєстр лікування ТБ другого ряду	Національний; НТП та НЦФ.	3 місяці	Розраховується протягом періоду набору, але не в фазі спостереження після лікування.
Повнота (процес)	Додатково	2) Час до припинення прийому цільового препарату	Різниця у днях між датою початку лікування цільовим препаратом та датою припинення прийому цільового препарату; розрахунок проводиться для кожного члена когорти.	Причина припинення	Кількість пацієнтів, включених до розрахунку; медіана інтервалу та IQR у днях.	Реєстр aDSM	Національний; НТП та НЦФ.	12 місяців	Стратифікувати за причиною припинення (наприклад, успіх, помер, лікування неефективне, втрачений для спостереження, критерій виключення, що розвинувся після початку лікування, наприклад, вагітність)
СПР	Основний (але стратифікація опційна)	3) Пацієнти з МР/Риф-ТБ, включені до aDSM, з будь-яким СПР	Чисельник: Кількість випадків ТБ, включених до aDSM протягом періоду оцінки, з одним або кількома СПР. Знаменник: Кількість випадків ТБ, включених до aDSM протягом періоду оцінки.	За групами органів; за результатом.	Абсолютні числа, частка	Чисельник: Реєстр aDSM Знаменник: Реєстр aDSM	НТП та НЦФ.	3 місяці	Розраховується протягом періоду набору пацієнтів та під час фази спостереження після лікування. Вказати результат (смерті, госпіталізації або інвалідність).

Клас	Важливість	Номер та назва показника	Розрахунок	Стратифікація	Виражено як	Джерела даних	Рівень	Період оцінки	Примітки
ПРП, пов'язані із цільовим лікуванням	Додатково	4) Частота ПРП, пов'язаних із цільовим лікуванням	Чисельник: Кількість ПРП, пов'язаних із цільовим лікуванням, серед пацієнтів на aDSM. Знаменник: Кількість випадків ТБ, включених до aDSM протягом періоду оцінки.	За групами органів; за серйозністю або тяжкістю.	Абсолютні числа, частка	Реєстр aDSM	НТП та НЦФ.	3 місяці	Розраховується протягом періоду набору пацієнтів та під час фази спостереження після лікування. Повідомляється лише після того, як оцінка причинності (наприклад, відміна та повторне призначення) вказує на цільове лікування як причинний агент (достовірний, ймовірний або можливий). Один пацієнт може мати кілька ПРП (тому одиницею вимірювання є ПРП, а не кількість пацієнтів).
ПРП, пов'язані із цільовим лікуванням	Додатково	5) Час до розвитку ПРП, пов'язаних із цільовим лікуванням	Різниця у днях між датою початку цільового лікування та датою першого виявленого прояву ПРП, пов'язаної з ним.	За групами органів.	Кількість ПРП, включених до розрахунку; медіана інтервалу та IQR у днях.	Реєстр aDSM	Центр aDSM	6 місяців	Розраховується протягом періоду набору пацієнтів та під час фази спостереження після лікування. Розраховується протягом періоду набору пацієнтів та під час фази спостереження після лікування. Розрахунок проводиться для кожної реакції, пов'язаної з цільовим лікуванням; у одного пацієнта може бути розраховано кілька ПРП (одиницею вимірювання є ПРП, а не кількість пацієнтів); якщо певна ПРП повторюється у того ж пацієнта під час aDSM, вона не розраховується знову. Повідомляється лише після того, як оцінка причинності (наприклад, відміна та повторне призначення) вказує на цільове лікування як причинний агент (достовірний, ймовірний або можливий).

ПРП: побічна реакція на препарат; aDSM: моніторинг безпеки препаратів при активному туберкульозі та ведення лікування; IQR: міжквартильний діапазон; MP/PP-ТБ: мультирезистентний або рифампіцин-резистентний ТБ; НЦФ: національний центр фармаконагляду; НТП: національна програма з ТБ; СПР: серйозна побічна реакція; ТБ: туберкульоз.

Адаптовано з ВООЗ (2014) (7).

Таблиця A3.2. Елементи для узагальненого профілю безпеки або токсичності препарату

Вимір	Додаткові примітки
Профіль переваг: токсичність базової схеми лікування МЛС-ТБ	Схема лікування МЛС-ТБ, що становить найбільш широко застосовуваний стандарт лікування, описується з точки зору його ефективності та пов'язаної шкоди; цей вимір профілю використовує інформацію з опублікованої літератури; досліджень (неопублікованих або опублікованих); обсерваційних досліджень та когорт (включаючи вкладені дослідження «випадок-контроль»); проспективних даних aDSM; та інших результатів фармаконагляду, заснованих на спонтанних повідомленнях.
Проблеми безпеки, пов'язані з конкретним препаратом або схемою	Характеристики (клас органів), ризик, тяжкість, взаємодія препаратів та інші проблеми безпеки узагальнюються з літератури, а також місцевих даних (включаючи aDSM).
Кількісна оцінка ризику та переваг	Наскільки це можливо, проблеми безпеки також виражаються через ризик (наприклад, на 100 або 1000 впливів та як відносний ризик); ефективність зазвичай виражається у % успішного результату або вилікування.
Фактори ризику	Вони включають схильності, пов'язані з організмом пацієнта, до шкоди, такі як супутні захворювання, тяжкість захворювання на ТБ, взаємодія препаратів або субпопуляції (наприклад, вікова група та стать); це може слугувати основою для протипоказань або застережень при застосуванні схеми чи препарату.
Виявлення сигналів	Пояснюється процедура оцінки зв'язків та причинності, а також виявлення сигналів у когорті, та описуються будь-які відхилення від узгоджених методологій; виявлення сигналів здійснюється як на національному, так і на наднаціональному рівнях; будь-які попередні сигнали обговорюються з регуляторними органами та виробником перед широким розповсюдженням інформації.
Профілактичні заходи	Поради щодо уникнення шкоди або токсичності, застереження та протипоказання.

aDSM: моніторинг безпеки препаратів при активному туберкульозі та ведення лікування; МЛС-ТБ: ТБ із множинною лікарською стійкістю; ТБ: туберкульоз.

Адаптовано з *Проєкту рамкової програми для гармонізованого та стандартизованого узагальнення як доданої переваги, так і ризику, пов'язаного з втручанням (7).*

Додаток 1. Список осіб, які зробили внесок у розробку рамкової програми aDSM

1. **Alberto Piubello**
Action Damien

2. **Alena Stkrahina**
National TB Programme, Belarus

3. **Alex Golubkov**
Агентство США з міжнародного розвитку

4. **Amy Bloom**
Агентство США з міжнародного розвитку

5. **Ana Scardigli**
The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria

6. **Antonia Kwiecien**
Management Sciences for Health

7. **Arnaud Trébucq**
UNION

8. **Brian Kaiser**
Unitaid

9. **Francis Varaine**
Лікарі без кордонів (Médecins Sans Frontières) (representing the endTB project)

10. **Janet Ginnard**
Unitaid

11. **Nguyen Thi Thuy**
National TB Programme, Viet Nam

12. **Nguyen Viet Nhung**
National TB Programme, Viet Nam

13. **Philipp du Cros**
Лікарі без кордонів (Médecins Sans Frontières)

14. **Susan van den Hof**
KNCV Tuberculosis Foundation

Штаб-квартира/Секретаріат ВООЗ:

15. **Christian Lienhardt**
The Global Tuberculosis Programme

16. **Christine Halleux**
The Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases

17. **Dennis Falzon**
The Global Tuberculosis Programme

18. **Ernesto Jaramillo**
The Global Tuberculosis Programme

19. **Fuad Mirzayev**
The Global Tuberculosis Programme

20. **Karin Weyer**
The Global Tuberculosis Programme

21. **Lembit Rago**
The Department of Essential Medicines and Health Products

22. **Linh Nguyen**
The Global Tuberculosis Programme

23. **Mario Raviglione**
The Global Tuberculosis Programme

24. **Piero Olliaro**
The Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases

25. **Shanthi Pal**
The Department of Essential Medicines and Health Products

Додаток 2. Побічні явища клінічної значущості або особливого інтересу для aDSM

Див. **Розділ A3.2** (Визначення, що використовуються в aDSM) для визначень типів побічних реакцій (ПР), згаданих у цьому додатку. ПР клінічної значущості або особливого інтересу для моніторингу і ведення безпеки препаратів для активної форми туберкульозу (aDSM) є наступними:[7]

1) Усі серйозні побічні реакції (СПР).

2) Усі ПР особливого інтересу (рекомендований перелік):[8]
- периферична нейропатія (парестезія);
- психічні розлади та токсичність центральної нервової системи (наприклад, депресія, психоз, суїцидальні наміри та судоми);
- розлад зорового нерва (неврит зорового нерва) або ретинопатія;
- ототоксичність (порушення слуху та втрата слуху);
- мієлосупресія (проявляється як анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія або лейкопенія);
- подовження інтервалу QTc (корекція за Фрідерічі; див. (7));
- лактоацидоз;
- гепатит (визначається як підвищення аланінамінотрансферази [АЛТ] або аспартатамінотрансферази [АСТ] ≥5× верхньої межі норми [ВМН], або підвищення АЛТ або АСТ ≥3× ВМН з клінічними проявами, або підвищення АЛТ або АСТ ≥3× ВМН з супутнім підвищенням білірубіну ≥1.5× ВМН);
- гіпотиреоз;
- гіпокаліємія;
- панкреатит;
- фосфоліпідоз; та
- гостре ураження нирок (гостра ниркова недостатність).

3) ПР, що призвели до припинення лікування або зміни дозування препарату.

4) ПР, не перелічені вище, але які в інший спосіб оцінені клініцистом як клінічно значущі.

---

[7] Перелік адаптовано з Настанов з фармаконагляду для проєктів endTB поза межами інтервенційних клінічних досліджень, версія 0.7 (8).

[8] Наведений тут перелік є попереднім; він може бути змінений відповідно до складу схеми або когорти пацієнтів.

Додаток 3. Сповіщення про серйозні побічні явища до програми з ТБ (Приклад)

Конфіденційно – надсилається навіть за наявності підозри на серйозна побічна реакція (СПР).

Чи є це повідомлення новим явищем?	Так	Ні	Вкажіть дату надсилання попередньої форми СПР: (ДД/МММ/РРРР)

1. Дані пацієнта

Прізвище

Ім'я

Стать	Чоловік	Жінка

Дата народження

☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐
ДД	МММ	РРРР

Вік у роках, якщо дата народження невідома

Вагітність	Ні	Так

Ідентифікаційний номер

Номер телефону

Адреса

2. Підозрювані та супутні лікарські засоби(и)

Назва (генерична назва)	Загальна добова доза	Дата початку	Дата припинення	Продовжує приймати
				☐
				☐
				☐
				☐
				☐

3. Деталі СПР

Дата початку явища		Дата початку явища Опис	
Опис явища			
Опис явища			

Чому явище вважається таким, що вважається	☐ Смерть ☐ Явище, що загрожує життю (вказати……) ☐ Госпіталізація або подовження госпіталізації ☐ Стійка або значна непрацездатність (вказати……) ☐ Вроджена аномалія ☐ Інше (вказати……)

4. Вжиті заходи

☐	Препарат відмінено
☐	Дозу збільшено
☐	Дозу зменшено
☐	Дозу не змінено
☐	Невідомо

5. Результат СПР

☐	Одужання / зникнення
☐	Одужання / зникнення (у процесі)
☐	Одужання із залишковими явищами
☐	Не одужав / не минуло
☐	Помер
☐	Невідомо

6. Особа, що звітує

Ім'я		Посада	
Заклад або клініка			
Адреса			
Електронна пошта		Номер телефону	
Підпис		Дата надсилання	☐☐ ДД ☐☐☐ МММ ☐☐☐☐ РРРР

Пояснювальна примітка – адаптується відповідно до місцевої ситуації:

- Ця форма призначена для базового пакету активного моніторингу та ведення безпеки протитуберкульозних препаратів (ТБ) (aDSM). Для отримання додаткової інформації, будь ласка, зверніться до інших документів з aDSM. Форму спонтанного повідомлення, яку використовують національні органи фармаконагляду, можна адаптувати для передачі інформації до програми боротьби з туберкульозом щодо СПР та уникнення дублювання систем звітності.
- Заповнена форма може бути надіслана в електронному вигляді, електронною поштою або факсом на <адресу>, а відповідальний орган повідомлено телефоном.
- Звіт має бути надіслано протягом <годин> після його виявлення, навіть за наявності підозри на серйозність.
- Звіт слід надсилати навіть тоді, коли не всі деталі доступні та зв'язок з будь-яким конкретним лікарським засобом є невизначеним. Основними деталями є ідентифікатори пацієнта та особи, що звітує; назва підозрюваного(их) лікарського(их) засобу(ів); та основні деталі щодо СПР.
- Якщо звіт стосується раніше повідомленого явища, вкажіть це в Розділі 3 форми; якщо у однієї особи виникає більше одного СПР, надсилайте окремі форми для кожного явища.

- Усім медичним працівникам рекомендується повідомляти; пацієнти та родичі також можуть повідомляти.
- Після отримання інформації відповідальний орган перегляне її та зв’яжеться з особою, що звітує, або закладом (або обома) для отримання додаткових деталей. Уся інформація, включаючи дані про пацієнта та особу, що звітує, повинна оброблятися в умовах суворої конфіденційності. Окрім заходів із захисту громадського здоров’я, анонімізована статистика з цих звітів буде використовуватися для покращення безпеки лікарських засобів.
- При звітуванні використовуйте формат ДД/МММ/РРРР для зазначення дат. У полі «Опис явища» в Розділі 3 форми, надайте один діагноз та включіть анатомічну локалізацію, якщо застосовно. Якщо діагноз невідомий, опишіть клінічну картину.

Джерела (Додаток 3)

1 Inter-regional workshop on pharmacovigilance for new drugs and novel regimens for the treatment of drug-resistant tuberculosis. Meeting Report. Hanoi, Viet Nam. 12–14 November 2014. Geneva: 2014 (https://www.who.int/publications/m/item/inter-regional-workshop-on-pharmacovigilance-for-new-drugs-and-novel-regimens-for-the-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis, accessed 12 December 2022).

2 Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf, accessed 1 June 2020).

3 Policy implementation package for new TB drug introduction. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/180199, accessed 12 December 2022).

4 The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. Geneva: World Health Organization; 2006 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43384/9241593911_eng.pdf, accessed 21 September 2022).

5 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Annex 1 – Definitions (Rev 4). European Medicines Agency & Heads of Medicines Agencies; 2017 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf, accessed 21 September 2022).

6 Guideline for Industry – Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. FDA Center for Drug Evaluation and Research; 1995 (http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm073087.pdf, accessed 21 September 2022).

7 Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug- resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf, accessed 11 October 2022).

8 Pharmacovigilance guideline for endTB Projects outside Interventional Clinical Trial. version 0.7. UNITAID, Partners in Health, Médecins sans Frontières, Interactive Research & Development; 2015.

Додаток 4. Дозування лікарських засобів, що використовуються в схемах лікування ТБ, дорослі та діти

А4.1. Дозування протитуберкульозних препаратів за ваговими категоріями для лікування Ч-ТБ

Препарат	Доза залежно від ваги	Вміст (мг)	Тип лікарської форми	Від 25 до <30 кг	Від 30 до <35 кг	Від 35 до <50 кг	Від 50 до <65 кг	65 кг +
				таблетки	таблетки	таблетки	таблетки	таблетки
КФД (HR)		75/150	КФД	2	3	4	4	5
КФД (HRE)		75/150/275	КФД	2	3	4	4	5
КФД (HRZE)		75/150/400/275	КФД	2	3	4	4	5
Ізоніазид (H)	4-6 мг/кг	300	Окремі препарати	0.5	1	1	1	1.25
Рифампіцин (R)	8-12 мг/кг	300	Окремі препарати	1	1.5	2	2	2.5
Етамбутол (E)	15-25 мг/кг	400	Окремі препарати	1.5	2	3	3	4
Піразинамід (Z)	20-30 мг/кг	400	Окремі препарати	2	3	4	4	5
Піразинамід (Z)	20-30 мг/кг	500	Окремі препарати	1.5	2.5	3	3	4
Рифапентин (P)	Фіксована доза	150	Окремі препарати			8	8	8
Рифапентин (P)	Фіксована доза	300	Окремі препарати			4	4	4
Моксифлоксацин (M)	Фіксована доза	400	Окремі препарати			1	1	1

КФД для дорослих (мг)	H	R	Z	E
КФД (HRZE)	75	150	400	275
КФД (HRE)	75	150		275
КФД (HR)	75	150		

A4.2. Дозування лікарських засобів для лікування ТБ із множинною лікарською стійкістю на основі ваги, дорослі та діти[a]

Препарати групи А	Лікарські форми (таблетки, розведені в 10 мл води, якщо застосовується)	від 3 до <5 кг	від 5 кг до <7 кг	від 7 до <10 кг	від 10 до <16 кг	від 16 до <24 кг	від 24 до <30 кг	від 30 до <36 кг	від 36 до <46 кг	від 46 до <56 кг	від 56 до <70 кг	>70 кг	Коментарі
Левофлоксацин (Lfx)	**100 мг тд (10 мг/мл)**	5 мл (0,5 тд)	1	1.5	2	3	-						-
	250 мг таб. (25 мг/мл)	2 мл[b]	5 мл (0,5 тд)[b]		1	1.5	2	3		4			
	500 мг табл.	-					1	1.5		2			
	750 мг табл.	-						1		1.5			
Моксифлоксацин (M або Mfx)	**100 мг тд (10 мг/мл)**	4 мл	8 мл	1.5	2	3	4			-			-
	400 мг таб. (40 мг/мл)	1 мл[b]	2 мл[b]	3 мл[b]	5 мл (0,5 таб.)[b]	7,5 мл	1						
	Стандартна доза												
	400 мг таб	-						1 або 1,5	1.5	1.5 або 2	2		
	висока доза[c]												
Бедаквілін (B або Bdq)	**20 мг тд**	від 0 до < 3 місяців: 1,5 один раз на добу (2 тижні); потім 0,5 один раз на добу П/С/ПЯ (22 тижні) ≥ 3 місяці: 3 один раз на добу протягом 2 тижнів; потім 1 один раз на добу П/С/ПЯ протягом 22 тижнів		від 0 до < 3 місяців: 1.5 один раз на добу протягом 2 тижнів, потім по 0,5 один раз на добу Пн/Ср/Пт від 3 до < 6 місяців: 3 один раз на добу протягом 2 тижнів; потім 1 od П/С/П від ≥ 6 місяців: 4 один раз на добу протягом 2 тижнів; потім 2 od П/С/П	від 3 до < 6 місяці: 3 один раз на добу протягом 2 тижнів; потім 1 od П/С/П ≥ 6 місяців: 6 один раз на добу протягом 2 тижнів; потім 3 od П/С/П	10 один раз на добу протягом 2 тижнів; потім 5 один раз на добу П/С/ПЯ	20 один раз на добу протягом 2 тижнів; потім 10 один раз на добу П/С/ПЯ			-			-

Препарати групи А	Лікарські форми (таблетки, розведені в 10 мл води, якщо	від 3 до <5 кг	від 5 кг до <7 кг	від 7 до <10 кг	від 10 до <16 кг	від 16 до <24 кг	від 24 до <30 кг	від 30 до <36 кг	від 36 до <46 кг	від 46 до <56 кг	від 56 до <70 кг	>70 кг	Коментарі
Бедаквілін (B або Bdq)	**100 мг таб.** (10 мг/мл)[d]	від 0 до < 3 місяців: 3 мл один раз на добу протягом 2 тижнів; потім 1 мл od П/С/П[b] ≥ 3 місяці: 6 мл один раз на добу протягом 2 тижнів; потім 2 мл od П/С/П[b]		від 0 до < 3 місяців: 3 мл od протягом 2 тижнів; потім 1 мл od П/С/П[b] від 3 до < 6 місяців: 6 мл od протягом 2 тижнів; потім 2 мл od П/С/П[b] ≥ 6 місяців: 8 мл od протягом 2 тижнів; потім 4 мл od П/С/П[b]	від 3 до < 6 місяці: 6 мл od протягом 2 тижнів; потім 2 мл od П/С/П[b] ≥ 6 місяців: 12 мл od протягом 2 тижнів; потім 6 мл od П/С/П[b]	2 один раз на добу протягом 2 тижнів; потім 1 один раз на добу П/С/ПЯ			4 один раз на добу протягом 2 тижнів; потім 2 один раз на добу П/С/ПЯ				-
	100 мг табл. (альтернативна стратегія дозування)	-							2 od протягом 8 тижнів, потім 1 od				Схема дозування для дорослих та підлітків віком >14 років.
Лінезолід (Л або Lzd)	**20 мг/мл сусп**	2 мл	4 мл	6 мл	8 мл	11 мл	14 мл	15 мл	20 мл		-		-
	150 мг тд (15 мг/мл)	2,5 мл	5 мл (0,5 тд)	1		2[e]		2	3		-		
	600 мг таб. (60 мг/мл)	-	1,25 мл[b]	2.5	мл[b]	5 мл (0,5 тд)[b, e]		5 мл (0,5 таб.)[b]	7,5 мл (0,75 таб.)[b]		1		
	600 мг табл. (альтернативна стратегія дозування для модифікованих 9-місячних схем)	-					0.5	1 od протягом 16 тижнів, потім 0.5 od або 1 П/С/П до кінця лікування.					Це стосується модифікованих 9-місячних схем (BLMZ, BLLCZ, BLLfxCZ).

Препарати групи B	Лікарські форми	від 3 до <5 кг	від 5 кг до <7 кг	від 7 до <10 кг	від 10 до <16 кг	від 16 до <24 кг	від 24 до <30 кг	від 30 до <36 кг	від 36 до <46 кг	від 46 до <56 кг	від 56 до <70 кг	>70 кг	Коментарі
Клофазимін (C or Cfz)	**50 мг капс. або табл.**	1 Пн/Пт	1 Пн/Ср/Пт		1		2						Для дітей < 24 кг. застосування 50 мг таб. є кращим варіантом.
	100 мг капс. або табл.'		1 Пн/Пт		1 Пн/Ср/Пт		1						
Циклосерин або теризидон (Cs/Trd)	**125 мг мінікап. (Cs) (12,5 мг/мл)**	2 мл[b, g]	4 мл [b]	1	2	3	4			-			Піридоксин зазвичай призначають для обмеження токсичності Cs.
	250 мг кап. (25 мг/мл)	1 мл[b, g]	2 мл[b]	5 мл[b]	1	2				3			-

Препарати групи C	Лікарські форми	від 3 до <5 кг[a]	від 5 кг до <7 кг[a]	від 7 до <10 кг	від 10 до <16 кг	від 16 до <24 кг	від 24 до <30 кг	від 30 до <36 кг	від 36 до <46 кг	від 46 до <56 кг	від 56 до <70 кг	>70 кг	Коментарі
Етамбутол (E)	100 мг тд (10 мг/мл)	5 мл (0,5 тд)	1	2	3	4			-				-
	400 мг таб. (40 мг/мл)	1,5 мл[b]	3 мл[b]	4 мл[b]	6 мл	1	1.5	2		*3*		4	
Деламанід (Д або DLM)	25 мг тд	1 один раз на добу	< 3 місяців: 1 od ≥3 місяців: 1 дрд		1 дрд	2 вранці 1 ввечері		двічі на добу		–			-
	50 мг таб.[n] (5 мг/мл)	5 мл (0,5 тд)[b] od[b]	< 3 місяців: 5 мл (0,5 таб.) один раз на добу [b] ≥ 3 місяці: 5 мл (0,5 таб.) дрд[b]		5 мл (0,5 тд)[b] bd[b]	10 мл (1 таб.) вранці 5 мл (0,5 таб.) ввечері		1 дрд			двічі на добу		
Піразинамід (Z або PZA)	150 мг тд (15 мг/мл)	5 мл (0,5 тд)	1	2	3	5	–						-
	400 мг таб. (40 мг/мл)	2,5 мл[b]	5 мл (0,5 таб.)[b]	7,5 мл (0,75 таб.)[b]	1	2	2.5	3		4		5	
	500 мг таб. (50 мг/мл)	2 мл[b]	5 мл (5 мл)[b]		1	1.5	2	2.5		3		4	
Іміпенем-циластатин (Ipm/ Cln)	500 мг + 500 мг ліофілізат для розчину для ін'єкцій, флакон (10 мл)	Не застосовується у пацієнтів <15 років (використовуйте меропенем)							2 флакони (1 г + 1 г) дрд				Тільки для використання з клавулановою кислотою
Меропенем (Mpm)	1 г порошку для ін'єкцій, флакон (20 мл)	1 мл 3 р/д	2 мл 3 р/д	4 мл 3 р/д	6 мл 3 р/д	9 мл 3 р/д	11 мл 3 р/д		1 флакон 3 р/д або 2 флакони 2 р/д				Тільки для використання з клавулановою кислотою

Препарати групи С	Лікарські форми	від 3 до <5 кг[a]	від 5 кг до <7 кг[a]	від 7 до <10 кг	від 10 до <16 кг	від 16 до <24 кг	від 24 до <30 кг	від 30 до <36 кг	від 36 до <46 кг	від 46 до <56 кг	від 56 до <70 кг	>70 кг	Коментарі
Амікацин (Am)	500 мг/2 мл розчин для ін'єкцій, ампула	-								3-4 мл	4 мл		Рекомендується тільки дорослим віком >18 років.
Стрептоміцин (C)	1 г порошку для ін'єкцій, флакон	-								Розрахуйте відповідно до використовуваного розведення			Рекомендується тільки дорослим віком >18 років.
Етіонамід або протіонамід (Eto/Pto)	125 мг тд (Eto) (12,5 мг/мл)	3 мл[b]	7 мл[b]	1	2	3	4			-			Хоча рекомендуєтьс я разова добова доза, для покращення переносності дозу також можна вводити у два прийоми.
	250 мг таб. (25 мг/мл)		3 мл[b]	5 мл (0,5 таб.)[b]	1	2				3		4	
***P*-аміносаліцилов а кислота** (PAS)	натрієва сіль PAS (еквівалент 4 г PAS кислоти), саше	0,3 г дрд	0,75 г дрд	1 г дрд	2 г дрд	3 г дрд	3,5 г дрд	4 г дрд				4-6 г дрд	Зазвичай призначають у розділених дозах. Повну дозу можна давати один раз на день, якщо переноситься.

Інші лікарські засоби	Лікарські форми	від 3 до <5 кг	від 5 кг до <7 кг	від 7 до <10 кг	від 10 до <16 кг	від 16 до <24 кг	від 24 до <30 кг	від 30 до <36 кг	від 36 до <46 кг	від 46 до <56 кг	від 56 до <70 кг	>70 кг	Коментарі
Ізоніазид[j] (INH або H) **(висока доза)**	50 мг/5 мл розч.	5 мл	9 мл	15 мл	20 мл	-							Піридоксин завжди призначають дітям із високими дозами ізоніазиду (1– 2 мг/кг), а також людям із ризиком виникнення побічних реакцій (наприклад, ВІЛ-інфікованим або тим, хто страждає на неповноцінність харчування). Дітям грудного віку піридоксин можна застосовувати в складі полівітамінного сиропу.
	100 мг тд або таб. (10 мг/мл)	5 мл (0,5 тд)	1	1.5	2	3	4		4.5	-			
	300 мг таб.	-				1	1.5			2			-
Клавуланова кислота[j] **(як амоксицилін/клавуланат)** (Amx/clav)	62,5 мг клавуланової кислоти у вигляді амоксициліну/клавуланату (250 мг/62,5), порошок для перорального розчину, 5 мл	1,5 мл 3 р/д	2 мл 3 р/д	3 мл 3 р/д	5 мл 3 р/д	8 мл 3 р/д	10 мл 3 р/д	10 мл 2 р/д або 3 р/д		-			Доступно лише у комбінації з амоксициліном. Вводити з кожною дозою іміпенему/циластатину (2 р/д) або меропенему (3 р/д).
	125 мг клавуланової кислоти у формі амоксициліну/клавуланату (500/125 мг) у таб.	-					1 3 р/д	1 2 р/д або 3 р/д					
Претоманід (Pa)	200 мг таб.	-						1					Зараз використовується лише як частина схем BPaLM/ BPaL.

дрд — два рази на добу; BPaL — бедаквілін, претоманід та лінезолід; BPaLM — бедаквілін, претоманід, лінезолід та моксифлоксацин; кап. — капсули; МС-ТБ — медикаментозно-стійкий ТБ; тд — таблетки, що диспергуються; г —грам; ГРН — Група з розробки настанови; ВІЛ — вірус імунодефіциту людини; МР-ТБ — мультирезистентний ТБ ; МР/РР-ТБ мультирезистентний або рифампіцин-резистентний ТБ; мг — міліграм;мл — мілілітр; Пн/Пт — понеділок і п'ятниця; Пн/Ср/Пт — понеділок, середа, п'ятниця; 1 р/д — один раз на добу; розч. — розчин; сусп. — суспензія; таб. — таблетка; ТБ — туберкульоз; 3 р/д — три рази на добу; ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ).

[a] Рекомендації з дозування базуються на нині наявних даних і можуть бути переглянуті після отримання додаткових даних. Дозування були встановлені ГРН ВООЗ з лікування МР-ТБ (оновлення 2018 та 2020 року), Глобальною робочою групою ВООЗ з фармакокінетики та фармакодинаміки (ФК/ФД) протитуберкульозних препаратів та консультації експертів з дозування, скликаної ВООЗ у жовтні 2021 року після засідання ГРН з ТБ в дітей і підлітків у червні 2021 р.

Дози для дітей та підлітків з масою тіла <46 кг були переглянуті відповідно до додатка 6 до *Оперативного довідника ВООЗ з туберкульозу 2022 р. – Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей та підлітків (153)*, для яких інформацію було отримано на консультації експертів із дозування, скликаній ВООЗ у жовтні 2021 р. *(154)*. Вони засновані на найостанніших оглядах і передовій практиці в галузі лікування МР/РР-ТБ.(в дітей) Для деяких препаратів дозування були визначені на основі результатів фармакокінетичного моделювання на основі принципу аллометричного масштабування та дозрівання *(155)*. Завдяки фармакокінетичним властивостям деяких препаратів запропоновані дози можуть перевищувати показники мг/кг на добу, показані тут, для досягнення концентрації в крові, подібної до цільових рівнів у середнього дорослого пацієнта. Рекомендації для діапазону ваги 3–<5 кг, бедаквіліну та деламаніду засновані на наявних нині даних і можуть бути переглянуті з появою нових даних.

[b] Для введення цієї дози потрібне розчинення подрібнених таблеток для дорослих або вмісту капсул у 10 мл води. Кількість мл у таблиці відображає дозу, яку необхідно забезпечити. Це дозволяє уникнути подрібнення твердих лікарських форм, хоча біодоступність розчинених, подрібнених таблеток для дорослих сумнівна (бажано використовувати таблетки, що диспергуються, якщо вони наявні).

[c] Вища доза може бути використана, за винятком випадків, коли: існує ризик побічних реакцій; очікується, що рівні будуть знижені через фармакокінетичні взаємодії, неповноцінне харчування або інші чинники; чи штам має низький рівень хіміо резистентності.

[d] Було показано, що таблетки бедаквіліну для дорослих (100 мг), подрібнені та зважені у воді, біоеквівалентні таблеткам, проковтнутим повністю. Перед введенням таблетки 100 мг, подрібненої та зваженої у воді, необхідно інтенсивне перемішування/струшування.

[e] У разі використання 600 мг таб. та 150 мг тд для лікування дітей з масою тіла від 16 до <24 кг доза в мг/кг перевищуватиме 10–12 мг/кг, і лікарі можуть обрати 1,5 тд або 4 мл 600• мг таб., розчинених у 10 мл води.

[f] Таблетки клофазіміну технічно не диспергуються, але вони повільно (це займає приблизно 5 хвилин) розчиняються у воді (5 мл та 10 мл для таблеток по 50 мг та 100 мг, відповідно). Суспензію потрібно перемішати перед введенням. М'які желатинові капсули по 50 мг і 100 мг важко проковтувати маленьким дітям, тому країнам наполегливо рекомендується забезпечити наявність таблеток по 50 мг.

[g] У дітей вагою від 3 до 7 кг дози нижчі, ніж раніше рекомендувалося. Це пов'язано з відносно високою дією з огляду на ризик нейропсихіатричних ПР, що особливо важливо в разі одночасного застосування циклосерину з деламанідом.

[h] Було показано, що таблетки деламаніду для дорослих (50 мг), подрібнені та суспендовані у воді, біоеквівалентні таблеткам, які проковтують.

[i] Амікацин і стрептоміцин можна застосовувати у дорослих віком 18 років і старше, у ситуаціях, коли не можна розробити ефективну схему з використанням пероральних препаратів, коли продемонстровано чутливість і вжито належних заходів для моніторингу ПР. Враховуючи сильний вплив втрати слуху на оволодіння мовою та здатність навчатися у школі, використання ін'єкційних препаратів у дітей має бути винятковим та обмежуватися терапією порятунку, а лікування має проводитись під суворим контролем, щоб гарантувати раннє виявлення ототоксичності Для дітей віком від 2 років добова доза амікацину залежно від маси тіла становить 15–20 мг/кг, а стрептоміцину – 20–40 мг/кг. Щоб визначити дозування для немовлят і дітей віком до 2 років, потрібно проконсультуватися з педіатром-спеціалістом з ЛС-ТБ та використовувати нижчу дозу в мг/кг для компенсації незрілого кліренсу. Спільне введення з лідокаїном рекомендується для зменшення болю в місці ін'єкції *(156)*.

[j] Ці препарати рекомендуються лише як супутній препарат (амоксицилін/клавуланова кислота) або не включені до груп A, B та C через відсутність даних останнього аналізу застосування триваліших схем лікування МЛС-ТБ у дорослих (ізоніазид).

Конкретні коментарі щодо дозування для дітей лікарських засобів, які використовуються у схемах лікування МЛС-ТБ другого ряду:

- Для дозування недоношених дітей та дітей з низькою масою тіла під час народженняз масою тіла <3 кг треба проконсультуватися з педіатром-фахівцем з ЛС-ТБ.
- Для дозування немовлят з масою тіла від 3 до <5 кг треба за можливості проконсультуватися з педіатром-фахівцем з ЛС-ТБ.
- Використання зручних для дітей таблеток, що диспергуються, в немовлят і дітей молодшого віку є бажаним у порівнянні з маніпулюванням таблетками для дорослих або введенням або маніпулюванням капсулами. Де застосовується, зазначене дозування ґрунтуються на розчиненні лікарської форми, що диспергується в 10 мл води та введенні певної кількості мл (аліквоти). Кількість мл у таблиці відображає дозу, яку необхідно забезпечити. Розчинений розчин треба використовувати негайно, а залишок 10 мл потрібно викинути.
- Для деяких вагових категорій дозування вказано як для зручних для дітей лікарських форм, що диспергуються, так і для дорослих лікарських форм. Якщо використовуються лікарські форми для дорослих, у таблиці зазначено дозу з використанням аліквот у мл та фракцій таблеток, де це застосовується (якщо фракція становить 0,5 або більше). Аліквоти стосуються об'єму для введення після подрібнення та розчинення таблетки в 10 мл води.

Для отримання додаткової інформації звертайтесь:
Глобальна програма з туберкульозу та здоров'я легень
проспект Аппіа, 20, CH-1211 Женева 27 Швейцарія
Веб-сайт: www.who.int/tb