

Алгоритм призначення різних 6-місячних короткострокових режимів хіміотерапії у хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз: як правильно зробити вибір клініцисту

Ю.І. Фещенко, Н.А. Литвиненко, Л.М. Процик, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Короткострокові 6-місячні режими лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (ТБ) є ефективнішими та краще переносяться порівняно з тривалими схемами. Виникає потреба у створенні чіткого алгоритму їх призначення.

МЕТА. Розробити клінічний алгоритм вибору оптимального 6-місячного режиму лікування хворих на ТБ з множинною (МЛС-ТБ) та преширокою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ) на підставі аналізу ефективності, безпечності й економічної доцільності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідження залучено 337 пацієнтів, яким призначали один із чотирьох режимів: BPaLM, BPaL, BdqLzdMfx^{hd}CsDlm або BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm. Оцінювали ефективність, побічні реакції та витрати на лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Найвищу ефективність (100 %) продемонстрував режим BPaLM. Схема BPaL була оптимальною для пре-ШЛС-ТБ. 6-місячні режими BdqLzdMfx^{hd}CsDlm і BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm є доцільними в разі, коли застосування схем на основі Pa є неможливим або обмеженим (діти до 14 років, вагітні, резистентність або непереносимість Pa чи Lzd). Створені алгоритми призначення різних 6-місячних короткострокових режимів хіміотерапії допомагають індивідуалізувати вибір режиму на підставі чутливості *Mycobacterium tuberculosis*, супутньої патології, потенційної токсичності й доступності препаратів, що сприяє підвищенню ефективності лікування та зниженню ризику невдачі.

ВИСНОВКИ. Базовим режимом для лікування пацієнтів з рифампіцин-резистентним ТБ / МЛС-ТБ є BPaLM. Для пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ найзбалансованішим режимом за ефективністю, переносимістю й економічною доцільністю є BPaL. Запропоновані алгоритми призначення дають змогу індивідуалізувати підхід до лікування та підвищити його ефективність.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лікарсько-стійкий туберкульоз, короткострокові режими, BPaLM, BPaL, хіміотерапія, алгоритм лікування.

Algorithm for assigning different 6-month short-term chemotherapy regimens in patients with drug-resistant tuberculosis: how to make the right choice for the clinician

Yu.I. Feshchenko, N.A. Lytvynenko, L.M. Protsyk, M.V. Pohrebna, Yu.O. Senko

SI "National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Six-month short-term treatment regimens for drug-resistant tuberculosis (DR-TB) are more effective and better tolerated compared to longer regimens. There is a need to develop a clear algorithm for their prescription.

OBJECTIVE. To develop a clinical algorithm for selecting the optimal 6-month treatment regimen for patients with multidrug-resistant TB (MDR-TB) and pre-extensively drug-resistant TB (pre-XDR-TB) based on an analysis of efficacy, safety, and cost-effectiveness.

MATERIALS AND METHODS. The study included 337 patients who were prescribed one of four regimens: BPaLM, BPaL, BdqLzdMfx^{hd}CsDlm, or BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm. Efficacy, adverse reactions, and treatment costs were evaluated.

RESULTS AND DISCUSSION. The highest efficacy (100 %) was demonstrated by the BPaLM regimen. The BPaL regimen was optimal for pre-XDR-TB. The 6-month BdqLzdMfx^{hd}CsDlm and BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm regimens are appropriate when Pa-based regimens cannot be used or are limited (e.g., in children under 14 years, pregnant women, in cases of resistance or intolerance to Pa or Lzd). The developed algorithms for assigning various 6-month short-term chemotherapy regimens allow for individualized treatment selection based on *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility, comorbidities, potential toxicity, and drug availability, contributing to improved treatment efficacy and reduced failure risk.

CONCLUSIONS. The BPaLM regimen is the standard treatment for patients with rifampicin-resistant TB / MDR-TB. For patients with pre-XDR-TB, the BPaL regimen offers the best balance of efficacy, tolerability, and cost-effectiveness. The proposed prescription algorithms enable a personalized treatment approach and improve therapeutic outcomes.

KEY WORDS: drug-resistant tuberculosis, short-term regimens, BPaLM, BPaL, chemotherapy, treatment algorithm.

Вступ

Туберкульоз (ТБ), зокрема лікарсько-стійкий (ЛС-ТБ), продовжує залишатися однією з найсерйозніших глобальних проблем громадського здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2022 році було зареєстровано понад 10,6 млн випадків ТБ, з яких 410 тис. становили випадки ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) або рифампіцин-резистентного ТБ (Риф-ТБ), що на 3 % більше, ніж у 2021 році, та свідчить про стійку тенденцію до зростання поширеності цієї недуги [1].

Однією з основних проблем у терапії ЛС-ТБ є використання традиційних індивідуалізованих режимів лікування (ІРЛ), які зазвичай тривають до 18 місяців. Такі схеми відзначаються високою токсичністю та потребують значних фізичних, психологічних і фінансових зусиль з боку як пацієнта, так і медичної системи. Крім того, рівень завершення терапії при застосуванні ІРЛ залишається низьким – близько 60 %, що значною мірою зумовлено частими побічними реакціями (ПР) і недостатньою прихильністю до тривалого лікування [2, 3].

У відповідь на ці проблеми останніми роками у світі активно впроваджуються короткострокові, повністю пероральні схеми хіміотерапії тривалістю 6 місяців, що включають нові – бедаквілін (Bdq), претоманід (Pa), деламанід (Dlm) – і раніше відомі протитуберкульозні препарати – лінезолід (Lzd), моксифлоксацин (Mfx), клофазимін (Cfz), циклосерин (Cs), меропенем (Mrp). Провідні дослідження (Nix-TB, ZeNix, TB PRACTECAL) довели, що такі режими, зокрема BPaL і BPaLM, можуть досягати понад 90-95 % ефективності лікування при значно кращій переносимості [4-6].

У 2022 році ВООЗ оновила глобальні рекомендації, в яких схвалено 6-місячний режим BPaLM як бажаний варіант програмного лікування МЛС-ТБ/Риф-ТБ у пацієнтів віком від 14 років за умови відсутності попереднього приймання препаратів схеми понад 1 місяць і при підтвердженій чутливості до ключових препаратів [7]. Також було рекомендовано альтернативний 6-місячний режим BdqDlmLzdLfxCfz як придатний для пацієнтів, які не можуть отримувати претоманід (наприклад, вагітні, діти до 14 років) [8].

Водночас широке впровадження цих режимів у клінічну практику стикається з низкою викликів: відсутність стандартизованих алгоритмів призначення з урахуванням резистентності, ПР, вартості препаратів, а також обмеженість локальних даних щодо їхньої ефективності й безпечності в різних категоріях пацієнтів. У зв'язку з цим виникає потреба у створенні чітких клінічних алгоритмів, які давали би змогу персоналізувати підхід до вибору режиму лікування для кожного пацієнта з урахуванням наявних умов, лабораторних даних і клінічного статусу.

Метою дослідження є розроблення клінічного алгоритму вибору оптимального 6-місячного режиму лікування пацієнтів з МЛС-ТБ та ТБ з преширокою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ) на підставі порівняння їхньої ефективності, безпечності й економічної доцільності.

Матеріали та методи

У дослідження увійшли 337 пацієнтів з ЛС-ТБ, серед яких 123 пацієнти з МЛС-ТБ та 214 пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ.

Набір на лікування за різними варіантами 6-місячних режимів лікування тривав із січня 2022 року по грудень 2024 року; нині триває збір віддалених результатів.

Пацієнти з МЛС-ТБ були розподілені на дві групи залежно від режиму лікування: 1-ша група (76 осіб) отримувала BdqLzdMfx^{hd}CsDlm; 2-га група (47 осіб) отримувала BPaLM.

Пацієнти з пре-ШЛС-ТБ також були розподілені на дві групи залежно від схеми лікування: 1-ша група (168 хворих) отримувала BPaL; 2-га група (46 хворих) отримувала BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm.

Критерії залучення в дослідження: підписання інформованої згоди на участь; вік понад 18 років; установлення МЛС-ТБ або пре-ШЛС-ТБ за даними фенотипового (фТМЧ) та/або генотипового тесту медикаментозної чутливості (гТМЧ), результат аналізу до залучення – не більш ніж 3-місячної давнини; за відсутності *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) – факт доведеного контакту з хворим на МЛС-ТБ/пре-ШЛС-ТБ; випадки попереднього лікування МЛС-ТБ, пре-ШЛС-ТБ або непереносимість попередніх курсів лікування; відсутність декомпенсованої супутньої патології.

Критерії вилучення з проспективних досліджень: відмова від участі, порушення режиму на початку лікування (зазвичай через низьку прихильність); установлення ШЛС-ТБ; використання в анамнезі антимікобактеріальних препаратів (АМБП), що входять до складу режиму, більш ніж 4 тижні; виникнення ПР 3-4 ступеня вираженості на бактерицидні препарати режиму (Bdq, Dlm, Pa), що потребували їх скасування; позитивна культура на 90-й дозі від початку лікування; вагітність; АСТ або АЛТ перевищує норму в 5 разів; інтервал QTcF >500 мс; тяжка ниркова недостатність (підрахований кліренс креатиніну <30 мл/хв відповідно до формули Кокрофта – Голта); приймання будь-яких ліків, які протипоказані для одночасного застосування з АМБП під час лікування МЛС-ТБ/пре-ШЛС-ТБ; неможливість або небажання проходити терапію чи виконувати всі умови лікування або графік моніторингу лікування; неможливість приймати ліки перорально.

Алгоритм проведення скринінгу, призначення лікування та вибору того чи іншого 6-місячного режиму був таким:

Крок 1. Скринінг.

Якщо за результатами дослідження GeneXpert MTB/RIF отримували МБТ⁺/Риф⁺, проводилося дослідження Geno Type I-II або GeneXpert XDR:

- у разі відсутності даних про резистентність до фторхінолонів (мутацій у генах *Gyr A*, *Gyr B*) розпочинали режим груп 1 або 2 МЛС-ТБ;

- у разі наявності мутацій у генах *Gyr A*, *Gyr B* хворі вилучалися з цього режиму та переводилися на режим груп 1 або 2 пре-ШЛС-ТБ;

- у разі отримання фТМЧ з резистентністю до Bdq та/або фторхінолонів, та/або Lnz, та/або Cfz пацієнти вилучалися з цього дослідження та призначався ІРЛ.

Крок 2. Корекція лікування за потреби:

- у разі виникнення небажаних явищ (НЯ) 3-4 ступеня вираженості приймання АМБП (або всього режиму), що призвів до їх виникнення, призупинялося до зникнення симптомів НЯ з наступним поновленням стартового режиму в повному складі (перерва могла тривати не більш ніж 3 тижні);

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

– у разі необхідності повного скасування АМБП, що спричиняв НЯ 3-4 ступеня (крім циклосерину), пацієнти вилучалися з цього фрагменту дослідження та призначався ІРЛ.

Крок 3. Оцінювання результатів лікування на момент завершення основного курсу хіміотерапії.

Крок 4. Оцінювання результатів лікування через 12 місяців після завершення основного курсу хіміотерапії.

Безпечність і лікування ПР або супутніх захворювань:

– у разі виникнення ПР 3-4 ступеня вираженості приймання АМБП (або всього режиму), що призвів до їх виникнення, призупинялося до ліквідації симптомів ПР;

– у разі необхідності повного скасування АМБП, що спричиняв ПР 3-4 ступеня, надалі лікування продовжували, якщо режим містив щонайменше два АМБП з бактерицидною та стерилізуювальною діями;

– усім пацієнтам, яким діагностували супутні хвороби, пропонували лікування цих станів відповідно до політики та практики, котрі застосовуються в Україні. Усім особам, яким діагностовано вірус імунodefіциту людини (ВІЛ), пропонували антиретровірусну терапію, котра розпочиналася протягом 2-8 тижнів після початку лікування;

– у разі виникнення НЯ на Lnz зменшення дози дозволялося після 9 тижнів послідовного приймання режиму від його початку, скасування Lnz – упродовж останніх 8 тижнів лікування.

Дані результатів обстеження та лікування хворих на ТБ зберігалися, оброблювалися й обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2007 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Статистична обробка проводилася за параметричними й непараметричними методами статистики. Робота виконана коштом державного бюджету.

Результати та їх обговорення

Сучасна стратегія боротьби з ЛС-ТБ передбачає використання короткострокових режимів лікування (КРЛ) тривалістю до 6 місяців, які включають новітні протитуберкульозні препарати. Проте через різноманіття можливих схем

та індивідуальні особливості пацієнтів виникає необхідність у порівнянні ефективності й безпечності цих режимів. На базі Національного наукового центру фізіатрії, пульмонології та алергології НАМН України (ННЦ ФПА НАМНУ) протягом 2022-2024 років проводилося наукове дослідження з відпрацювання показань/протипоказань, порівняльної ефективності та безпечності, вартості/ефективності різних скорочених 6-місячних режимів лікування: 6BPaLM/BPaL і 6BdqLzdMfx^{hd}CsDlm/6BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm, а також розроблення чітких алгоритмів щодо послідовності вибору різних скорочених режимів для клініцистів.

Аналіз результатів лікування за різними схемами допомагає обґрунтувати фізіатрам вибір оптимального підходу до терапії кожного конкретного пацієнта. У таблиці 1 наведено порівняльну характеристику чотирьох 6-місячних режимів хіміотерапії, що застосовувалися в пацієнтів з МЛС-ТБ та пре-ШЛС-ТБ.

Серед пацієнтів з МЛС-ТБ кращі результати продемонстрував режим BPaLM. Усі 47 (100 %) пацієнтів, які отримували цю схему, досягли повного успішного лікування. Важливо підкреслити, що в цій групі не було жодного випадку смерті, вибуття з-під нагляду чи припинення лікування через серйозні НЯ. Такий профіль робить BPaLM надзвичайно ефективною й водночас добре переносимою схемою. Режим BdqLzdMfx^{hd}CsDlm показав дещо гірші результати: успішне лікування було досягнуто у 84,2 % пацієнтів, зафіксовано 6,6 % летальних випадків, 5,3 % вибули з-під нагляду, в 1 пацієнта лікування виявилось неефективним. Отже, хоча цей режим теж може вважатися відносно ефективним, він поступається BPaLM як за результативністю, так і за рівнем побічних наслідків.

Щодо лікування пре-ШЛС-ТБ порівнювалися режими BPaL і BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm. Обидві схеми показали високу ефективність: 91,7 та 91,3 % відповідно. Проте в групі, яка отримувала BPaL, були зафіксовані випадки припинення лікування через серйозні НЯ (2,9 %) та вибуття з-під нагляду (4,8 %), хоча рівень летальності був мінімальним – лише 0,6 %. Це свідчить про потенційні ускладнення, зумовлені токсичністю Lzd.

Таблиця 1. Ефективність різних 6-місячних КРЛ у хворих на ЛС-ТБ

Результат лікування	6BdqLzdMfxhdCsDlm (n=76)		6BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm (n=46)		6BPaLM (n=47)		6BPaL0,6 (n=168)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Успішне лікування	64	84,2	42	91,3	47	100	154	91,7
Невдача лікування (відсутність конверсії або реверсія МБТ)	1	1,3	1	2,2	0	0	0	0
Вибуття з-під нагляду	4	5,3	0	0	0	0	8	4,8
Смерть	5 (3 – не від ТБ)	6,6	3	6,5	0	0	1	0,6
Серйозні НЯ та скасування терапії	0	0	0	0	0	0	5	2,9

Таблиця 2. Вартість/ефективність різних 6-місячних КРЛ у хворих на ЛС-ТБ (з урахуванням частоти НЯ / серйозних НЯ та вартості симптоматичного лікування)

Режими антимікобактеріальної терапії	Вартість режиму (грн)	Успішне лікування (%)	Вартість симптоматичної терапії (грн)	Коефіцієнт НЯ (%)	Вартість/ефективність
6BdqLzdMfxhdCsDlm	104 503	84,2	14 163,78	68,4	1448,20
6BPaLM	18 113,8	100	14 163,78	85,1	347,57
6BPaL	16 996	91,7	14 163,78	44,6	502,92
6BdqLzdCfzCsDlm	109 603,3	91,3	14 163,78	71,7	1398,02

Для оцінювання доцільності застосування різних 6-місячних КРЛ було проведено аналіз їхньої вартості, ефективності та безпечності. Оцінка здійснювалася з урахуванням прямих витрат на протитуберкульозні препарати, частоти розвитку НЯ, потреби в симптоматичному лікуванні та відсотка успішного завершення терапії, що представлено в таблиці 2.

Серед пацієнтів з МЛС-ТБ режим 6BPaLM продемонстрував найвищу ефективність (100 %) серед усіх досліджених схем і водночас найкращий показник вартість/ефективність (347,57 грн), що зумовлено низькою вартістю самого режиму (18 113,8 грн). Хоча цей варіант асоціювався з досить високою частотою побічних реакцій (85,1 %), він залишається найоптимальнішим вибором з економічного та клінічного погляду. Натомість режим 6BdqLzdMfx^{hd}CsDlm мав вищу вартість (104 503 грн), нижчу ефективність (84,2 %) та гірший показник вартість/ефективність (1448,20 грн), що обмежує його використання, попри потенційну користь у разі протипоказань до складників схеми BPaLM.

У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ режим 6BPaL виявився найзбалансованішим за всіма показниками: висока ефективність (91,7 %), помірна вартість (16 996 грн), найнижча частота побічних реакцій (44,6 %) та показник вартість/ефективність 502,92 грн. Своєю чергою, режим 6BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm, хоч і показав майже таку саму ефективність (91,3 %), має значно вищу вартість (109 603,3 грн), вищу частоту НЯ (71,7 %), тому його доцільно розглядати як резервний варіант для складніших випадків стійкості. Загалом перевагами режимів BPaLM і BPaL є їхня висока ефективність, доступна вартість і можливість застосування в більшості пацієнтів без значного ризику тяжких побічних ефектів.

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

Усі хворі на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, у тому числі з додатковою резистентністю до фторхінолонів, мають отримати користь від ефективних коротших або триваліших повністю пероральних схем лікування, що впроваджуються відповідно до програмних умов. У настанову щодо лікування ЛС-ТБ, оновлену 2022 року, додано нову 6-місячну схему – BPaLM, їй віддається перевага як бажаному методу лікування для пацієнтів, які відповідають критеріям участі.

Нова схема BdqDlmLzdLfxCfz може розширити застосування 6-місячних схем для додаткових груп пацієнтів,

як-от діти, підлітки та вагітні, які не могли отримати користь від наразі рекомендованої схеми BPaLM (через відсутність даних про безпеку та дозування претоманіду).

ТМЧ до фторхінолонів настійно заохочується, але він не має відкладати початок лікування за схемами, що також ефективні для хворих на пре-ШЛС-ТБ.

Для лікування пацієнтів з Риф-ТБ/ЛС-ТБ з 2025 року рекомендовано для використання такі види антимікобактеріальної терапії – АМБТ (всі перелічені схеми КРЛ є кращими, ніж ІРЛ – триваліші (>18 місяців) схеми для дорослих і дітей):

6-місячна схема BPaLM на основі бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) і моксифлоксацину

Показання: можна застосовувати програмно замість 9-місячної або тривалішої (>18 місяців) схеми для хворих (віком ≥14 років) на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які раніше не отримували Bdq, Pa та Lzd (приймання понад 1 місяць).

Особливості використання схеми:

- можна починати без затримки під час діагностики Риф-ТБ або в разі невідомої чи підтвердженої чутливості до фторхінолонів продовжувати з Mfx;

- при ТБ, резистентному до фторхінолонів, продовжують схему без Mfx.

6-місячна схема BdqDlmLzdLfxCfz на основі бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду (600 мг), левофлоксацину та клофазиміну

Показання: можна застосовувати програмно замість 9-місячної або тривалішої (>18 місяців) схеми для всіх хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які раніше не отримували Bdq, Dlm і Lzd (приймання понад 1 місяць), у тому числі для дітей, підлітків, вагітних і жінок, які годують груддю.

Особливості використання схеми:

- можна починати без затримки під час діагностики Риф-ТБ або в разі невідомої резистентності до фторхінолонів (і продовжувати як з левофлоксацином (Lfx), так і з клофазиміном, якщо результати ТМЧ до фторхінолонів не були отримані) – BdqDlmLzdLfxCfz;

- при ТБ, чутливому до фторхінолонів, продовжують схему без Cfz – BdqDlmLzdLfx;

- при ТБ, резистентному до фторхінолонів, продовжують схему без Lfx – BdqDlmLzdCfz.

9-місячні повністю пероральні схеми (BdqLzdMfxZ, BdqLzdLfxCfzZ і BdqDlmLzdLfxZ)

Показання: для пацієнтів, які раніше не отримували Bdq, Dlm і Lzd (приймання понад 1 місяць), у яких була виключена резистентність до фторхінолонів (доступ до швидкого ТМЧ для виключення резистентності до фторхінолонів потрібно отримати перед тим, як розпочати одну з цих схем).

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Особливості використання схеми:

– пропонується віддавати перевагу схемі BdqLzdMfxZ замість схеми BdqLzdLfxCfzZ, а схемі BdqLzdLfxCfzZ – замість схеми BdqDlmLzdLfxZ.

9-місячні повністю пероральні схеми на основі бедак-віліну

Показання: для пацієнтів, які попередньо не отримували терапію другої лінії (включно з Bdq), без резистентності до фторхінолонів (доступ до швидкого ТМЧ для виключення резистентності до фторхінолонів потрібно отримати перед тим, як розпочати одну з цих схем) і без поширеного легеневого ТБ або тяжких форм позалегенового ТБ.

Особливості використання схеми:

– у цих схемах Lzd (600 мг) можна застосовувати протягом 2 місяців як альтернативу етіонамиду (Eto) впродовж 4 місяців.

Індивідуальні триваліші (≥18 місяців) схеми АМБТ, розроблені за допомогою груп пріоритетності лікарських засобів

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

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

За результатами наукового дослідження А.22.02, яке проводилося на базі ННЦ ФПА НАМНУ впродовж 2022-2024 років, було розроблено скорочені 6-місячні режими лікування – 6BdqLzdMfx^{hd}CsDlm і 6BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm як альтернатива іншим коротким режимам (включно з BPaL/M).

Алгоритм призначення 6BdqLzdMfx^{hd}CsDlm. При отриманні результату Риф-ТБ призначається 6BdqLzdMfx^{hd}CsDlm до отримання гТМЧ та/або фТМЧ. За результатами гТМЧ та/або фТМЧ проводиться корекція лікування:

– при чутливості до фторхінолонів та інших АМБП схеми (або за відсутності гТМЧ та/або фТМЧ) лікування продовжується без змін: 6BdqLzdMfx^{hd}CsDlm або можна скасувати Cs;

– при резистентності до фторхінолонів (і чутливості до інших АМБП) Mfx замінюється на Cfz або Mrp (відповідно до тяжкості клінічного стану): 6BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm і додатково можна скасувати Cs;

– при чутливості до фторхінолонів і резистентності до Lzd останній замінюється на Cfz або Mrp: BdqCfz(Mrp)Mfx^{hd}CsDlm (відповідно до тяжкості клінічного стану);

– при резистентності до фторхінолонів і додатково ще хоча б до одного з основних АМБП режиму (Bdq, Lzd, Dlm) пацієнт вилучається з МКРЛ і переводиться на ІРЛ.

Алгоритм призначення та модифікації режимів, за результатами наукового дослідження А.22.02, представлено на рисунку 2.

Безпечність і лікування ПР або супутніх захворювань за всіх видів коротких режимів:

– усім пацієнтам, яким діагностували супутні хвороби, пропонувати лікування цих станів відповідно до політики та практики, котрі застосовуються в Україні;

– усім особам, яким діагностовано ВІЛ, пропонувати антиретровірусну терапію, котра розпочиналася протягом 2 тижнів після початку лікування Риф-ТБ/МЛС-ТБ;

– у разі виникнення НЯ на лінезолід: за чутливості до фторхінолонів замінити його на клофазимін; за резистентності (або відсутності інформації про резистентність) до фторхінолонів зменшення дози лінезоліду дозволяється після 9 тижнів послідовного приймання режиму від його початку, скасування лінезоліду – протягом останніх 8 тижнів лікування;

– у разі виникнення серйозних НЯ послідовне скасування короткого режиму проводиться не більш ніж на 14 діб, сумарно не більш ніж 28 діб основного курсу АМБТ.

Визначення невдачі лікування. Пацієнт, схему лікування котрого потрібно було припинити або назавжди змінити на нову стратегію терапії через:

– відсутність клінічної та/або бактеріологічної відповіді після 4-го місяця лікування;

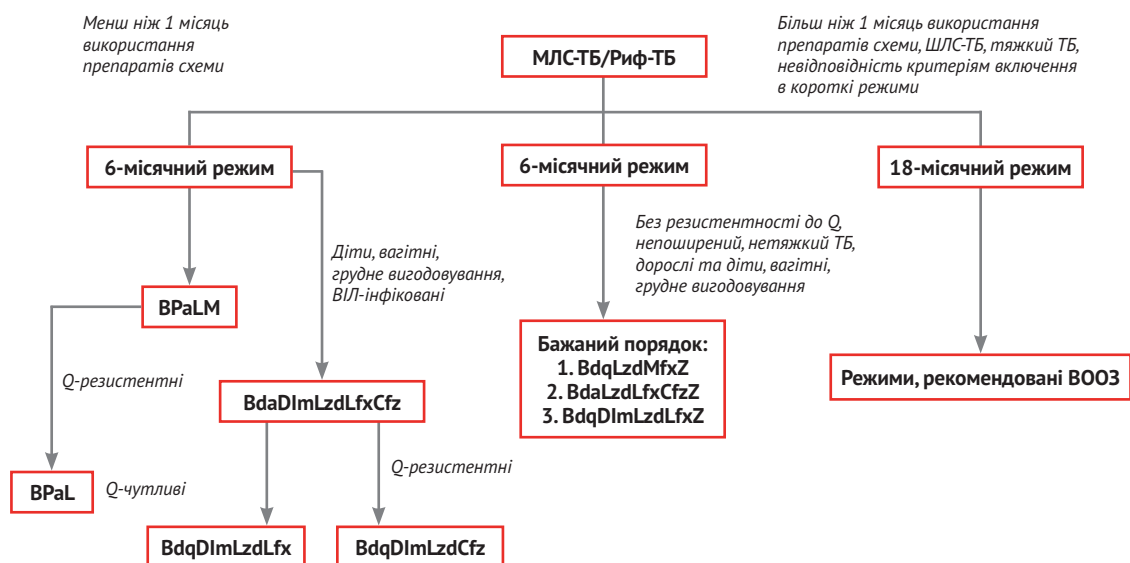


Рис. 1. Пріоритетність призначення різних режимів, за рекомендаціями ВООЗ, для пацієнтів з ЛС-ТБ/Риф-ТБ

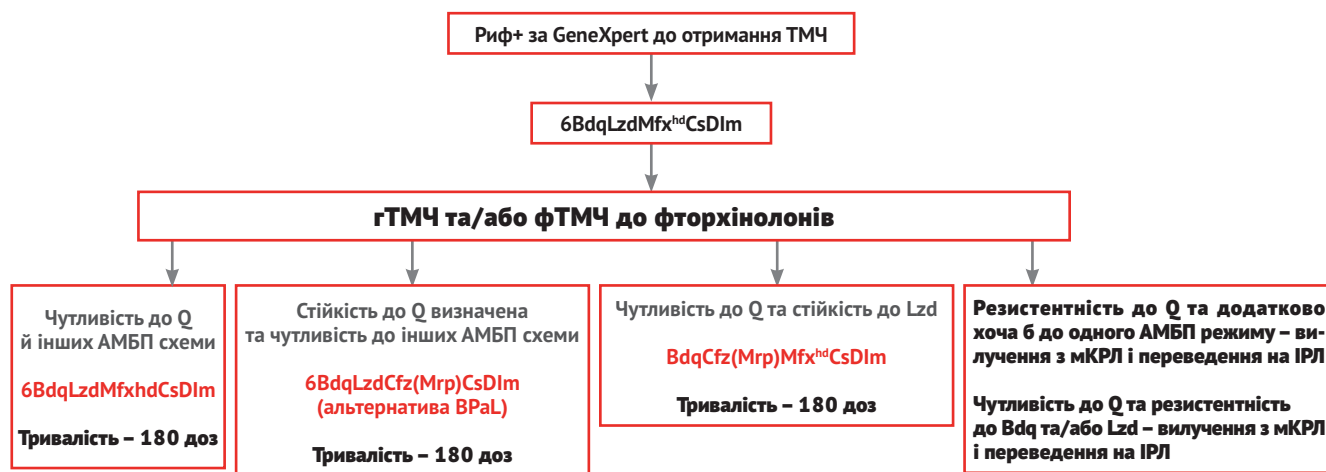


Рис. 2. Алгоритм призначення режимів 6BdqLzdMfx^{hd}CsDlm і 6BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm для пацієнтів з ЛС-ТБ/Риф-ТБ

– або наявність ознак додаткової набутої резистентності до фторхінолонів, Bdq, Lzd, Pa;
– або небажані лікарські реакції.

Тактика в разі перерваного лікування. Якщо, незважаючи на впровадження заходів щодо формування прихильності (розшук і повторне залучення до лікування, психологічна підтримка), перерва лікування з вини пацієнта тривала більш ніж 2 місяці (8 повних тижнів перерви) та/або якщо сумарна кількість пропущених доз перевищувала 20,0 %, його вилучали з дослідження з результатом «перерва МБТ+» або «перерва МБТ-».

Сучасна парадигма лікування ЛС-ТБ зазнає суттєвих змін у напрямку скорочення тривалості лікування, переходу до повністю пероральних режимів і персоналізації терапевтичних стратегій [9-11]. Основна мета таких змін – підвищити ефективність, зменшити токсичність, поліпшити прихильність до лікування та знизити витрати для систем охорони здоров'я. Отримані результати нашого дослідження узгоджуються з глобальними тенденціями й підтверджують актуальність застосування коротких (6-місячних) режимів лікування в пацієнтів з МЛС-ТБ та пре-ШЛС-ТБ.

У межах проведеного дослідження найвищий рівень успішного лікування був зафіксований у групі пацієнтів, які отримували схему ВРaL – 100 %, без випадків смерті, припинення лікування чи вибуття з-під нагляду. Це узгоджується з результатами міжнародного багаточентрового дослідження ТВ PRACTECAL [6], у якому ефективність ВРaL становила 89 %, значно перевищуючи показники стандартної тривалої схеми (52 %). Крім того, дослідження ZeNix [5] продемонструвало, що ефективність ВРaL у пацієнтів з резистентним ТБ може сягати 93 %, особливо при зниженій дозі лінезоліду (600 мг на добу), що також було застосовано в нашому дослідженні.

Режими, розроблені в межах НДР А.22.02, зокрема 6BdqLzdMfx^{hd}CsDlm і BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm, також показали високу ефективність (84,2 та 91,3 % відповідно), але при цьому мали вищі витрати на лікування та більшу частоту побічних реакцій порівняно з ВРaL/М. У дослідженні Nix-TB [4] серед пацієнтів, які отримували схему ВРaL, частота серйозних побічних ефектів, пов'язаних з лінезолідом, сягала 48 %, що узгоджується з нашими даними (до 44,6 % для ВРaL).

Цінність таких альтернативних схем полягає в можливості їх застосування в специфічних групах пацієнтів: дітей до 14 років, вагітних, пацієнтів з непереносимістю Pa чи резистентністю до ключових препаратів ВРaL. Згідно з аналізом M.J. Nasiri та співавторів (2022) [12] деламанід-орієнтовані схеми є перспективними в цих категоріях, але потребують ретельного моніторингу за токсичністю й ефективністю, що також відображено в наших алгоритмах.

Особливість нашого дослідження полягає у створенні адаптованого клінічного алгоритму вибору режимів для пацієнтів з МЛС-ТБ і пре-ШЛС-ТБ, що враховує як фенотипову й генотипову чутливість, так і супутню патологію, ризики токсичності та доступність препаратів. Зокрема, режим BdqDlmLzdCfz(Mrp)CsDlm, розроблений для складних випадків (вагітні, пацієнти з непереносимістю Pa), може слугувати ефективною альтернативою, коли ВРaL є непридатним.

Останніми роками ВООЗ і низка науковців послідовно підкреслюють необхідність алгоритмізації лікування ЛС-ТБ, особливо при впровадженні нових короткострокових схем. Зокрема, в рекомендаціях ВООЗ (2022, 2025) відзначено: клініцисти мають користуватися алгоритмами, що враховують ступінь резистентності, історію лікування, безпеку для особливих груп (вагітні, діти, ВІЛ-інфіковані) [7, 8, 13].

У численних дослідженнях підкреслюється, що алгоритми вибору лікування мають бути не статичними, а динамічними – з можливістю гнучкої модифікації при надходженні нових даних про чутливість або виникненні ПР [14-16]. Чіткий алгоритмізований підхід дає змогу ефективніше впроваджувати нові схеми в рутинну практику навіть у країнах з обмеженими ресурсами, забезпечуючи при цьому належну клінічну ефективність і контроль НЯ [17, 18]. У цьому контексті створений у межах дослідження А.22.02 алгоритм вибору між ВРaL, ВРaL, BdqLzdMfx^{hd}CsDlm і BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm є цінним практичним інструментом, який може бути використаний як у програмному лікуванні, так і при формуванні індивідуалізованих режимів, особливо у складних клінічних ситуаціях.

Отже, результати нашого дослідження підтверджують доцільність включення ВРaL/М як базового 6-місячного режиму лікування ЛС-ТБ в Україні. Інші короткострокові схеми лікування мають розглядатися як резервні

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

або індивідуалізовані для окремих категорій пацієнтів. Упровадження алгоритмів, запропонованих у цій роботі, дасть змогу оптимізувати призначення режимів на практиці, зменшити ризики невдачі лікування та побічних ефектів, а також підвищити економічну ефективність на рівні закладів охорони здоров'я.

Висновки

1. Базовим режимом для лікування пацієнтів з Риф-ТБ/МЛС-ТБ є ВРaLM, зважаючи на однакову його ефективність і переносимість з іншими мКРЛ, але кращий показник вартості/ефективності (враховуючи значно нижчі ціни на добову дозу Ра порівняно з Dlm).
2. Для пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ найзбалансованішим режимом за ефективністю, переносимістю й економічною доцільністю є ВРaL. Його застосування дає змогу забезпечити успішне лікування при мінімальних витратах на симптоматичну терапію та низькому рівні ПР.

3. Розроблені в межах дослідження альтернативні 6-місячні режими BdqLzdMfx^{hd}CsDlm і BdqLzdCfz(Mrp) CsDlm є доцільними для використання в разі, коли застосування схем на основі Ра є неможливим або обмеженим (діти до 14 років, вагітні, резистентність або непереносимість Ра чи Lzd).
4. Створені алгоритми призначення різних 6-місячних короткострокових режимів хіміотерапії допомагають індивідуалізувати вибір режиму на підставі даних фенотипової та генотипової чутливості МБТ, супутньої патології, потенційної токсичності й доступності препаратів, що сприяє підвищенню ефективності лікування та зниженню ризику невдачі. Впровадження цих алгоритмів у клінічну практику дасть змогу стандартизувати підходи до лікування ЛС-ТБ й оптимізувати використання ресурсів у закладах охорони здоров'я.

Література/References

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. Geneva: WHO; 2023. 57 p.
2. Sweeney S., Berry C., Kazounis E., et al. Cost-effectiveness of short, oral treatment regimens for rifampicin resistant tuberculosis. *PLoS Glob. Public Health*. 2022; 2 (12): e0001337. DOI: 10.1371/journal.pgph.0001337.
3. Byun J.Y., Kim H.L., Lee E.K., Kwon S.H. A systematic review of economic evaluations of active tuberculosis treatments. *Front. Pharmacol*. 2021; 12: 736986. DOI: 10.3389/fphar.2021.736986.
4. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382 (10): 893-902. DOI: 10.1056/NEJMoa1901814.
5. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S., et al. Bedaquiline–pretomanid–linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med*. 2022; 387 (9): 810-823. DOI: 10.1056/NEJMoa2119430.
6. Nyangwa B.T., Berry C., Kazounis E., et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med*. 2022; 386 (16): 1491-1502. DOI: 10.1056/NEJMoa2117166.
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: WHO; 2022.
8. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: WHO; 2025.
9. Abraham Y., Assefa D.G., Hailemariam T., et al. Efficacy and safety of shorter multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis regimens: a network meta-analysis. *BMC Infect. Dis*. 2024; 24 (1): 1087. DOI: 10.1186/s12879-024-09960-3.
10. Wahid A., Ghafoor A., Khan A.W., et al. Comparative effectiveness of individualized longer and standardized shorter regimens in the treatment of multidrug resistant tuberculosis in a high burden country. *Front. Pharmacol*. 2022 Sep 6; 13: 973713. DOI: 10.3389/fphar.2022.973713.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Фещенко Юрій Іванович

Генеральний директор ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України».
Академік НАМН України, д-р мед. наук, професор.
10, вул. М.Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4505-8287

Литвиненко Наталія Анатоліївна

Завідувачка відділу туберкульозу легень ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України».
Д-р мед. наук.
10, вул. М.Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0310-510X

Процик Любомир Миронович

Старший науковий співробітник відділу туберкульозу легень ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, вул. М.Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7719-9124

Погребна Марина Віталіївна

Старша наукова співробітниця відділу туберкульозу легень ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, вул. М.Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4399-5290

Сенько Юлія Олександрівна

Старша наукова співробітниця відділу туберкульозу легень ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, вул. М.Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-5350-6249

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Литвиненко Наталія Анатоліївна
10, вул. М.Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
E-mail: dr.n.lytvynenko@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-2-5-11

11. Chiang C.Y., Lin C.J. Principles of chemotherapy for tuberculosis in national tuberculosis programmes of low- and middle-income countries. *Indian J. Tuberc*. 2020 Dec; 67 (45): S16-S22. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.11.010.
12. Nasiri M.J., Zangabadian M., Arabpour E., et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis*. 2022 Nov; 124 Suppl. 1: S90-103. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.02.043.
13. Vanino E., Granozzi B., Akkerman O.W., et al. Update of drug-resistant tuberculosis treatment guidelines: a turning point. *Int. J. Infect. Dis*. 2023 May; 130 Suppl. 1: S12-S15. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.03.013.
14. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8: 383-394. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3.
15. Padmapriyadarsini C., Vohra V., Bhatnagar A., et al. Bedaquiline, delamanid, linezolid and clofazimine for treatment of pre-extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis*. 2022; 76: e938-946. DOI: 10.1093/cid/ciac528.
16. Schaaf H.S., Thee S., van der Laan L., Hesselink A.C., Garcia-Prats A.J. Adverse effects of oral second-line antituberculosis drugs in children. *Expert Opin. Drug Saf*. 2016; 15: 1369-1381. DOI: 10.1080/14740338.2016.1216544.
17. Wares D.F., Mbenga M., Mirtskhulava V., et al. Introducing BPaL: experiences from countries supported under the LIFT-TB project. *PLoS One*. 2024; 19: e0310773. DOI: 10.1371/journal.pone.0310773.
18. Guglielmetti L., Chiesi S., Eimer J., et al. Bedaquiline and delamanid for drug-resistant tuberculosis: a clinician's perspective. *Future Microbiol*. 2020 Jun; 15: 779-799. DOI: 10.2217/fmb-2019-0309.

Feshchenko Yuriy Ivanovych

General Director of SI "National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".
Academician of the NAMS of Ukraine, MD, Professor.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4505-8287

Lytvynenko Nataliia Anatoliivna

Head of the Pulmonary Tuberculosis Department, SI "National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".
MD.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0310-510X

Protsyk Liubomyr Myronovych

Senior Researcher of the Pulmonary Tuberculosis Department, SI "National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".
PhD in Medicine.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7719-9124

Pohrebna Maryna Vitaliivna

Senior Researcher of the Pulmonary Tuberculosis Department, SI "National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".
PhD in Medicine.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4399-5290

Senko Yuliia Oleksandrivna

Senior Researcher of the Pulmonary Tuberculosis Department, SI "National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".
PhD in Medicine.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-5350-6249