

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

**АЛГОРИТМИ
СТУПІНЧАТОЇ ТЕРАПІЇ
З ВИКОРИСТАННЯ
ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ФОРМ
АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ
У ХВОРИХ НА ЧУТЛИВИЙ
ТА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ
ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

КИЇВ — 2019

УДК УДК: 616.24-002.5:615.015.8-085.2/3

Заклади-розробники:

Державна установа “Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України” (НІФП НАМНУ), вул. М. Амосова, 10, м. Київ, 03038.

Тел. (044) 275 54 88, факс. (044) 275 21 18.

E-mail: secretar@ifp.kiev.ua

Громадська спілка «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних хвороб INCURE», вул. М. Амосова, 10, м. Київ, 03038.

Тел.: (066) 513 48 49.

E-mail: info@incure.info

Укладачі:

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

Литвиненко Наталія Анатоліївна — в. о. завідувачки відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМНУ, д-р мед. наук, (044) 275 42 00;

Мельник Василь Михайлович — заступник директора НІФП НАМНУ, д-р мед. наук, професор, (044) 275 04 02;

Погребна Марина Віталіївна — старший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМНУ, канд. мед. наук, (044) 275 42 00;

Сенько Юлія Олександрівна — старший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМНУ, канд. мед. наук, (044) 275 42 00;

Процик Любомир Миронович — старший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМНУ, канд. мед. наук, (044) 275 42 00;

Кужко Михайло Михайлович — провідний науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМНУ, д-р мед. наук, професор, (044) 275 42 00;

Тодоріко Лілія Дмитрівна — зав. кафедри фізіотерії та пульмонології Буковинського державного медичного університету, д-р мед. наук, професор, (0372) 55 53 80;

Линник Микола Іванович — провідний науковий співробітник НІФП НАМНУ, д-р мед. наук, (044) 275 04 02;

Гранкіна Наталія В'ячеславівна — заст. директора КЗ “Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання ДОР”, канд. мед. наук, (067) 239 9888;

Чоботар Оксана Петрівна — лікар-фізіотер відділення мультирезистентних форм туберкульозу НІФП НАМНУ, (044) 275 42 00

Денисов Олексій Сергійович — лікар-спеціаліст, (044) 275 04 02;

Спринсян Тетяна Анатоліївна — лікар-спеціаліст, (044) 275 04 02

Рецензенти:

Зайков С. В. — професор кафедри фізіотерії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, д-р мед. наук, професор;

Калабуха І. А. — зав. відділення торакальної хірургії НІФП НАМНУ, д-р мед. наук, професор

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

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

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів

АМБТ	– антимікобактеріальна терапія
АМБП	– антимікобактеріальні препарати
г	– грам
г/добу	– грам на добу
МБТ	– мікобактерії туберкульозу
мг	– міліграм
міс.	– місяць
МРТБ	– мультирезистентний туберкульоз легень
ПР	– побічні реакції
Пре-РРТБ	– мультирезистентний туберкульоз легень із резистентністю до фторхінолонів або ін'єкційних АМБП
РРТБ	– туберкульоз із розширеною резистентністю
ТБ	– туберкульоз
ТМЧ	– тест медикаментозної чутливості
Sm	– капреоміцин
Cs	– циклосерин
Cfz	– клофазимін
CI	– конфеденційний інтервал
E	– етамбутол
Et	– етіонамід
H	– ізоніазид
Km	– канаміцин
Lzd	– лінезолід
Lfx	– левофлоксацин
Mfx	– моксифлоксацин
PAS, ПАСК	– натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти (ПАСК)
Tzd	– теризидон
Z	– піразинамід

Зміст

Вступ	5
1 Загальна інформація щодо використання ступінчастої АМБТ	8
1.1 Особливості фармакокінетики різних шляхів введення АМБТ	8
1.2 Види комплексної медичної допомоги, направлені на потреби пацієнта, які можливі для використання хворим на туберкульоз	10
2 Поняття ступінчастої АМБТ	11
3 Препарати для внутрішньовенних інфузій при застосуванні комплексної АМБТ	16
Резюме	20
Рекомендована література	22

Вступ

Туберкульоз (ТБ) на сьогодні залишається однією з найбільших загроз, яка спіткала людство, незважаючи на багато десятиліть невпинної боротьби. За оцінками ВООЗ, у 2018 р. від туберкульозу померло 1,6 мільйони, з яких 0,3 мільйони мали супутню ВІЛ-інфекцію. Не дивлячись на те, що глобальна смертність від туберкульозу за період з 2000 р. по 2015 р. знизилася на 22 %, у 2018 р. ця хвороба була однією з 10 основних причин смерті в світі (а серед інфекційних захворювань – на першому місці!) й призвела до більшої кількості випадків смерті, ніж ВІЛ і малярія. Основними причинами недостатньої ефективності зусиль, що докладає світ у боротьбі з туберкульозом, залишається недостатній доступ до ранньої діагностики туберкульозу, недостатнє охоплення груп ризику профілактичними заходами, а також обмежені можливості існуючих режимів лікування та низьке охоплення хворих повноцінним соціальним супроводом. Усі ці чинники призводять до наявності у структурі хворих на туберкульоз великої кількості тяжких, поширених гостро прогресуючих форм захворювання. Ситуація погіршується у зв'язку зі зростанням кількості хворих на ТБ/ВІЛ із вираженим імунodefіцитом та генералізованими туберкульозними процесами, що також збільшує кількість хворих із поширеними процесами, тяжкими за перебігом.

Смертність хворих припадає переважно на важкі форми туберкульозу, навіть за умови раннього початку лікування за стандартними режимами із використанням АМБП внутрішньо. Так, туберкульозний менінгіт в 35–60 % випадків подібного лікування закінчується летальним наслідком. Але навіть в разі одужання ця форма захворювання пов'язана з втратою працездатності. Міліарний і дисемінований туберкульоз, туберкульозний сепсис, а також казеозна пневмонія за даними різних джерел в 25–40 % випадків закінчується смертю хворого. При цьому, у більшості хворих смерть настає протягом першого місяця після встановлення діагнозу (а у половини з них – протягом першого тижня).

Окремої уваги потребують пацієнти з тяжкими супутніми захворюваннями (ко-інфекція ТБ/ВІЛ, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, ниркова патологія), що обтяжують загальний стан хворого, вимагають прийому додаткової фармакотерапії, а іноді – й госпіталізації у відділення інтенсивної терапії.

Рівень смертності у цих пацієнтів може сягати 60–80 %.

Аналіз причин смерті хворих на ТБ показав, що у 75 % випадків спостерігалось масивне ураження легень з дихальною недостатністю, тоді як МРТБ діагностували у 16,6 %, кровохаркання/легенеvu кровотечу – у 8,3 % із них. У решти випадків смерть була спричинена декомпенсацією супутніх захворювань: серцево-судинних хвороб (31,8 %), артеріальної гіпертензії та ХОЗЛ (по 18,2 %), цирозу печінки та деменції (по 4,5 %). У той же час встановлено, що якщо причиною смерті був туберкульоз, то середня тривалість виживання складала 14,9 днів, а якщо декомпенсація коморбідних станів – 27 днів.

Таким чином, для покращення виживання хворих із тяжкими формами туберкульозу потрібно направляти зусилля як на своєчасну швидку диференціальну діагностику з іншими захворюваннями, так і на адекватне лікування з першої доби після встановлення діагнозу, яке повинно бути більш інтенсивним та індивідуалізованим, ніж стандартна пероральна терапія відповідно до існуючих клінічних рекомендацій. Одним із варіантів інтенсифікації лікування є застосування ступінчастої АМБТ.

Це відповідає принципам лікування згідно останніх рекомендацій ВООЗ для хворих на МРТБ: стандартний режим не показаний для хворих із генералізованими, дисемінованими важкими процесами. Для таких пацієнтів, навіть за умови збереженої чутливості до АМБП II ряду, показані індивідуалізовані режими АМБП. Окрім того, експерти ВООЗ рекомендують для лікування важких хворих мати зарезервованими АМБП для внутрішньовенних інфузій.

Ці дані відповідають результатам вітчизняних досліджень: у хворих на МРТБ застосування левофлоксацину, або етамбутолу, або ПАСКу, або лінезоліду у вигляді ступінчастої терапії додатково до інших АМБП, призводить до скорочення термінів припинення бактеріовиділення та клінічної стабілізації хворих. Було доведено, що удосконалені режими для хворих на МРТБ, основані на застосуванні різних схем ступінчастої терапії: лінезолідом, левофлоксацином, ПАСКом і також скороченні інтенсивної фази до 5-ти місяців, або етамбутолом, левофлоксацином, ПАСКом (коли є непереносимість лінезоліду) стандартної тривалості, однаково ефективні і підвищують показник «ефективне лікування» на 22,9 % або 28,0 %, порівняно з хворими без ступінчастої терапії, на фоні однакової кількості рецидивів (0–5,7 %); скорочують термін припинення бактеріовиділення на 42 або 60 днів, що є підставою для більш ранньої виписки хворого зі стаціонару та у результаті – покращення показника вартості-ефективності у 1,1–1,3 рази на тлі однакової частоти побічних реакцій. Припинення бактеріовиділення за мазком на фоні застосування ступінчастої терапії відбувається у середньому протягом першого місяця лікування.

У той же час, загальна політика ВООЗ направлена на розробку схем АМБТ із пероральною формою введення існуючих АМБП та організацією лікування

переважно в амбулаторних умовах. Такий підхід для всіх хворих на туберкульоз виправданий, якщо ефективно працює система раннього виявлення туберкульозу, у тому числі – раннє виявлення резистентності МБТ. Але у багатьох країнах, у тому числі в Україні, раннє виявлення поки не налагоджено у повному обсязі, наслідком чого є наявність великої кількості занедбаних та поширених форм туберкульозу, що мають виражені ознаки інтоксикації та клінічних проявів хвороби. Тому у сучасну номенклатуру лікарських засобів для лікування туберкульозу в Україні були включені інфузійні форми введення деяких АМБП, але не було керівництва щодо їх раціонального використання, показань та встановлених термінів їх призначення, тощо.

Це зумовлює потребу у перегляді існуючої тактики лікування хворих на ТБ, із визначенням чітких алгоритмів адресної комплексної допомоги залежно від тяжкості процесу, орієнтовану на потреби конкретного пацієнта, а не жорстку стандартизацію для усіх хворих.

Зазначений методичний посібник щодо ступінчастої терапії із використанням парентеральних форм антимікобактеріальних препаратів у хворих на чутливий та мультирезистентний туберкульоз легень ґрунтується на багаторічних власних наукових дослідженнях та рекомендаціях ВОЗ. У методичному посібнику представлені нові дані щодо ступінчастої терапії, вперше розроблені критерії переходу з внутрішньовенних інфузій одного чи декількох АМБП на їх прийом внутрішньо, розроблені показання та протипоказання до її проведення, можливі ускладнення та наведені методи їх профілактики.

Методичний посібник пропонується для працівників протитуберкульозних диспансерів та лікарів загальної лікувальної мережі.

1 Загальна інформація щодо використання ступінчастої АМБТ

1.1 Особливості фармакокінетики різних шляхів введення АМБП

У більшості хворих на ТБ констатовано (шляхом визначення екскреції лактулози/маннітолу з сечею) погіршення рівнів всмоктування АМБП у слизовій шлунку та тонкого кишківника (синдром мальабсорбції) у порівнянні зі здоровими добровольцями. Серед причин, що порушують засвоєння ліків, можна виділити наступні:

- гіпоальбумінемія при недостатньому харчуванні, гепато-ренальних хворобах;
- ТБ шлунково-кишкового тракту;
- супутні хвороби травної системи, в тому числі й несприятливі медикаментозні впливи – шлункова ахлоргідрія, інфекційний гастроентерит, глютенічна ентеропатія, неспецифічні запальні хвороби кишківника, пострезекційні стани, секреторна недостатність підшлункової залози, порушення виділення жовчі, холестатичний гепатит);
- інші стани, що можуть порушувати всмоктування – похилий вік, алкоголізм, гіпертиреоз, цукровий діабет, амілоїдоз, системний склероз, автономна невротія, нейрофіброматоз).

Мальабсорбцію слід підозрювати за відсутності позитивної відповіді на адекватну терапію, проведення якої контролюється медичним персоналом та виключається ймовірність невживання ліків. Оскільки порушення всмоктування спричиняють багато різних станів, таких пацієнтів слід обстежити для виявлення найбільш поширених причин та одночасно визначити рівні АМБП в крові. Проте, навіть точне встановлення етіології здебільшого не призводить до ліквідації мальабсорбції, навіть за умов клінічного покращення на тлі замісної терапії. Застосування вищих доз АМБП із пероральним методом введення рідко підвищує ефективність лікування у таких хворих, а тільки призводить до підвищення токсичності, що ще більше погіршує всмоктування та викликає

.....
подальше зниження концентрації АМБП в крові.

У хворих на туберкульоз із супутніми захворювання ШКТ переносимість АМБП незадовільна – у них частіше виникають диспепсичні ПР 3–4 ступеня вираженості, що потребує тимчасової або повної відміни АМБП. Це пояснюється тим, що наявний синдром мальабсорбції підсилюється, у зв'язку з чим пероральний прийом АМБП не дозволяє створювати навіть терапевтичні їх концентрації в плазмі й осередках інфекції. У разі ж внутрішньовенного введення АМБП потрапляють зразу в кровоносне русло, минаючи органи ШКТ, чим знижують ризик розвитку ПР та/або порушення їх всмоктування.

У хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, у разі застосування АМБП внутрішньо, недостатні (субтерапевтичні) концентрації АМБП в плазмі крові виявляють набагато частіше, ніж у хворих без позитивного ВІЛ-статусу: концентрація рифампіцину < 8 мкг/л виявлено у 64 % хворих на ТБ без ВІЛ-інфекції, тоді як серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів – у 84 % випадків. Є також повідомлення про високу частоту визначення субтерапевтичних концентрацій інших АМБП (зокрема етамбутолу) у жінок та у хворих з рецидивами туберкульозу, та серед ВІЛ-інфікованих також. Окрім того доведено, серед ВІЛ-інфікованих осіб низька концентрація ПТП в сироватці крові спостерігається навіть за відсутності клінічних проявів мальабсорбції.

Кращим виходом з цієї ситуації є парентеральний спосіб введення АМБП у вигляді внутрішньовенних інфузій, особливо на початкових етапах лікування, поки АМБП накопичаться у плазмі крові та будуть досягнені стійкі бактерицидні та бактеріостатичні концентрації препаратів. Внутрішньовенні інфузії, порівняно з введенням цих препаратів перорально і внутрішньом'язово, забезпечують: точне дозування лікарського засобу, яке не залежить від стану ШКТ; утворення максимальних концентрацій препарату в плазмі крові зі значним перевищенням бактеріостатичного рівня, що покращує його проникнення в тканини та сприяє посиленню дифузії у вогнище ураження. При внутрішньовенному введенні пікові концентрації препаратів створюються безпосередньо після закінчення інфузії, що є значною перевагою такої терапії для пацієнтів у тяжкому стані.

Особливістю впливу інфузійних форм введення АМБП є можливість швидкого створення дуже високих їх концентрацій в легеневій артерії, минаючи печінку як основний орган інактивації, що дозволяє підтримувати необхідні концентрації АМБП у плазмі крові та значно знизити ризик неефективного лікування серед хворих із важкими формами туберкульозу.

1.2 Види комплексної медичної допомоги, направлені на потреби пацієнта, які можливі для використання хворим на туберкульоз

~~Застосування протягом ОКАМБТ усіх АМБП виключно внутрішньо;~~

- сильні сторони: зручність введення (покращує комплаєнс та якість життя хворих, зменшує страждання, оптимально – в амбулаторних умовах), менша вартість;
- слабкі сторони: знижується середньотерапевтична концентрація АМБП у плазмі крові, що може не дати відповідного ефекту для хворих із вираженими ознаками інтоксикаційного синдрому та поширеним процесом.

~~Застосування протягом ОКАМБТ частини АМБП виключно у вигляді внутрішньовенних інфузій;~~

- сильні сторони: створення максимальної концентрації АМБП у плазмі крові та вогнищах інфекції в організмі протягом усього лікування, менша кількість ПР, пов'язаних із ЖКТ; усвідомлення хворими важливості лікування, що для частини людей є серйозним мотиватором для уникнення відривів від лікування;
- слабкі сторони: висока вартість та низький комплаєнс і якість життя хворого, так як потребує введення АМБП протягом багатьох місяців у вигляді інфузій; додаткові витрати на засоби доставки АМБП (венозні порт-катетери).

~~Застосування протягом ОКАМБТ частини АМБП у вигляді ступінчастої терапії;~~

- сильні сторони: створення максимальної концентрації АМБП у крові та вогнищах інфекції в організмі протягом періоду загибелі основної популяції вірулентних МБТ; кращі показники вартості-ефективності режиму (за рахунок скорочення термінів припинення бактеріовиділення за мазком та культурою та можливості більш ранньої виписки зі стаціонару хворих), достатній комплаєнс та якість життя хворих (АМБП із введенням у вигляді інфузій застосовуються певний короткий час – як правило, до 2-х міс. лікування); усвідомлення хворими важливості лікування, що для частини людей є серйозним мотиватором для уникнення відривів від лікування;
- слабкі сторони: додаткові витрати на засоби доставки АМБП (венозні порт-катетери) – бажано, але умова не є обов'язковою, так як внутрішньовенний спосіб введення АМБП проводиться нетривалий час.

2 Поняття ступінчастої АМБТ

~~Ступінчаста АМБТ у хворих на туберкульоз (як чутливий, так і хіміорезистентний) це застосування одного або декількох АМБП у складі АМБТ у вигляді внутрішньовенних інфузій, із наступним переходом на їх прийом внутрішньо.~~

Призначається у складі стандартної АМБТ чутливого туберкульозу та для індивідуалізованих режимів АМБТ хіміорезистентного ТБ для наступних АМБП: рифампіцин, ізоніазид, етамбутол, левофлоксацин, моксифлоксацин, лінезолід, ПАСК. Інші ін'єкційні АМБП (аміноглікозиди, капреоміцин та карбапенеми) не мають пероральної форми застосування.

~~Критерії переходу з внутрішньовенних інфузій одного чи декількох АМБП на їх прийом внутрішньо у складі ступінчастої терапії:~~

- припинення бактеріовиділення за мазком;
- отримання стійкої позитивної динаміки клінічного стану хворого з приводу туберкульозу, його ускладнень, супутньої патології або побічних реакцій (прогресивне зменшення або зникнення ознак інтоксикаційного та/або бронхо-легеневого синдромів);
- усунення причин, що спричинили необхідність призначення внутрішньовенного лікування (наприклад, повернення свідомості хворого і здатності ковтати, зникнення проявів синдрому мальабсорбції, кандидозу ШКТ, тощо).

Тривалість застосування внутрішньовенних інфузій одного або декількох АМБП у складі ступінчастої АМБТ:

- визначає лікар, виходячи з важкості стану пацієнта, наявності супутньої патології (зокрема, порушень з боку ШКТ та синдрому мальабсорбції), масивності туберкульозного процесу;
- триває у середньому протягом 1–2-х місяців, як для чутливого, так і для МРТБ (у середньому 1,5 місяців);
- деякі стани неможливо скоригувати швидко і таким хворим необхідно подовження застосування внутрішньовенних крапельних форм АМБП більше даного терміну.

Показання для ступінчастої терапії різних форм введення АМБП:

- важкі форми туберкульозу – туберкульозний менінгіт, міліарний туберкульоз, дисемінований туберкульоз легень, казеозна пневмонія, котрі супроводжуються масивним бактеріовиділенням за мазком та/або вираженими ознаками інтоксикаційного синдрому та кахексії, що

- зумовлюють тяжкість стану хворого;
- наявність виражених порушень з боку органів ЦНС (втрата свідомості, порушення ковтання, дезорієнтований стан, тощо);
- наявність виражених порушень з боку органів ШКТ (синдром мальабсорбції; виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки та ін.), особливо у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ;
- наявність важкої супутньої патології, яка погіршує перебіг туберкульозу і прогноз пацієнта (особливо стани, що вимагають госпіталізації в реанімацію або відділення інтенсивної терапії);
- до- та післяопераційний період при хірургічних втручаннях з приводу туберкульозу;
- наявність депресивних та інших психічних порушень, що можуть обумовлювати відсутність прихильності до прийому протитуберкульозних препаратів;
- PR 3-4 ступеня на АМБП із пероральним способом введення, особливо – з боку ШКТ.

Протипоказання для ступінчастої терапії різних форм введення АМБП:

- флебіт, тромбофлебіт, флебосклероз;
- активний гепатит або цироз з дисфункцією печінки;
- азотемія, обумовлена захворюванням нирок;
- недостатність кровообігу II-III ступеня;
- гіпертонічна хвороба II-III стадії;
- геморагічні діатези, схильність до кровотеч (легеневих, шлункових, маткових);
- епілепсія;
- важкі форми цукрового діабету.

При необхідності тривалого введення протитуберкульозних препаратів внутрішньовенно, доцільно буває розглянути можливість встановлення пацієнту імплантованого порту-катетеру для мінімізації травматизації вен.

Умови, необхідні для внутрішньовенного введення протитуберкульозних препаратів:

- стаціонарні відділення із наявними маніпуляційними кабінетами;
- в амбулаторних умовах – маніпуляційні кабінети обладнані для проведення внутрішньовенних інфузій (кушетками або кріслами для розміщення пацієнтів, гачками/стійками для утримання флаконів/пакетів з препаратами);
- сестра медична (одна ставка на 60 пацієнтів);
- моніторинг стану пацієнта під час інфузії;
- внутрішньом'язові ін'єкції повинні проводитись щонайменше за 1 годину до інфузії;
- пероральні препарати необхідно приймати принаймні за 2 години до введення;

- термін придатності препарату повинен бути перевірений перед введенням;
- розчин повинен бути теплим (рекомендовано 30-33°C), прозорим, без домішок;
- найкраще вводити препарат за допомогою тонких голок;
- якщо пацієнт не має постійного катетера або імплантованого порту, препарат слід вводити, змінюючи вени;
- швидкість інфузії: не більше 60 крапель на хвилину;
- перше внутрішньовенне введення препарату повинно бути в обсязі половини цільової добової дози.

Можливі ускладнення внутрішньовенної протитуберкульозної терапії:

- флебіти: хімічні; механічні; бактеріальні.
- інфільтрація: через витік рідини в тканини; стиснення нервів, що вимагає фасціотомії.
- екстравазація: випадкове враження периваскулярних тканин агресивним лікарським засобом;
- ускладнений інфікований флебіт: целюліт або сепсис.

Причини інфекційних ускладнень:

- неправильний вибір місця ін'єкції;
- невиконання керівних принципів асептики та антисептики;
- знаходження периферичного внутрішньовенного катетера надмірний час – він повинен замінюватись кожні 96 годин;
- забруднення катетера.

Профілактика ускладнень:

- дотримання правил гігієнічної обробки рук;
- дотримання техніки стерильності інфузії;
- правильний вибір місця інфузії;
- розміри катетерів мають бути мінімально підходящими;
- регулярний огляд місць інфузії (кожні 2 години);
- заохочення пацієнтів повідомляти про будь-які незручності.

Місця, не рекомендовані для здійснення інфузії:

- вени, розташовані нижче інфільтрованих вен;
- вени, розташовані нижче ділянки флебіту;
- склеротичні або тромбовані вени;
- ділянки шкіри з ознаками запалення, шкірного захворювання, синців та пошкоджень;
- верхня кінцівка з набряком, тромбом та/або інфекцією;
- верхня кінцівка, гомолатеральна до радикальної мастектомії;
- верхня кінцівка з артеріовенозним шунтом або норицями.

У результаті узагальнення даних багаторічних досліджень з вивчення ефективності застосування інфузійних форм АМБПу хворих на туберкульоз

легень розроблені алгоритми застосування різних схем ступінчастої терапії одним або декількома препаратами у складі хіміотерапії для хворих на туберкульоз, у тому числі – хіміорезистентний (рис. 1).



Примітка. ¹ – для зменшення часу інфузії доцільним є одночасне введення кількох АМБП. На сьогоднішній день відсутні комбіновані АМБП як першого, так і другого ряду для внутрішньовенного введення. З метою вивчення можливості змішування кількох протитуберкульозних розчинів в одній інфузії була досліджена короткострокова стабільність деяких препаратів першого та другого ряду.

Рис. 1 – Алгоритми застосування різних схем ступінчастої терапії одним або декількома АМБП у складі АМБТ для хворих на туберкульоз (у тому числі – хіміорезистентний)

Одним із принципів успішної хіміотерапії туберкульозу є безперервне і тривале лікування. Регулярний прийом препаратів підтримує в крові високі концентрації препаратів та запобігає розвитку стійкості збудника. При ступінчастій терапії також важливо зберегти безперервність введення препаратів, особливо на парантеральному етапі. Методика розрахунку потреби в ступінчастій терапії для хворих на туберкульоз (у тому числі – мультирезистентний) наведена у формулі.

$$\frac{(\text{Загальна кількість хворих, котрим розрахований АМБП})^1 \times (5\%)^2}{100\%} \times 45 \text{ діб}^3, \text{ де}$$

- ¹ – кількість визначається за діючою Методикою розрахунку АМБП для хворих на туберкульоз, затвердженою Наказом МОЗ (для кожного АМБП встановлений свій відсоток використання у режимах АМБТ);
- ² – необхідна потреба у внутрішньовенних інфузіях кожного з АМБП;
- ³ – середня тривалість внутрішньовенних інфузій кожного з АМБП.

Дотримання розроблених алгоритмів ступінчастої терапії із використанням парентеральних форм АМБПу хворих на чутливий та мультирезистентний туберкульоз легень дозволить скоротити термін припинення бактеріовиділення, зменшити терміни перебування пацієнтів у стаціонарі, суттєво покращити показник вартості-ефективності лікування у даної категорії хворих.

3 Препарати для внутрішньовенних інфузій при застосуванні комплексної АМБТ

Ізоніазид (10 % розчин в ампулах).

Доза: 10 мг/кг на добу, максимальна добова доза – 300 мг. Залежно від індивідуальної переносимості добова доза може підвищуватися до 900 мг/добу або застосовуватись в схемах індивідуалізованої терапії у високих дозах.

Методи введення:

- внутрішньовенний струменевий і крапельний;
- внутрішньом'язово;
- інтратрахеальний і в порожнину каверни;
- інтратекальний.

Препарат вводиться один раз на добу, щодня.

Внутрішньовенне введення ізоніазиду проводиться обов'язково після сніданку в положенні лежачи, так як відбувається стимуляція діяльності надниркових залоз, вироблення інсуліну, посилення синтезу глікогену і зниження цукру в крові. При експресному методі препарат вводять у вигляді 10 % розчину струминно внутрішньовенно. Для внутрішньовенного краплинного введення ізоніазид розводять в 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Вітамін В6 призначають в дозі 200 мг в/м чи в/в через 30 хв після введення ізоніазиду. Повторно хворий отримує 120 мг вітаміну В6 через 2 год. Концентрація в цереброспинальній рідині при наявності в ній запального процесу дорівнює такій у сироватці; концентрація в цереброспинальній рідині без запального процесу становить приблизно 20 % з сироватки.

Рифампіцин (ліофільний порошок, 600 мг).

Доза: 10 мг/кг на добу (максимальна доза – 600 мг/добу, при необхідності може збільшуватися до 1200 мг/добу).

Методи введення:

- внутрішньовенний;
- у порожнину каверни.

Методика внутрішньовенного введення: 600 мг на добу крапельно, розчинений у фізіологічному розчині натрію хлориду або 5 % розчину глюкози – 400,0 мл.

Доведено, що рифампіцин має більш низьку дифузійну здатність в тканинах у порівнянні з ізоніазидом і при одночасному прийомі концентрація рифампіцину в легеневій тканині знижується. Концентрація в цереброспинальній рідині становить приблизно 20-30 % з сироватки; деякі автори рекомендують збільшені дози рифампіцину для пацієнтів з туберкульозним менінгітом (до 1200 мг/добу).

Етамбутол (10 % розчин для інфузії).

Доза: 15-20 мг/кг (1000 мг/добу) при щоденному введенні і 20–35 мг/кг (2000 мг/добу) при інтермітуючому (через день) введенні. При поширеному туберкульозному процесі з масивним бактеріовиділенням або при важких формах захворювання (туберкульозний менінгіт, дисемінований процес) допустимо підвищення дози до 1600 мг/добу при щоденному введенні.

Методи введення:

- внутрішньовенний;
- у порожнину каверни.

Методика внутрішньовенного введення: 1000–2000 мг на добу крапельно, препарат розчиняють у фізіологічному розчині натрію хлориду або 5 % розчину глюкози – 100–200 мл.

Тривалість інфузії – 60–90 хв залежно від обсягу. Погано проникає в цереброспинальну рідину.

Левофлоксацин (готовий розчин для інфузії, 5 мг/мл).

Доза: внутрішньовенно крапельно – 750–1000 мг 1 раз/добу (або по 500 мг 2 рази/добу).

Методи введення:

- внутрішньовенний.

Тривалість інфузії – 60–90 хв залежно від обсягу. Концентрація в цереброспинальній рідині становить приблизно 65 % з сироватки.

Моксифлоксацин (концентрат для приготування розчину для інфузії, 20 мг/мл).

Доза: внутрішньовенно крапельно – 400 мг 1 раз/добу.

Методи введення:

- внутрішньовенний.

Для внутрішньовенного введення препарат розчиняють в 100 мл 0,9 % натрію хлориду. Тривалість інфузії – 30 хв. Добре проникає в цереброспинальну рідину.

Лінезолід (готовий розчин для інфузії, 2 мг/мл)

Доза: внутрішньовенно крапельно – 600 мг 1 раз /добу.

Методи введення:

- внутрішньовенний.

Тривалість інфузії – 30–120 хв. Концентрація в цереброспинальній рідині становить приблизно 35 % з сироватки.

Параміносалицилова кислота (ПАСК, 3 % розчин для інфузії, ліофілізат для приготування інфузії).

Доза: 9–12 г 3 % розчину натрію парааміносаліцилату на добу.

Методи введення:

- внутрішньовенний.

Розчин натрію парааміносаліцилату вводять внутрішньовенно крапельно, починаючи з 15 крапель на хвилину. При відсутності місцевих та загальних реакцій швидкість введення збільшують до 40–60 крапель на хвилину. При першому вливанні вводять половину дози. При відсутності побічних реакцій дозу збільшують до 400 мл на добу кожен день або через день почергово з пероральним прийомом ПАСКу.

Ліофільний ПАСК перед введенням розчиняють в 400 мл 0,9 % хлориду натрію. Для кращої переносимості добова доза препарату може бути поділена на 2 введення. Погано проникає в цереброспинальну рідину.

Амікацин / Канаміцин / Капреоміцин (розчин для в/в і в/м введення, порошок для приготування розчину для ін'єкцій).

Доза: внутрішньом'язово або внутрішньовенно крапельно 1 г 1 раз/добу (або по 500 мг 2 рази/добу) 5–7 днів на тиждень, максимальна добова доза – 2 г.

Час досягнення максимальної концентрації: при внутрішньом'язовому введенні – 0,5–1,5 години, після внутрішньовенної інфузії – 15–30 хв.

Методи введення:

- внутрішньом'язовий;
- внутрішньовенний;
- у порожнину каверни.

Пероральна абсорбція відсутня.

При в/м введенні абсорбція складає 40–80 %. При в/в введенні абсорбція досягає 100 %.

Для внутрішньовенного крапельного введення разову дозу препарату (0,5 г або 1 г) додають до 200 мл 5 % розчину глюкози або ізотонічного розчину натрію хлориду і вводять зі швидкістю 60–80 крапель в хвилину.

Для розведення розчину для введення препарату внутрішньом'язово ліофільний порошок змішують зі стерильною водою для ін'єкцій (4 мл) або

з розчином новокаїну 0,25–0,5 % або лідокаїну гідрохлориду 2 %. Препарат вводять у порожнини у вигляді водного розчину (плевральну порожнину, порожнину суглоба), застосовують у вигляді аерозолю й інгаляцій. Існує мала кількість даних щодо проникнення препаратів даної групи в цереброспинальну рідину.

Іміпенем / Меропенем

Доза: 1000 мг в/в кожні 12 годин в комбінації з клавуланатом (доступно як амоксицилін/клавуланат) по 125 мг.

Методи введення:

- внутрішньом'язовий;
- внутрішньовенний.

Пероральна абсорбція відсутня.

Для приготування інфузійного розчину у флакон з ліофільним порошком з антибіотиком додають 100 мл розчинника (0,9 % розчин натрію хлориду, 5–10 % розчин глюкози). **Добре проникає в цереброспинальну рідину.**

Резюме

Запропонований методичний посібник для лікарів присвячений актуальній проблемі фтизіатрії – підвищенню ефективності лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз, насамперед, із важким поширеним процесом, непереносимістю антимікобактеріальних препаратів та важкою супутньою патологією.

Одним із шляхів підвищення ефективності лікування даної категорії хворих є інтенсифікація режимів хіміотерапії за рахунок збільшення кількості препаратів та їх дозування. Проте, така інтенсифікація має обмеження через велику кількість побічних реакцій, незадовільну переносимість препаратів, що сприяє частим перериванням лікування на різні терміни, наростанням медикаментозної резистентності та формуванням невиліковних форм захворювання.

Іншим методом інтенсифікації режимів хіміотерапії та покращення її переносимості є застосування ін'єкційних форм ліків, а саме застосування ступінчастої АМБТ. Парентеральні інфузії забезпечують точне дозування, яке не залежить від стану ШКТ, швидкий ефект з утворенням максимальних концентрацій препарату в крові зі значним перевищенням бактеріостатичного рівня, що покращує його проникнення в тканини та сприяє посиленню дифузії у вогнище ураження.

У посібнику детально розглядається поняття ступінчастої терапії, наведені критерії переходу з внутрішньовенних інфузій одного чи декількох АМБП на їх прийом внутрішньо у складі ступінчастої терапії, тривалість застосування внутрішньовенних інфузій одного або декількох АМБП.

Розроблені показання та протипоказання для ступінчастої терапії різних форм введення АМБП, вказані можливі ускладнення внутрішньовенної протитуберкульозної терапії та наведені методи їх профілактики, зазначені умови необхідні для внутрішньовенного введення протитуберкульозних препаратів.

У результаті узагальнення даних власних багаторічних досліджень з вивчення ефективності застосування інфузійних форм АМБПу хворих на туберкульоз легень розроблені алгоритми застосування різних схем ступінчастої терапії одним або декількома препаратами у складі хіміотерапії для хворих на туберкульоз (у тому числі – хіміорезистентний). Наведена

методика розрахунку потреби в ступінчастій терапії для хворих на туберкульоз (у тому числі – мультирезистентний).

Дотримання розроблених алгоритмів ступінчастої терапії із використанням парентеральних форм АМБПу хворих на чутливий та мультирезистентний туберкульоз легень дозволить скоротити термін припинення бактеріовиділення, зменшити терміни перебування пацієнтів у стаціонарі, суттєво покращити показник вартості-ефективності лікування у даної категорії хворих.

Рекомендована література

1. World Health Organisation. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment / WHO. Geneva: WHO. 2019. 144 p.
2. Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study / D. R. Silva et al. // BMC Infect. Dis. 2010. № 10. P. 54–56.
3. Active tuberculosis in the medical intensive care unit: a 15-year retrospective analysis / R. N. Frame et al. // Crit Care Med. 1987. Vol. 15, № 11. P.1012–1014.
4. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care / R. Erbes et al. // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 27, № 6. P. 1223–1228.
5. Severe Tuberculosis Sepsis in an Immunocompetent Patient / D. Bridges et al. // The American Journal of Medicine. 2006. Vol. 119, № 3. P. 11–14.
6. Dooley K. E., Chaisson R. E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics // Lancet Infect. Dis. 2009. Vol. 9, № 12. P. 737–746.
7. Outpatient Infusion Therapy for Multidrug-Resistant Tuberculosis // New Jersey Medical School National Tuberculosis Center. A Practical Guide. 2004. 28 p.
8. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / J.A. Caminero et al. // Lancet Infect. Dis. 2010. Vol. 10, № 9. P. 621–629.
9. Treatment of Tuberculosis. Target Regimen Profiles for TB Treatment // WHO. 4th edition Geneva: WHO. 2016. P. 10–13.
10. Patel K. B., Belmonte R., Crowe H. M. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients // New Eng. J. Med. 1995. Vol. 332, № 5. P. 336–337.
11. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS / S. E. Berning et al. // Engl. J. Med. 1992. Vol. 327. P. 1817–1818.
12. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease / P. Gurumurthy et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2004. Vol. 48. P. 4473–4475.
13. Low antituberculosis drug concentrations in patients with AIDS / C. A. Peloquin et al. // Ann. Pharmacother. 1996. Vol. 30, № 9. P. 919–925.
14. Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients / M. E. Kimerling et al. // Chest. 1998. Vol. 113. P.1178–1183.
15. Low serum levels of oral antimycobacterial agents in patients with disseminated Mycobacterium avium complex disease / S. M. Gordon et al. // J. Infect. Dis. 1993. Vol. 168, № 6. P. 1559–1562.
16. Clinical Case of Using Intravenous Forms of AntiTuberculosis Drugs to Improve the Treatment Efficiency of Tuberculosis in Patients with Malabsorption Syndrome / M. Kuzhko et al. // J. Pulm. Respir. Med. 2015. Vol. 5. P. 269–273.
17. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy / J. B. Mehta et al. // Chest. 2001. Vol. 120. P. 1520–1524.
18. Peloquin C. A. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis // Drugs. 2002. Vol. 62. P. 169–183.
19. Singh S., Khichy S., Bhargale D., Aggarwal S. P. Determinants of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients a celiac disease patient // Indian J. Tuberc. 2010. Vol. 57. P. 216–219.
20. Determinants of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients / H. McIlleron et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2006. Vol. 50. P. 1170–1177.
21. Efficacy and safety of intravenous chemotherapy during intensive treatment phase in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis / Yu. Feshchenko et al. // Advances in Respiratory Medicine. 2018. Vol. 86, № 4. P. 159–167.

22. Kuzhko M., Protcyk L., Avramchuk O. The effectiveness of TB treatment in patients with gastrointestinal tract disorders, depending on the way of administration of anti-TB drugs // *Europ. Res. J.* 2015. Vol. 46, № 59. P. 2749.
23. Василенко С. П. Переносимість інтенсивної хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз при застосуванні ін'єкційних та пероральних форм протитуберкульозних препаратів. // 36. наукових пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2010. № 3. С. 741–745.
24. Безпечність та ефективність порт-катетеру при проведенні інтенсивної внутрішньовенної хіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю / С. О. Черенко та ін. // *Infusion&Chemotherapy.* 2018. № 1. С. 19–24.
25. Короткострокова фізико-хімічна стабільність сумішей протитуберкульозних препаратів для внутрішньовенного введення / М. М. Кужко та ін. // *Infusion&Chemotherapy.* 2018. № 1. P. 13–18.
26. Литвиненко Н. А. Ефективність та переносимість ін'єкційної форми левофлоксацину в індивідуалізованих схемах хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз // *Укр. хіміотерапевт. журн.* 2012. № 3. С. 114–117.
27. Доцільність застосування інфузійних форм протитуберкульозних препаратів для хворих на мультирезистентний туберкульоз у скороченому режимі хіміотерапії / Н. А. Литвиненко та ін. // *Укр. пульмонол. журн.* 2016. № 4. С. 19–23.
28. Литвиненко Н. А., Варицкая А. О., Денисов А. А. Эффективность коротких режимов химиотерапии с внутривенным применением протитуберкулезных препаратов для больных с мультирезистентным туберкулезом // *Modern Science – Moderni věda.* 2016. № 3. С. 142–149.
29. Литвиненко Н. Вартість-ефективність та переносимість внутрішньовенної або пероральної форми лінезоліду у складі індивідуалізованих режимів хіміотерапії на стаціонарному етапі лікування у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю // *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція.* 2016. № 2. С. 5–11.
30. Cherenko S., Litvinenko N. Efficacy of intravenous administration of anti-tuberculosis drugs in patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Abstracts of 23th ERS Annual Congress. Barselona, 2013.– P. 2814.*
31. Litvinenko N., Cherenko S. Prospects for early implementation of ambulatory treatment in patients with extensively drug resistant tuberculosis by optimizing the administration of linezolid at the intensive phase of chemotherapy // *Abstracts of 25th ERS Annual Congress, 2015. Amsterdam. P. 3335.*

Формат 64 × 90/16. Папір крейдований.

Гарн. «PT Sans Pro». Друк офсетн.

Ум. друк арк. 15,25. Накл. 500 прим.

Зам. 12/19.

Видруковано ТОВ "Велес"

Україна, м. Київ, вул. Б. Хмельницького, 15.

Свід. К1 № 94 від 18.12.2006 р.