

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

«Затверджено»

на навчально-методичному засіданні
кафедри фтизіатрії та пульмонології
протокол № ___ від «__» _____ 2014 р.
Завідувач кафедри
проф. О.С.Шевченко _____

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

Навчальна дисципліна	Педіатрія з дитячими інфекційними хворобами та з фтизіатрією
Модуль № 4	Фтизіатрія
Змістовий модуль № 17	Диференційна діагностика первинного туберкульозу та його ускладнень
Практичне заняття № 5 Тема № 79	Загальні принципи лікування. Антимікобактеріальні препарати. Стандартні режими лікування хворих на туберкульоз.
Курс	6
Факультет	ІІІ медичний

ПОЗНАЧЕННЯ І СКОРОЧЕННЯ

ВІЛ — вірус імунодефіциту людини	Km – Канаміцин
ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я	Am – Амікацин
ВДТ — вперше діагностований туберкульоз	Cm – Капреоміцин
ДОТС — контрольоване лікування під безпосереднім наглядом	Cfx – Ципрофлоксацин
КСП — кислотостійкі палички	Ofx – Офлоксацин
КТ — комп'ютерна томографія	Lfx – Левофлоксацин
ЛФК — лікувально-фізичний комплекс	Mfx – Моксифлоксацин
МБТ — мікобактерії туберкульозу	Gfx – Гатіфлоксацин
міс — місяць	Et – Етіонамід
ПТП — протитуберкульозні препарати	Pt – Протіонамід
РГ ОГП — рентгенографія органів грудної порожнини	Cs – Циклосерин
ХТ — хіміотерапія	Trz – Терізідон
Н – Ізоніазид	PAS (або ПАСК) – Парааміносаліцилова кислота
Р – Рифампіцин	Th – Тіоацетазон
Е – Етамбутол	Cfz – Клофазимін
Z – Піразинамід	Amx/Clv – Амоксицилін/клавуланова кислота
S – Стрептоміцин	Clr – Кларитроміцин
	Lzd – Лінезолід
	Q – препарати групи фторхінолонів

Актуальність теми

Лікування хворих на туберкульоз є одним з основних розділів фтизіатрії. Лікування - головна ланка в боротьбі з туберкульозом. Воно має велике значення як для пацієнтів, так і для здорового населення. Своєчасно розпочате і правильно проведене лікування хворих на туберкульоз забезпечує їх вилікування (особливо хворих на вперше виявлений ТБ), запобігає поширенню і рецидиву хвороби, летальному наслідку та інвалідизації хворих. Припинення або зменшення бактеріовиділення зменшує епідеміологічну небезпеку таких хворих, бо як відомо один бактеріовиділювач інфікує за рік 15 здорових осіб.

Для ефективного лікування хворих на туберкульоз потрібно знати основні принципи його проведення, механізм дії протитуберкульозних препаратів, стандартні схеми категорій лікування хворих.

Мета лікування хворих на туберкульоз це виліковування захворювання з максимально можливим відновленням стану організму й функцій враженого органу. Важливо відновити працездатність, якість життя та соціальний стан. В більшості випадків досягається виліковування туберкульозу. У частини хворих неможливо вилікувати туберкульоз, тому що існує межа лікування, яка є різною для кожної категорії хворих на туберкульоз.

Лікування розпочинають зразу ж після встановлення діагнозу туберкульозу.

Критерії виліковування

Критеріями виліковування туберкульозу є:

- завершений та повноцінно проведений основний курс хіміотерапії.
- відсутність або зникнення клінічних та лабораторних ознак туберкульозного запалення;
- стійке припинення бактеріовиділення, яке підтвержене мікроскопічним та культуральним дослідженням матеріалу;
- загоєння каверн в легенях та розсмоктування (або ущільнення) інфільтрації та вогнищ; відсутність рентгенологічних ознак туберкульозу легень або інших органів у результаті завершення його інволюції, що відображено припиненням процесу розсмоктування туберкульозних змін у легенях, плеврі, або інших органах.
- відновлення функціональних можливостей та працездатності.

Режим спокою та руху

Дотримування рухливого режиму – необхідна умова успіху будь-якого методу комплексного лікування хворого на туберкульоз легень. Медикаментозне або хірургічне лікування для досягнення найбільшого терапевтичного ефекту повинно застосовуватись на фоні раціонального, індивідуалізованого для кожного хворого режиму гігієни та руху. Лікування хворого на туберкульоз повинно проводитись від повного спокою вправами до праці.

Для хворих, які знаходяться на стаціонарному етапі лікування виділяють три основних режими:

- повного (абсолютного спокою) – ліжковий режим;
- відносного спокою – щадний режим;
- тренувальний режим.

Режим повного (абсолютного спокою) застосовується хворим у стаціонарі в інтенсивній фазі лікування з гострим перебігом процесу з тяжким загальним станом, а також при ускладненнях, які загрожують життю (легенева кровотеча і кровохаркання, спонтанний пневмоторакс, ранній післяопераційний період), при обтяжливих супутніх захворюваннях серцево-судинної системи (інфаркт міокарду, тромбоз, спазм судин головного мозку), гострої дихальної і легенево-серцевої недостатності. Хворий знаходиться цілодобово у ліжку (виключаючи активні рухи), обслуговується повністю персоналом. Після ліквідації спалаху процесу, та його ускладнень (приблизно через 2 тижні) хворого переводять на щадний режим.

Режим відносного спокою (щадний) – це поступове відмовлення від ліжкового режиму, зменшення часів перебування у ліжку, гімнастика у ліжку або лікувальна гімнастика, самостійне відвідування їдальні, кімнати гігієни, короткочасні прогулянки на повітрі у теплу погоду (з поступовим збільшенням терміну перебування на повітрі).

Тренувальний режим – застосовують у хворих, які видужують, а також у тих хто поступив до стаціонару після ліквідації загострення процесу, без ускладнень. Для таких хворих пропонують перебування у ліжку вдень не більше 3 годин, лікувальну фізкультуру, тривалі прогулянки (запобігаючи гіперінсоляції), трудові навантаження та інтелектуальний труд. Тренувальний режим є крок до повної трудової і фізичної реабілітації (тобто до трудового режиму).

Дієтотерапія

Харчовий раціон хворим на туберкульоз складають з урахуванням побуту, умов праці, особливостей загального стану організму, його реактивності, характеру ураження органу, ускладнень з боку інших органів.

Терапевтичні заходи у хворих на туберкульоз спрямовані на підсилення регенераторних властивостей уражених органів, покращення обміну речовин, імунобіологічних властивостей організму, що в більшій мірі може бути досягнуто збалансованим харчуванням.

З цією метою необхідно вводити до харчування підвищену кількість білка (не менш 120-140 г на добу), потреба якого у цієї групи хворих підвищена. Рекомендують білкові продукти, які легко засвоюються (молоко, риба, яйця, м'ясо).

Кількість жирів рекомендується в межах фізіологічної норми (100-120 г на добу). Причому, слід надавати перевагу жирам, які легко засвоюються та містять велику кількість вітаміну А (вершкове масло, молоко, вершки, сметана). Близько 1/3 жирів повинні бути рослинного походження як джерело поліненасичених жирних кислот, які особливо необхідні на етапі загострення туберкульозного процесу.

Кількість вуглеводів рекомендується в межах фізіологічної норми (450-500 г на добу). У випадках, коли при туберкульозі має місце порушення вуглеводного обміну (збільшена маса тіла), хворим слід обмежити вживання вуглеводів до 300-400 г за рахунок вуглеводів, що легко засвоюються (цукор, мед, сиропи та ін.).

Крім того, при активному туберкульозному процесі можливе збільшене виведення мінералів (кальцій, калій, фосфор, хлорид натрію), тому в харчовий раціон хворих необхідно вводити продукти, які містять їх у великій кількості (молоко, сир, яйця, інжир, курагу, ізюм, м'ясо, риба, горіхи та ін.).

Хворі на туберкульоз страждають дефіцитом вітамінів (особливо аскорбінової кислоти, вітаміну А, та вітамінів групи В). Введення достатньої кількості аскорбінової кислоти в раціон підвищує бактерицидні властивості сироватки крові, збільшує утворення антитіл, зменшує інтоксикацію. Особливо висока потреба у вітаміні С хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз. Поряд із введенням в дієту достатньої кількості овочів та фруктів хворим необхідно періодично призначати до 300 мг аскорбінової кислоти на добу.

Підвищену потребу вітаміну А (близько 5 мг) потребують хворі на туберкульоз легень, гортані, кишкового та шкіри для покращення регенеративних властивостей епітелію. Їм рекомендують молочні продукти, риба, яєчний жовток, продукти, що містять каротин (морква, томати, абрикоси, червоний перець та ін.).

Особливе значення слід надати забезпеченню хворих вітамінами групи В, які мають пряме відношення до білкового обміну, потреба в них у хворих підвищена. Поряд з введенням до раціону продуктів, які містять велику кількість вітаміну групи В (свіжі овочі, м'ясо, страви з висівками, пивні або пекарські дріжджі), слід періодично їх давати у вигляді препаратів.

Калорійність дієти 2500-3500 ккал. Підвищене споживання жирів та вуглеводів може привести до небажаних негативних результатів: перенавантаженню обміну речовин, послабленню захисних сил організму, підвищенню його алергізації. Крім того, при хронічній туберкульозній інтоксикації, утруднена функціональна активність органів травлення, тому лише при відповідних показниках калорійність раціону може бути збільшена на 1/3, притому рівномірно за рахунок всіх інгредієнтів страви.

Дієта для хворих на туберкульоз, що лікуються на основному етапі хіміотерапії

В цей період відзначається розпад тканин, значні явища запалення, інтоксикація, виснаження. В цих випадках спостерігається підвищений розпад білка. Призначається дієта збагачена білками. Хімічний склад дієти: білків 120 — 140 г, жирів 100 г, вуглеводів 400 — 500 г. Калорійність 3000 — 3500 ккал.

Основні принципи харчування на туберкульоз.

1. Харчовий раціон повинен бути різноманітним з урахуванням динаміки туберкульозного процесу та загального стану організму.
2. Суворі режими та обмеження дієти можна призначати тільки короткостроково (при ускладненнях та загостреннях захворювання).
3. На всіх етапах лікування (стаціонарне, санаторне, амбулаторне) харчування повинно бути диференційним. Необхідно дотримуватись основних принципів якісного і кількісного харчування. Побудова дієти повинна залежати від характеру та стадії туберкульозного процесу, стану органів травлення, наявності ускладнень і супутніх захворювань. Розроблені варіанти дієти на різних етапах лікування хворих на туберкульоз.

Фізична реабілітація

Реабілітація у хворих на туберкульоз це процес застосування організаційних, медичних, психологічних, професійних та соціальних заходів, які направлені на досягнення одужування чи поліпшення стану здоров'я, відновлення та (або) підвищення загальної і професійної працездатності, поліпшення та (або) збереження попередніх соціальних відносин пацієнта із суспільством, які порушені через захворювання. За визначенням ВООЗ: "... реабілітація — комбіноване і скоординоване використання медичних, соціальних, освітніх і професійних заходів з метою освіти інвалідів для досягнення ними можливо найбільш високого рівня функціональних властивостей".

Фізична реабілітація спрямована на відновлення або поліпшення функцій організму і в першу чергу зовнішнього дихання та серцево-судинної системи, які порушуються в результаті захворювання на туберкульоз або після оперативного втручання. Перебіг туберкульозу легень дуже рідко буває без функціональних порушень. Формування легеневої та легенево-серцевої недостатності — процес тривалий. Спочатку більш суттєва роль належить порушенням вентиляції, а пізніше — анатомічній редуції судинного русла.

Формами фізичної (функціональної) реабілітації є лікувальна фізична культура, масаж грудної клітини, режими рухливої активності, фізіотерапія, аерозоль- та інгаляційна терапія, кліматотерапія. ЛФК широко застосовується при туберкульозі легень і розглядається як метод загальнозміцнювальної дії, який сприяє підвищенню загальної фізичної активності, поліпшенню функції органів дихання та серцево-судинної системи, посиленню процесів дезинтоксикації і десенсибілізації. Цей метод фізичної реабілітації бажано призначати в період затухання гострого процесу та координувати з режимом рухливої активності: постільний, палатний, вільний. В комплекс ЛФК підбираються фізичні вправи, що призводять до правильного механізму дихання, поліпшенню вентиляції легень, функції діафрагми, рухливості грудної клітини.

При призначенні фізіотерапевтичних процедур враховується активність та поширюваність туберкульозу, наявність ускладнень, вік хворого, супутні захворювання. Фізіотерапію необхідно поєднувати з антибактеріальною терапією і бажано з масажем і ЛФК. Починати її слід через 2 — 2,5 міс після лікування протитуберкульозними препаратами і проводить з урахуванням принципу поступового збільшення доз фізичного навантаження.

Оцінка результатів функціональної реабілітації на підставі комплексного аналізу показників спірографії, ЕКГ, отриманих в динаміці.

Результати функціональної реабілітації напряду залежать від попередніх даних зовнішнього дихання, віку хворого та супутніх змін серцево-судинної системи. Ефект її звичайно вищий у осіб молодого віку з незначними порушеннями функції органів дихання та серцево-судинної системи.

Медикаментозна терапія

Виліковування хворих на туберкульоз залежить від 2 взаємопов'язаних факторів: пригнічення мікобактеріальної популяції за допомогою протитуберкульозних препаратів та регресії туберкульозних змін в уражених органах і репаративних процесів в них.

Оскільки туберкульоз це інфекційна хвороба, основним методом його лікування є антимікобактеріальна хіміотерапія. Терапевтичний ефект обумовлений безпосереднім бактерицидним або бактеріостатичним впливом протитуберкульозних препаратів на мікобактерії туберкульозу та їх загибеллю. Регресія туберкульозних змін в уражених органах і репаративні процеси в них також відбуваються за допомогою протитуберкульозних препаратів, які спричиняють загибель збудника хвороби, що викликає ураження органів та тканин, а також за допомогою патогенетичних препаратів, які впливають на запалення, процеси регенерації або покращують переносимість протитуберкульозної хіміотерапії.

Протитуберкульозна хіміотерапія

Основними принципами протитуберкульозної хіміотерапії є:

- Хіміотерапія — це основний компонент лікування туберкульозу і полягає у застосуванні протитуберкульозних препаратів;

- хіміотерапія — це комбіноване застосування протитуберкульозних препаратів (не менше 3), до яких МБТ чутливі і які приймають протягом тривалого часу (не менше 6 міс); при цьому добову дозу кожного препарату, за окремими випадками, слід вводити в один прийом. Комбінацію препаратів, які приймають за день називають добовою дозою хіміотерапії;

- хіміотерапію проводять під безпосереднім наглядом медичного персоналу за прийомом протитуберкульозних препаратів;

Основний курс протитуберкульозної хіміотерапії поділяють на два етапи. **Перший етап (або перша фаза) – інтенсивне лікування.** Його проводять для припинення розмноження мікобактерій туберкульозу і значного зменшення бактеріальної популяції в організмі хворого. Проведена терапія усуває гострі прояви хвороби, припиняє бактеріовиділення й у більшій частині хворих приводить до загоєння каверн у легенях. Фаза інтенсивної терапії може становити частину підготовки до хірургічного лікування.

Другий етап лікування (або друга фаза) – це підтримуюча терапія, яка проводиться для закріплення досягнутих результатів. Мета другого етапу лікування полягає в забезпеченні стійкого клінічного ефекту і попередженні загострення процесу.

Методика лікування хворих на туберкульоз органів дихання залежить від морфологічних змін в легенях і виявлення МБТ в харкотинні. У хворих із деструктивним процесом і бактеріовиділенням вона більш інтенсивна у порівнянні з хворими туберкульозом без бактеріовиділення і деструктивних змін в легенях.

Протитуберкульозні препарати

На сьогодні існує 2 класифікації протитуберкульозних препаратів: за показаннями до їх призначення (I і II ряду) та за антимікобактеріальною активністю.

Протитуберкульозні препарати I ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, етамбутол, піразинамід) призначають хворим на вперше виявлений туберкульоз та рецидиви захворювання, які виділяють чутливі *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) (хворі I – III категорій). До протитуберкульозних препаратів II ряду відносять канаміцин, амікацин, офлоксацин (ципрофлоксацин), етіонамід (протіонамід), ПАСК, циклосерін, капреоміцин, тіоацетазон. За існуючими стандартами лікування їх використовують тільки в індивідуалізованих схемах хіміотерапії у хворих на туберкульоз IV категорії, у яких визначають медикаментозну резистентність МБТ до ПТП I ряду, а також у хворих інших категорій при резистентності МБТ до препаратів I ряду або поганій їх переносимості. Розподіл протитуберкульозних препаратів на препарати I і II ряду забезпечує дотримання стандартних схем хіміотерапії туберкульозу для профілактики розвитку медикаментозної резистентності МБТ.

За активністю протитуберкульозні препарати поділяють на 3 групи: найбільш ефективні (ізоніазид, рифампіцин), помірно ефективні (стрептоміцин, канаміцин, амікацин, етамбутол, піразинамід, офлоксацин, ципрофлоксацин, етіонамід, протіонамід, капреоміцин, циклосерін), менш ефективні (ПАСК, тіоацетазон).

Клінічні категорії обліку хворого

До 1-ї категорії належать хворі на вперше діагностований ТБ різних локалізацій з бактеріовиділенням (ВДТБ МБТ +), а також хворі з іншими (тяжкими) формами захворювання різних локалізацій без бактеріовиділення (ВДТБ МБТ –): міліарним, дисемінованим ТБ, менінгітом, казеозною пневмонією, туберкульозним перикардитом, перитонітом, ТБ кишківника, ТБ хребта з неврологічними ускладненнями, урогенітальним ТБ. ТБ внутрішньогрудних лімфовузлів з ураженням більше ніж 2-х груп з однієї сторони або 2-х і більше груп з обох сторін. Ускладнений перебіг ТБ у дітей. У випадку, коли ВДТБ має підтверджений контакт з хворим із встановленим діагнозом МР ТБ (високий рівень ризику МР ТБ), такий випадок реєструється до 1 кат., і до моменту отримання ТМЧ МБТ (або результатів щодо наявності або відсутності стійкості до Рифампіцину, отриманих за допомогою проведення дослідження на GeneXpert) спостерігається і лікується згідно з 1 кат. Такі випадки ТБ є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мультирезистентності, тому мають бути в першу чергу продіагностовані за допомогою швидких методів проведення ТМЧ МБТ (GeneXpert – до рифампіцину, швидкі молекулярні методи, ВАСТЕС).

До 2-ї категорії відносяться будь-які випадки раніше лікованого легеневого і позалегеневого ТБ, що реєструють для повторного лікування: рецидив ТБ різної локалізації з бактеріовиділенням (РТБ МБТ+); лікування після перерви з бактеріовиділенням (ЛПП МБТ+), невдача лікування (НЛТБ), інший (ІТБ). У випадку, коли раніше лікований хворий має високий рівень ризику МР ТБ, такий випадок реєструється до 2 кат., і до моменту отримання ТМЧ МБТ (або результатів щодо наявності або відсутності стійкості до Рифампіцину, отриманих за допомогою проведення дослідження на GeneXpert) спостерігається і лікується згідно з 2 кат. Такі випадки ТБ є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мульти-резистентності, тому мають бути в першу чергу продіагностовані за допомогою швидких методів проведення ТМЧ МБТ (GeneXpert – до рифампіцину, швидкі молекулярні методи, ВАСТЕС).

До 3-ї категорії належать хворі з новими випадками (ВДТБ) без бактеріовиділення (ВДТБ МБТ–), яких не віднесено до 1 кат. У випадку, коли ВДТБ за МБТ- має підтверджений контакт з хворим з встановленим діагнозом МР ТБ (високий рівень ризику МР ТБ), такий випадок реєструється як новий випадок (1 або 3 кат.), і до моменту отримання ТМЧ МБТ (або результатів щодо наявності або відсутності стійкості до Рифампіцину, отриманих за допомогою проведення дослідження на GeneXpert) спостерігається і лікується відповідно до категорії. Такі випадки ТБ є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мульти-резистентності, тому мають бути 39 в першу чергу продіагностовані за допомогою швидких методів проведення ТМЧ МБТ (GeneXpert – до рифампіцину, швидкі молекулярні методи, ВАСТЕС).

До 4-ї категорії відносяться: випадки мультирезистентного туберкульозу, що підтверджений ТМЧ (МР ТБ); випадки ТБ із розширеною резистентністю МБТ до ПТП за результатами ТМЧ МБТ (РРТБ), випадки ТБ із будь-якою резистентністю до 2-х або більше ПТП за результатами ТМЧ МБТ (полірезистентний туберкульоз – ПРТБ), випадки ТБ з резистентністю до Рифампіцину (моно-резистентність до Рифампіцину – Моно-R), та випадки з ризиком МР ТБ (РМР ТБ), які з тих чи інших причин були закриті як «невдале лікування» в 1, 2 або 3 кат. та переведені до 4 кат. до отримання підтвердження за допомогою ТМЧ. Хворі, які спостерігаються у 4 кат. як ХТБ і залишаються бактеріовиділювачами реєструються як МР ТБ (при наявності ТМЧ МБТ до HR) або в РМР ТБ для активного лікування. При відсутності бактеріовиділення, стабільній рентгенкартині (продуктивні вогнища, циротичні зміни, стабільні порожнини розпаду) відносяться до 5 кат. у групу 5.1. При збереженні чутливості до ПТП хворих реєструють та лікують за стандартною схемою 2 кат. як Інші.

4.1 категорія – випадки мультирезистентного туберкульозу, що підтверджені ТМЧ (МР ТБ), у т.ч.:

4.1.А. – (загальна лікувальна);

4.1.Б. – (паліативна лікувальна) – для хворих, яким лікування nereкомендоване (тяжкі побічні реакції, тяжка супутня патологія. призначене паліативне лікування, доведена неприхильність тощо).

4.2. категорія – випадки ТБ із розширеною резистентністю МБТ до ПТП за результатами ТМЧ МБТ (РРТБ), у т.ч.;

4.2.А. – (загальна лікувальна);

4.2.Б. (паліативна лікувальна) – для хворих, яким лікування не рекомендоване (обтяжений профіль резистентності, тяжкі побічні реакції, тяжка супутня патологія, призначене паліативне лікування, доведена неприхильність тощо).

4.3. категорія – випадки хіміорезистентного ТБ (перереєстровані з кат. 1-2 та з числа хронічних хворих), які згідно з профілем резистентності вимагають лікування тривалістю більше 12 міс., у т.ч.:

4.3.А. – (загальна лікувальна);

4.3.Б. – (паліативна лікувальна) – для хворих, яким лікування не рекомендоване (тяжкі побічні реакції, тяжка супутня патологія, призначене паліативне лікування, доведена неприхильність тощо). У разі зміни в процесі лікування підкатегорій (А/В, 4.1./4.2) з різних причин (зміна профілю резистентності за ТМЧ МБТ, перевід на паліативне лікування (або навпаки) основний діагноз не змінюється, але зазнає змін його формулювання: після запису нової підкатегорії лікування у дужках вписується дата її зміни. Якщо підкатегорія не змінюється, дата у дужках не ставиться.

Моніторинг результатів лікування

Результати лікування оцінюють клінічно за динамікою ваги, симптомами захворювання та даними фізикального обстеження. Клінічні симптоми захворювання – кашель з виділенням мокротиння, лихоманка та втрата маси тіла – зменшуються та зникають протягом перших місяців лікування. Відновлення симптомів після конверсії мокротиння може бути першою ознакою невдачі лікування. У дітей важливою ознакою ефективного лікування є збільшення маси тіла та росту.

Нормалізація об'єктивних лабораторних обстежень може відставати від клінічного покращення. Рентгенологічна динаміка може бути відсутньою або незначною, що не може бути підставою для встановлення невдачі лікування (продлонгація ІФ), якщо хворий набирає вагу, зникли клінічні симптоми та нормалізувалися лабораторні показники.

Рентгенологічне обстеження обов'язково виконують після завершення ІФ, за місяць та на момент завершення лікування (при необхідності вирішення питання хірургічного втручання – частіше).

Головним критерієм ефективного лікування є конверсія мокротиння як методом мікроскопії мазка так і культуральним методом як більш чутливим.

Конверсія мокротиння у хворих 4 категорії – це 2 послідовно отриманих негативних мазка мокротиння і/або культурального дослідження з інтервалом в 30 днів. Для діагностики та моніторингу лікування хворих на МР ТБ використовують 2 методи: мікроскопію мазка мокротиння та культуральне дослідження мокротиння.

Олігобацилярність при культуральному обстеженні не означає автоматично ефективне лікування. Розширення медикаментозної резистентності та невдача лікування часто починаються, коли при засіві мокротиння визначають одну або дві колонії МБТ, з яких почнуть розмножуватись резистентні мутанти. Для частини хворих характерна реверсія культури з негативною в позитивну.

Оцінка результатів лікування хворих 1,2,3 клінічної категорії хворих

Результат лікування	Визначення	Подальші дії
Вилікований	Хворий з позитивними результатами мікроскопії мазка мокротиння або культуральних тестів, які були позитивні на початку лікування і стали негативними на останньому місяці лікування та, принаймні, при одному попередньому дослідженні.	Переводиться в клінічну кат. 5.1.

Лікування завершено	Хворий, який отримав весь призначений курс лікування, у котрого визначали негативні результати мікроскопічного і культурального досліджень протягом періоду лікування від його початку, а також хворий, у котрого відсутній негативний результат мікроскопії або культурального дослідження в останній місяць лікування та, принаймні, при одному попередньому дослідженні ¹	Переводиться в клінічну кат. 5.1.
Невдача лікування	<p>- по мазку і / або посіву, коли хворий з позитивним результатом мікроскопії і/або культурального дослідження після прийняття 90 доз</p> <p>- по клініко-рентгенологічній картині, у хворих, в яких спостерігається негативна клініко-рентгенологічна картина патологічного процесу і при цьому результати мікроскопії і/або культурального чи іншого дослідження патологічного матеріалу з метою виявлення збудника ТБ є негативними</p> <p>- хворі, в яких встановлено МРТБ за</p>	<p>Переводиться в клінічну кат. 2 та реєструється як «Лікування після невдачі»</p> <p>З огляду на високу ймовірність неправильно встановленого діагнозу – додаткове обстеження з метою його уточнення. У разі виключення іншої етіології чи причини – перевід у кат. 2 як «Лікування після невдачі»</p> <p>Прееводиться у 4(МРТБ) кат. та реєструється як випадок МР ТБ</p>
	результатами ТМЧ у будь-який час протягом ОКХТ за 1-3 кат., незалежно від наявності позитивних або негативних результатів мікроскопії на момент отримання ТМЧ.	
Помер	Хворий, який помер під час лікування, незалежно від причини смерті. Окремо відзначають: <ul style="list-style-type: none"> - від ТБ, хворі у яких основна причина смерті туберкульоз - від Інших причин 	
Лікування перерване	Хворий, у якого лікування було перерване на 2 місяці підряд або більше за будь-яких причин	При зверненні хворого, він реєструється до 2 клінічної кат. як «Лікування після перерви»
Вибув	Хворий, який переведений у другий регіон та результати його лікування невідомі	

¹ Дослідження мокротиння не проведено або результати його невідомі

Для повної оцінки позитивних результатів лікування використовується поняття «**Успішне лікування**», яке визначається як сума числа пацієнтів з завершеними курсами лікування («вилікуваний» та «лікування завершено»). Цей результат лікування розраховується для хворих з позитивними результатами мікроскопії мазка мокротиння або культуральних тестів, які були на початку лікування

**Схема медикаментозного лікування
Стандартні схеми лікування хворих на туберкульоз**

Випадок захворювання	Початкова фаза (щоденно або	Фаза продовження (щоденно, або
Новий випадок ^б	2 HRZE	4 HR або 4 H3R3
Раніше ліковані хворі ^а	2 HRZE	4 HR

Примітки:

^а – перед початком ОКХТ у раніше лікованих хворих на ТБ необхідно обов'язково проводити культуральні дослідження (бажано на рідке середовище) та ТМЧ МБТ (як мінімум на чутливість до H та R, за можливістю молекулярно-генетичними методами)

^б – окрім хворих на ТБ нервової системи, кісток та суглобів.

^в – інтермітуючий режим ХТ не застосовують у ВІЛ інфікованих пацієнтів

ІФ продовжується не менше 2 місяців, і за цей термін пацієнт повинен прийняти не менше 60 добових доз антимікобактеріальних препаратів. У разі, коли мало місце пропуску деякої кількості доз, лікування в ІФ продовжується доти, поки хворий не отримає усі 60 доз у ІФХТ.

До кінця ІФ у більшості хворих мазок мокротиння стає негативним. У цьому випадку та у хворих без бактеріовиділення від початку лікування після 60 доз ІФ приступають до ПФ лікування. Критерієм для пролонгації ІФ до 90 доз для хворих 1-2 кат. з бактеріовиділенням є продовження бактеріовиділення за мазком після 60 доз при збереженій чутливості до ПТП 1 від початку лікування, а також (незалежно від бактеріовиділення) при поширених (двобічний процес) деструктивних формах (деструкція більше 3-х см або множинні деструкції, більше 3-х).

Більше 90 доз ІФ за стандартною схемою у хворих з чутливим ТБ не продовжують. Примітка: до 120 доз тільки у випадках збереження бактеріовиділення після 90 доз, але при наявних ознаках позитивної динаміки (зменшення масивності бактеріовиділення). При негативних мазках мокротиння пацієнта переводять на ПФ.

У пацієнтів при позитивних мазках мокротиння після 90 (120, див. Попередній абзац) доз результат лікування вважають «невдачею». З урахуванням отриманих на цей час результатів ТМЧ з діагностичного матеріалу їх:

- переводять (ще раз ререєструють) у 2 кат. (при збереженій чутливості до ПТП 1 ряду або моно/полі/резистентності, яка не вимагає схемного лікування понад 12 міс., див. Розділ А.3.3.10.), проводять корекцію лікування в межах тієї категорії, де зареєстрований пацієнт, або випадок:

- ререєструють в 4 кат. (4.1.А-МРТБ, 4.2.А-РРТБ, 4.3.А- моно/полі/резистентний ТБ, який вимагає схемного лікування понад 12 міс.(див. Розділ А.3.3.10) та лікують за відповідними схемами.

Хворим на ТБ з позитивним результатом бактеріоскопії мокротиння слід проводити стандартизоване лікування в умовах стаціонару до припинення бактеріовиділення (що підтверджується, як мінімум, 2-ома негативними результатами мікроскопії мазка мокротиння з інтервалом у 3-4 дні). В особливих випадках за рішенням ЦЛКК хворий може лікуватися в домашніх умовах з дотриманням вимог інфекційного контролю. При відмові хворого від лікування подається позов до суду щодо примусової госпіталізації у встановленому законодавством порядку.

В амбулаторних умовах антимікобактеріальна терапія продовжується з метою завершення основного курсу лікування, який був розпочатий у стаціонарі. Об'єм стандартного курсу лікування не залежить від місця його проведення (стаціонар, санаторій, спеціалізований протитуберкульозний заклад, неспеціалізований заклад охорони здоров'я 1-2 (3) рівнів) і його необхідно повноцінно завершити.

Для лікування хворих на ТБ з 3 та 1-2 кат. (без бактеріовиділення) амбулаторне

ДОТ-лікування (мультиформатні форми надання ДОТ-послуг за місцем проживання хворих) використовується від самого початку, якщо це дозволяє клінічний стан хворого.

При розрахунках курсу лікування увесь набір добових доз антимікобактеріальних препаратів, передбачених схемою лікування пацієнта, називається курсовою дозою.

Для здійснення амбулаторного ДОТ-лікування у закладах ПМД місячні індивідуальні набори ПТП передаються туди з територіального протитуберкульозного закладу (тубкабінету) за актом прийому-передачі у межах укладених між ними Угод.

Основні стратегії лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз:

– стандартизоване лікування з подальшим переходом на індивідуалізоване лікування залежно від результатів ТМЧ;

– індивідуалізоване лікування за даними ТМЧ;

– емпіричне лікування з огляду на ймовірну стійкість у відомого джерела інфекції з подальшим переходом на індивідуалізоване лікування залежно від результатів ТМЧ. (для захворілих з контактів підтвердженого МР ТБ).

В умовах обмеженого фінансування та у разі дефіциту ПТП II ряду, з метою їх раціонального використання для вилікування якомога більшої кількості хворих на МР ТБ (РРТБ) та скорочення їх загальної чисельності, призначення хворим лікування за 4 кат. (МР ТБ/РРТБ) мусить здійснюватися з дотриманням наступної черговості (кожна наступна група залучається до лікування у разі забезпечення потреб попередньої групи):

– **Підтвержені випадки МР ТБ** (з нових випадків ТБ, рецидивів, невдач та перерв лікування з 1 кат., невдач лікування першого у житті повторного курсу лікування (якщо достовірно не встановлені інші причини його неефективності);

– **Ризики /високі/ МР ТБ/РРТБ** (захворілі з контактів підтвердженого МР ТБ/РРТБ, невдача лікування за 2 кат. та 4.3.(А). кат. (якщо достовірно не встановлені інші причини невдачі) - на період отримання результатів ТМЧ прискореними молекулярними методами або на рідких середовищах (не більше 1-1,5 міс.);

– **Підтвержені випадки МР ТБ** (з «невдач» та «перерв» повторних /більше 2-х в анамнезі/ курсів лікування);

– **Підтвержені випадки МР ТБ** (з «інших» повторних випадків та тих, що були діагностовані як МР ТБ понад 1 рік тому);

Стандартизоване лікування

Схеми розробляються на підставі репрезентативних даних про едикаментозну резистентність у різних категорій хворих при відсутності індивідуальних даних ТМЧ. Проте, підозра на МРТБ завжди має супроводжуватися проведенням ТМЧ у конкретного пацієнта.

Всі пацієнти, включені на стандартизоване лікування (високий ризик МРТБ), лікуються за однаковою схемою до отримання результатів ТМЧ (протягом максимум 1-1,5 міс. до отримання результатів ТМЧ), залишаючись на цей час у своїй категорії.

Стандартним режимом ХТ є:

8 Z Km(Am) Lfx Pt(Et)Cs (Tz, PAS) / 12Z Lfx Pt(Et)Cs(Tz, PAS)

Зазначений стандартний режим ХТ за 4 (МР ТБ) категорією із застосуванням ПТП II ряду призначають хворим з *високим ризиком МР ТБ* з 1 - 2 категорії (див. вище) на період до отримання результату ТМЧ (максимум на 1-1,5 міс.) та остаточної верифікації діагнозу МР ТБ (РРТБ), після чого пацієнта переводять на індивідуальний режим за 4 кат. згідно з даними ТМЧ, або (якщо МРТБ не підтверджується) - повертають на схему лікування у межах своєї категорії чи переводять до кат. 4.3).

Хворим з тривалим туберкульозним анамнезом (більше 2-х років) та чисельними неефективними (перерваними) курсами попереднього лікування з використанням ПТП I та II ряду призначення стандартного режиму за 4 (МР ТБ) кат. не є виправданим. Рішення про доцільність (можливість) лікування таких хворих за індивідуальним режимом приймається комісійно обласною ЦЛКК-ХР ТБ з урахуванням результатів ТМЧ (отриманих протягом останніх 3 міс.), ступеню прихильності хворого до лікування, тяжкості супутніх захворювань та клінічного прогнозу.

Емпіричне лікування

Кожна схема лікування підбирається індивідуально на підставі ТМЧ відомого джерела інфекції або попереднього досвіду протитуберкульозного лікування цього пацієнта.

Індивідуалізоване лікування

Кожний режим лікування базується на попередньому лікуванні хворого та індивідуальних результатах ТМЧ.

Дозування протитуберкульозних препаратів

Дозування протитуберкульозних препаратів I ряду відповідно до маси тіла, які використовують для лікування хворих 1-3 та 4.3. категорій

Протитуберкульозні препарати (аббревіатура)	Рекомендовані дози для ПТП 1 групи			
	Щоденний		через день або 3 рази на тиждень	
	мг/кг	Г	мг/кг	Г
Ізоніазид (H)	5 (4-6)	0,3-0,45	10 (8-12)	0,6
Рифампіцин(R)	10 (8-12)	0,6	10 (8-12)	0,6
Піразинамід (Z)	25 (20-30)	1,5-2,0	35 (30-40)	2,5-3,0
Стрептоміцин (S)	15 (12-18)	1,0	15 (12-18)	1,0
Етамбутол (E)	15 (15-20)	1,2-1,6	30 (25-35)	1,6-2,0

Примітка: хворим з вагою більше 75 кг бажано визначати індивідуальну добову дозу ПТП, виходячи з розрахункової на 1 кг.

Дозування в таблетках комбінованих протитуберкульозних препаратів з фіксованими дозами

	Вага у кг			
	30-39	40-54	55-70	>70
ІФХТ(щоденно)				
(HRZE) (75мг+150мг+400мг+275мг)	2	3	4	5
ПФХТ				
Щоденно (HR) (75мг+150мг)	2	3	4	5
Три рази на тиждень (HR) (150мг+150мг)	2	3	4	5

Дозування протитуберкульозних препаратів відповідно до маси тіла, які використовують для лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз (моно-, полі-, мульти-, розширена резистентність)

Препарат, доза у одиниці випуску	Маса тіла			
	< 33 кг	33-50 кг	51-70	> 70 кг (відповідає максимальній дозі препарату)
1 група: протитуберкульозні препарати I ряду				
Ізоніазид (H)	4-6 мг/кг щоденно або 8-12 мг 3 рази на тиждень	200-300 мг щоденно 450-600 мг 3 рази на	300 мг щоденно 600 мг 3 рази на	300 мг щоденно 600 мг 3 рази на тиждень
Рифампіцин (R)	10-20 мг/кг щоденно	450-600 мг	600 мг	600 мг
Етамбутол (E)	25 мг/кг щоденно	800-1200 мг	1200-1600 мг	1600-2000 мг
Піразинамід (Z)	30-40 мг/кг щоденно	1000-1750 мг	1750-2000 мг	2000-2500 мг
2 група: ін'єкційні ПТП				
Стрептоміцин (S) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Канаміцин (Km) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Амікацин (Am) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Капреоміцин (Cm) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
3 групи: фторхінолони				
Офлоксацин (Ofx) (200, 300, 400 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	800 мг	800 мг	800-1000 мг
Левовфлоксацин (Lfx) (250 мг, 500 мг)	7,5-10 мг/кг Щоденно	500 мг	750 - 1000 мг	750-1000 мг
Моксифлоксацин (Mfx) (400 мг)	7,5-10 мг/кг Щоденно	400 мг	400 мг	400 мг
Гатифлоксацин (Gfx) (400 мг)	7,5-10 мг/кг Щоденно	400 мг	400 мг	400 мг
4 група: бактеріостатичні ПТП II ряду				
Етіонамід (Et) (250 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Протіонамід (Pt) (250 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Циклосерин (Cs) (250 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Теризидон (Trz) (250 мг, 300 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500-600 мг	600-750 мг	750-900 мг
Пара-аміносаліцилова	150 мг/кг	8 г	8 г	8-12 г

Препарат, доза у одиниці випуску	Маса тіла			
	Щоденно			
кислота (PAS) (4 г на одиницю виміру)				
Натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти	Доза залежить від форми випуску (дивитися в інструкції до препарату)			
Тіоацетазон (Th)	150 мг для дорослих			
5 група: препарати з невизначеною ефективністю (не рекомендуються для рутинного застосування у хворих на МР ТБ, за необхідності застосовуються для хворих на РРТБ, якщо відсутні інші можливості для формування схеми з 4-х ПТП з 1-4 груп)				
Клофазимін (Cfz)	100-300 мг для дорослих. Деякі лікарі починають з 300 мг і зменшують дозу до 100 мг через 4-6 місяців лікування			
Амоксицилін клавуланова кислота (Amx/Clv)	875-125 мг двічі на день або 500/125 мг тричі на день. Дозування у 1000/250 мг також використовувалося, але побічні ефекти можуть обмежити таке дозування.			
Кларитроміцин (Clr)	500 мг для дорослих двічі на день			
Лінезолід (Lzd)	600 мг для дорослих двічі на день. Зазвичай лікарі зменшують дозу до 600 мг один раз на день через 4-6 місяців лікування для зменшення побічних ефектів			
Ізоніазид у високих дозах	16-20 мг/кг щоденно. Застосовують тільки як додатковий препарат п'ятий препарат у схемі лікування при задовільній переносимості.			

Вибір препаратів для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз

ПТП поділені на 5 груп. Послідовність цих 5 груп препаратів базується на активності у відношенні МБТ, доведеній ефективності та досвіді застосування.

Група 1 – Пероральні протитуберкульозні препарати I ряду. Група 1 – це активні у відношенні МБТ та добре переносимі ПТП. Їх застосовують у випадку чутливості до них у ТМЧ або за даними попереднього лікування, яке доводить їх клінічну ефективність. Ізоніазид не слід включати в схеми лікування при визначенні до нього резистентності МБТ. Нові рифампіцини (рифабутин, рифапентин) неефективні при визначенні резистентності до рифампіцину в ТМЧ.

Група 2 – Ін'єкційні протитуберкульозні препарати. Препарати 2 групи слід призначати усім пацієнтам, якщо до них визначають чутливість МБТ в ТМЧ або їх клінічну ефективність. Якщо визначають чутливість до стрептоміцину, слід надавати перевагу цьому препарату з групи аміноглікозидів. Канаміцин або амікацин є наступними препаратами вибору через їх низьку вартість та високу ефективність. Амікацин має 100% перехресну резистентність з канаміцином. Якщо визначають резистентність МБТ до стрептоміцину та канаміцину, слід застосувати капреоміцин.

Група 3 – Фторхінолони. Препарати цієї групи слід призначати за даними ТМЧ. За активністю у відношенні МБТ *in vitro* та на тваринних моделях фторхінолони розподіляються наступним чином: моксифлоксацин = гатіфлоксацин > левофлоксацин > офлоксацин = ципрофлоксацин. Отже, моксифлоксацин та гатіфлоксацин високоактивні у відношенні МБТ, левофлоксацин – високоактивний, офлоксацин та ципрофлоксацин – менш активні.

Група 4 – Пероральні протитуберкульозні препарати II ряду з бактеріостатичною дією. Препарати цієї групи додають до стандартного режиму ХТ (2) та індивідуального режиму (1-3) на підставі даних ТМЧ, анамнезу попереднього лікування, ефективності цих препаратів, переносимості та їх вартості.

Група 5. Препарати групи 5 не рекомендуються, як правило, для рутинного застосування при лікуванні хворих на МР ТБ через недостатній клінічний досвід їх застосування та недоведену в рандомізованих дослідженнях ефективність. Їх призначають у разі розширеної медикаментозної резистентності МБТ, коли неможливо забезпечити адекватний режим ХТ з препаратами груп 1-4.

Основні принципи лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю та побудови режиму хіміотерапії:

- враховувати анамнез попереднього лікування (тривалість прийому кожного антимікобактеріального препарату I та II ряду);
- лікування хворих на МР ТБ складається з 2 фаз: інтенсивної, протягом якої використовують ін'єкційні препарати (мінімум 8 міс), та підтримуючої, коли прийом ін'єкційних препаратів припиняють (мінімум 12 міс);
- мінімальна тривалість курсу лікування складає 20 міс. або не менше 18 міс. після конверсії мокротиння;
- препарати призначаються як мінімум 6 разів на тиждень або щоденно. Добову дозу піразинаміду, етамбутолу та фторхінолонів призначають на один прийом;
- одноразовий прийом добової дози допустимий для інших препаратів II ряду залежно від їх переносимості пацієнтами;
- дозування препаратів розраховують на масу тіла.
- кожна доза ПТП видається під безпосереднім контролем медичних (соціальних) працівників за його прийомом (ДОТ), з відміткою в формі N081-3/о "Медична карта лікування хворого на туберкульоз ТБ 01-МР ТБ (4 категорія)" кожної отриманої дози;
- важливими факторами для успішного лікування є своєчасне визначення мультирезистентності та своєчасно розпочате лікування;
- безвідкладне та адекватне лікування побічних реакцій.

Формування індивідуалізованого режиму хіміотерапії за даними тесту медикаментозної чутливості

Варіант медикаментозної резистентності МБТ	Режим, що рекомендується (щоденно)	Коментарі
HR HRS	EZ + ін'єкційний препарат + фторхінолон + 1 препарат з групи 4: 8E + Z + Km (Am) + Lfx (OfI) + Pt (або Et, Cs, Tz, PAS) + 12 E + Z + Lfx (OfI) + Pt (або Et, Cs, PAS)	Вибір препарату з 4 групи здійснюється з огляду на індивідуальну переносимість, наявність, досвід застосування та інше
HRS Z	EZ + ін'єкційний препарат + фторхінолон + 1-2 препарати з групи 4: 8E+ Z + Km (Am) + Lfx (OfI) + Pt (або Et) + Cs (або Trz, PAS) + 12 E+ Lfx (OfI)+ Pt (або Et)+ Cs (Trz, PAS)	Z застосовують лише в ІФ при визначенні до нього резистентності на рідке середовище.
HRSE HRSEZ	Z + ін'єкційний препарат + фторхінолон + 2-3 препарати з групи 4: 8Z + Km (Am) + Lfx (OfI) + Pt (або Et) + Cs (Trz) +PAS + 12 Lfx (OfI) + Pt (або Et) + Cs (Trz) + PAS або Z (у разі чутливості до Z).	Z застосовують лише в ІФ при визначенні до нього резистентності на рідкому середовищі.
HRSEKm HRSEZKm	Z + ін'єкційний препарат + фторхінолон + 2-3 препарати з групи 4: 8Z + Cm + Lfx (OfI) + Et (Pt) + Cs (Trz) +PAS + 12 Lfx (OfI) + Et (Pt) + Cs (Trz) + PAS або Z (у разі чутливості до Z).	Z застосовують лише в ІФ при визначенні до нього резистентності на рідкому середовищі.
HRSEKmOfI HRSEZKmOfI	Z + ін'єкційний препарат + фторхінолон + 2-3 препарати з групи 4 + бажано препарат з групи 5: 8Z + Cm + Mfx + Et (Pt) + Cs (Trz) + PAS + бажано Cfz (Lzd) + 12 Mfx + Et (Pt) + Cs (Trz) + PAS + бажано Cfz	Z застосовують лише в ІФ при визначенні до нього резистентності на рідкому середовищі.

Загальні принципи формування режимів хіміотерапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз

Принцип	Коментарі
1. Застосовувати в ІФ не менше 4 ПТП II ряду, включаючи ін'єкційні, які з найвищою вірогідністю можуть бути ефективними	Ефективність лікарських засобів підтверджується декількома факторами: а) результати ТМЧ показують чутливість; б) немає інформації невдалого лікування із залученням даного препарату при відсутності ТМЧ; в) не підтверджено близького контакту з хворим з резистентністю до цього препарату при відсутності ТМЧ.
2. Режими ХТ для лікування хворих з новими випадками МР ТБ повинні включати як мінімум піразинамід, фторхінолон, препарат з групи ін'єкційних, етіонамід/протіонамід, циклосерин або ПАСК	У хворих, які раніше лікувалися з приводу МР ТБ, використовують препарати, до яких з найбільшою вірогідністю збережена чутливість.
3. Етамбутол та препарати 5 групи не слід застосовувати в стандартних режимах ХТ 4 категорії	Етамбутол застосовують лише у разі визначення чутливості до нього.
4. У режим ХТ включати препарати груп 1 - 5 залежно від їх порядку щодо активності у відношенні МБТ і ефективності	а) використовувати препарати групи 1, якщо є вірогідність їх ефективності; б) застосовувати аміноглікозиди для ін'єкцій (група 2); в) застосовувати фторхінолони (група 3); г) застосовувати необхідну кількість препаратів групи 4, так щоб у режимі ХТ було не менше 4 ефективних ПТП; е) застосовувати препарати групи 5 для хворих з РРТБ, так щоб у режимі ХТ було не менше 4 - 5 препаратів, до яких збережена чутливість МБТ.
5. В режимах ХТ при лікуванні хворих на МР ТБ слід надавати перевагу фторхінолонам пізнього покоління (левофлоксацин 750 - 1000 мг/добу, моксифлоксацин, гатифлоксацин)	До фторхінолонів пізнього покоління відносять: левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин. Офлоксацин застосовують у хворих з новими випадками МР ТБ без анамнезу попереднього лікування фторхінолонами.
6. В режимах ХТ у всіх хворих з новими випадками МР ТБ слід застосовувати протіонамід/етіонамід	Етіонамід/протіонамід виключають із режиму ХТ тільки у разі його тривалого неефективного застосування в анамнезі.
7. Піразинамід може бути використаний протягом усього курсу ХТ, але завжди в ІФ (незалежно від результатів ТМЧ до нього)	При визначенні резистентності до піразинаміду на рідкому поживному середовищі останній включають додатково до 4-х ефективних препаратів.

8. Не використовувати ПТП, до яких є перехресна резистентність	<p>а) усі рифампіцини (рифампіцин, рифабутин, рифапентин, рифалазил) мають перехресну медикаментозну резистентність МБТ;</p> <p>б) перехресна резистентність між фторхінолонами коливається: фторхінолони більш високого покоління зазвичай чутливі, до фторхінолонів нижчого покоління визначають резистентність МБТ;</p> <p>в) не усі аміноглікозиди та поліпептиди мають перехресну резистентність: тільки амікацин та канаміцин мають повну перехресну резистентність МБТ.</p>
9. Вилучати з режиму ХТ препарат, який викликає побічні реакції	<p>а) тяжка алергія або інші побічні реакції, які не усуваються;</p> <p>б) високий ризик тяжких побічних реакцій, включаючи недостатність нирок, гепатит, глухоту, депресію/психоз.</p>
10. Попереджати виникнення побічних реакцій. Проводити їх моніторинг для кожного препарату окремо	<p>а) мати доступ до клінічних, біохімічних, серологічних лабораторних досліджень та аудіометрії;</p> <p>б) визначати вихідний рівень клінічних та лабораторних показників на початку лікування;</p> <p>в) препарати, що погано переносяться, призначати поступово, поділяти добову дозу на 2 прийоми для етіонаміду/протіонаміду, циклосерину, PAS;</p> <p>г) мати доступ до препаратів для усунення побічних ефектів;</p> <p>д) забезпечити ДОТ.</p>

Лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих

ВІЛ-інфікованих, які хворі на МР ТБ, лікують за тими ж принципами, що і ВІЛ-негативних осіб, за виключенням суворого протипоказання до застосування тіоацетазону. У разі отримання хворим на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ АРВ-препаратів 2-ї лінії (інгібітори протеаз) замість Рифампіцину призначається Рифабутин.

Лікування супроводжується більш високою частотою побічних ефектів від ПТП, ніж у ВІЛ-негативних осіб.

АРТ призначається всім ВІЛ-інфікованим, які хворі на МР ТБ і які потребують ПТП II ряду, незалежно від кількості CD4, причому розпочинати її треба якомога раніше (в перші 8 тижнів) після початку протитуберкульозного лікування.

Ведення хворих, які перервали лікування

Тривалість лікування	Тривалість перерви	Брати мазок	Результат аналізу	Зареєструвати знову як	Лікування
Менше 1 місяця	Менше 2 тижнів	Ні	-	-	Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився а
	2 - 8 тижнів	Ні	-	-	Почати знову лікування за категорією, в якій хворий знаходився б
	Більше 8 тижнів	Так	Позит.	випадок, відповідно до попередньої реєстрації	Почати знову лікування за категорією, в якій хворий знаходився
			Негат.	випадок, відповідно до попередньої реєстрації	Почати знову лікування за категорією, в якій хворий знаходився
1 - 2 місяці	Менше 2 тижнів	Ні	-	-	Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився
	2 - 8 тижнів	Так	Позит.	-	1 додатк. місяць ІФ за категорією, в якій хворий знаходився
			Негат.	-	Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився
	Більше 8 тижнів	Так	Позит.	ЛПП	Почати лікування за 2 кат. для хворих 1 і 3 кат. Хворих 2 кат. переглянути та зробити ТМЧ
Негат.			Рішення приймає лікар ^Г	Клінічне рішення на індивідуальній основі ^В	
Більше 2-х місяців	Менш 2 тижнів	Ні	-	-	Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився

	2 - 8 тижнів	Так	Позит.	-	Почати знову лікування за категорією, в якій хворий знаходився
			Негат.	-	Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився
	Більше 8 тижнів	Так	Позит.	ЛПП	Почати лікування за 2 кат. для хворих 1 і 3 кат. Хворих 2 кат. переглянути та обстежити у ТМЧ
			Негат.	Рішення прий-має лікар ^Г	Клінічне рішення на індивідуальній основі ^В

^а Хворий повинен отримати всі 60 доз ПТП в ІФ лікування. Наприклад, хворий повинен продовжити курс лікування, протягом якого до перерви він приймав ліки 1 місяць (30 доз). Значить, після поновлення лікування він повинен прийняти ще 30 доз протягом 1 місяця ІФ, а потім перейти до ПФ лікування.

^б Хворий, який повинен «почати знову» лікування, поновлює курс лікування з самого початку.

^в Клінічне рішення на індивідуальній основі – перереєстрація, продовження лікування або відмова від подальшого лікування

^Г Перереєстрація залежить від вибраної лікувальної тактики.

Рекомендовані режими хіміотерапії при моно- та полірезистентності (при надійних лабораторних результатах)

Варіант резистентності	Запропонований режим	Мінімальна тривалість лікування (місяці)	Пояснення
H (+ S)	R, Z та E	6–9	У хворих, що продовжують виділяти МБТ через 90 доз до вказаного режиму приєднують фторхінолони.
H та E	R, Z та фторхінолони	9–12	У хворих, що продовжують виділяти МБТ через 90 доз такої схеми, до вказаного режиму приєднують 1 препарат із 4-ї групи. В цих випадках застосовують більш тривале лікування (12 міс).
H та Z	R, E та фторхінолони	9–12	У хворих, що продовжують виділяти МБТ через 90 доз такої схеми, до вказаного режиму приєднують 1 препарат із 4-ї групи. В цих випадках застосовують більш тривале лікування (12 міс).
R (\pm S)	H, E та фторхінолони, плюс 2 місяці Z	12–18	У хворих, що продовжують виділяти МБТ через 90 доз такої схеми до вказаного режиму приєднують ін'єкційний препарат із групи

			аміноглікозидів. В цих випадках застосовують більш тривале лікування (18 міс).
R та E (\pm S)	H, Z, фторхінолони, плюс ін'єкційний препарат в перші 2–3 місяці	18	Більш тривале лікування (6 місяців) ін'єкційним препаратом може підсилити режим терапії у пацієнтів з поширеним туберкульозним процесом
R та Z (\pm S)	H, E, фторхінолони, плюс ін'єкційний препарат в перші 2–3 місяці	18	Більш тривале лікування (6 місяців) ін'єкційним препаратом може підсилити режим терапії у пацієнтів з поширеним туберкульозним процесом
H, E, Z (\pm S)	R, фторхінолони, плюс 1 препарат II ряду для перорального прийому, плюс ін'єкційний препарат в перші 2–3 місяці	18	Більш тривале лікування (6 місяців) ін'єкційним препаратом може підсилити режим терапії у пацієнтів з поширеним туберкульозним процесом

В таблиці наведені переважно 4-компонентні режими ХТ. При тяжкому поширеному ТБ та торпідною динамікою процесу доцільно застосовувати 5- компонентні режими (за рахунок приєднання одного /ще одного/ препарату II ряду із 4-ї групи.

Лікування пацієнтів з позалегеновими формами туберкульозу

Практично до всіх ПЗТБ можуть бути застосовані такі самі режими лікування, як і до ТБЛ, крім наступних форм:

Туберкульозний менінгіт

Режим лікування, який спочатку триває 12 місяців і складається у перші 2 місяці з ізоніазиду, піразинаміду, рифампіцину та четвертого препарату (наприклад, етамбутолу або стрептоміцину), після чого на решту періоду лікування залишаються ізоніазид та рифампіцин. ПТП призначають щоденно. Корекція режиму лікування проводиться залежно від результатів лікування та даних ТМЧ.

Для дітей з туберкульозним менінгітом рекомендований термін лікування – 12 місяців (2HRZE + 10HR).

Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів

Стандартний рекомендований режим у щоденному дозуванні

Пацієнтів з активним ТБ периферичних лімфовузлів, у яких уражена залоза була видалена хірургічним шляхом, усе одне слід лікувати за стандартним рекомендованим режимом

Туберкульоз кісток і суглобів: медикаментозне лікування

Стандартний рекомендований режим в щоденному режимі дозування.

Рекомендовано для хворих на ТБ кісток та суглобів 9-місячний ОКХТ (ІФ – 150 доз).

КТ або МРТ слід проводити пацієнтам з активним ТБ хребта, в яких є неврологічні ознаки чи симптоми. Якщо має місце безпосереднє залучення спинного мозку (наприклад, туберкульома спинного мозку), то ведення слід здійснювати так, як для туберкульозного

менінгіту.

Туберкульоз кісток і суглобів: стандартне лікувальне хірургічне втручання

У пацієнтів з ТБ хребта передній спондилодез не слід проводити планово.

У пацієнтів з ТБ хребта проведення переднього спондилодезу слід розглядати, якщо має місце хребтова нестабільність або є докази наявності стиснення спинного мозку.

Для дітей рекомендований термін лікування – 12 місяців (2HRZE + 10HR) (Додаток 9).

Туберкульоз перикарду

Для пацієнтів з активним ТБ перикарду оптимальним варіантом лікування повинен бути:

- стандартний рекомендований режим у щоденному дозуванні;

Дисемінований (у т.ч. міліарний) туберкульоз

Стандартний рекомендований режим у щоденному дозуванні.

Лікування дисемінованого (у т.ч. міліарного) ТБ слід починати, навіть якщо початкові тести функції печінки дають аномальні результати. Якщо у пацієнта функція печінки значно погіршується при медикаментозному лікуванні, то лікування проводити як при медикаментозних гепатитах.

Пацієнтів з дисемінованим (у т.ч. міліарним) ТБ з симптомами ураження ЦНС слід перевіряти на залучення ЦНС за допомогою сканування мозку (КТ або МРТ) та/або люмбальної пункції. Якщо виявлено докази залучення ЦНС, то лікування повинно бути таким самим, що й у випадку туберкульозного менінгіту.

Інші вогнища інфекції

У пацієнтів з:

- активним ТБ сечостатевої системи або активним ТБ будь-якого іншого органу, ніж:
 - система дихання;
 - ЦНС (зазвичай оболонки головного мозку);
 - периферичні лімфатичні вузли;
 - кістки та суглоби;
 - перикард;
- дисеміноване (у т.ч. міліарне) захворювання оптимальним варіантом лікування повинен бути стандартний рекомендований режим у щоденному дозуванні.

Лікування позалегеневих форм туберкульозу за допомогою ад'ювантних стероїдів

Призначення	Специфікації/запропоновані дози преднізолону
Туберкульозний менінгіт	Запаморочення, втрата свідомості, неврологічні ускладнення, порушення нормального обігу церебральної рідини. Дорослі – еквівалент 20-40 мг преднізолону, якщо пацієнт приймає рифампіцин, в іншому разі 10-20 мг; Діти – еквівалент 1-2 мг/кг преднізолону, максимум 40 мг; з поступовою відміною глюкокортикоїду через 2-3 тижні з початку його прийому
Туберкульозний перикардит	Призначити глюкокортикоїд, еквівалентний преднізолону, в дозі 60 мг/день; дітям – глюкокортикоїд, еквівалентний преднізолону, в дозі 1 мг/кг/день (максимум 40 мг/день) з поступовою відміною відповідного глюкокортикоїда через 2-3 тижні з початку лікування
Ексудативний плеврит	При великих розмірах та гострих симптомах Застосовується 40 мг щодня протягом 1–2 тижнів

Гіпоадrenalізм	Замісна доза
Туберкульозний ларингіт	При наявності обструкції дихальних шляхів, що загрожує життю пацієнта
Реакція на ПТП	Серйозні гіперчутливі реакції на препарати проти ТБ
ТБ сечостатевої системи	Для запобігання утворенню рубців сечового міхура
Лімфатичний вузол	Значне збільшення лімфатичних вузлів з ефектом тиску

Дітям призначають глюкокортикоїди в еквіваленті до преднізолону – 1-2 мг/кг маси, максимум 40 мг, з поступовим зменшенням дози через 2-3 тижні з початку його прийому.

Протитуберкульозні препарати для застосування в особливих випадках

Ситуація	Рекомендації по лікуванню
Вагітність, годування грудним молоком	До початку лікування жінкам необхідно задавати питання, чи вони не вагітні. Крім S, ПТП першого ряду (R, H, Z, E) безпечні для вживання. Не застосовують ін'єкційні препарати (аміноглікозиди, капреоміцин) та етіонамід/протіонамід через тератогенні ефекти. Лікування жінок, що хворіють на ТБ та годують немовлят груддю, здійснюється за стандартною схемою. За відсутністю бактеріовиділення такі жінки можуть продовжувати годувати немовлят груддю, мати та дитина можуть знаходитись разом
Прийом пероральних контрацептивів	Рифампіцин взаємодіє з оральними контрацептивами. Жінка може вибирати чи приймати оральні контрацептиви з більш високою дозою естрогену (50 mg) чи застосувати інший метод контрацепції
Ураження печінки	Всі найбільш ефективні препарати першого ряду можуть пошкодити печінку або викликати погіршення стану вже існуючих уражень. Пацієнти з хворобами печінки не повинні приймати піразинамід
Гострий гепатит	У деяких випадках, після оцінки клінічної картини, можна відкласти лікування ТБ поки не будуть усунуті прояви гострого гепатиту. Якщо потрібне лікування ТБ, необхідно застосовувати S+E до 3 місяців, поки не будевилікуваний гострий гепатит. Після цього для продовження лікування застосуйте 6RH
Ниркова недостатність	Найбільш сильні препарати (R, H, Z) виводяться з жовчю або метаболізуються печінкою у нетоксичні компоненти і можуть застосовуватись в звичайних дозах Для пацієнтів з нирковою недостатністю у нормальних дозах S та E не призначаються. Рекомендована доза S (за умови показань до його призначення) – 15 мг/кг 2-3 рази на тиждень під контролем медикаментозного навантаження. Необхідно зниження дози відповідно до ступеня тяжкості ХНН. Найкращий режим для пацієнтів з нирковою недостатністю: 6HRE3Z3
Цукровий діабет	Рифампіцин може взаємодіяти з оральними цукрознижуючими препаратами. З цієї причини необхідно збільшити дозу цукрознижуючих препаратів та контролювати рівень глюкози у крові

ВІЛ інфекція	<p>Рекомендовано проводити обстеження на ВІЛ усіх хворих з підтвердженим діагнозом ТБ або підозрою на ТБ незалежно від епідеміологічної ситуації щодо ВІЛ у країні</p> <p>Лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів проводиться за тими ж схемами, що і у ВІЛ-негативних пацієнтів. Смертність серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів у процесі лікування спостерігається частіше як від ТБ, так і від інших ВІЛ-асоційованих хвороб.</p> <p>Лікування ко-тримоксазолом запобігає смерті від інших інфекцій у ко-інфікованих пацієнтів. АРТ зменшує летальність хворих на ВІЛ-асоційований ТБ.</p> <p>Інгібітори протеаз та NNRTIs взаємодіють з рифампіцином. Це може привести до неефективності антиретровірусних препаратів та неефективного лікування ТБ, а також збільшує ризик токсичності препаратів. У таких випадках замість Рифампіцину використовують Рифабутин. У пацієнтів з ВІЛ та ТБ пріоритетом є лікування ТБ, особливо у разі ТБ легенів з бактеріовиділенням. Відповідно до рекомендацій ВООЗ (2009), АРТ слід розпочинати також в усіх пацієнтів з активним ТБ, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів, після досягнення задовільної переносимості ефективної протитуберкульозної терапії (Наказ МОЗ України від 12.07.2011 № 551 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків»)</p>
--------------	---

Ведення випадків туберкульозу при виникненні побічних реакцій

Побічні реакції від протитуберкульозних препаратів I ряду

Пре- па- рати	Побічні реакції		Методи реєстрації побічних ефектів	Методи корекції
	Часті	Рідкі		
Н		Запаморочення, 90 головний біль, ейфорія,	Огляд і опитування	Призначення дезінтоксикаційної
		порушення сну, парестезії, периферичні неврити, психози, серцебиття, порушення функції печінки, гепатит, алергічні реакції (еозинофілія, дерматит)	хворого, біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові, огляд невропатолога	терапії, вітаміну В6, гепатопротекторів у разі підвищення рівня АЛТ, перехід на інтермітуючий прийом. При вираженій реакції відміна препарату.

R		Диспепсичні явища (біль в животі, нудота, блювота, втрата апетиту), гепатотоксичні реакції (у тому числі медикаментозна лихоманка), гостра ниркова недостатність, міалгії, артралгії, гематологічні порушення, анафілактичні реакції	Огляд і опитування хворого, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові	Гепатотропна терапія при гепатотоксичних реакціях, гепатиті. Антигістамінна терапія при алергічних реакціях. Тимчасово припинити прийом при гепатиті, гематологічних реакціях. Припинити прийом у разі анафілактичного шоку, гострої ниркової недостатності.
Z	Диспепсичні явища (нудота, анорексія, блювота), почервоніння шкіри	Гепатит, артралгія, алергічні реакції (дерматит, еозинофілія)	Огляд і опитування хворого, біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові	Призначення дезінтоксикаційної терапії, антигістамінних препаратів, гепатопротекторів. Зменшення дози піразинаміду, інтермітуючий прийом. При вираженій реакції відміна препарату.
E		Ретробульбарний неврит, погіршення гостроти зору, крововилив у сітківку, запаморочення, головний біль, парестезії, диспепсичні явища, утруднення виділення мокротиння, підвищення його в'язкості	Огляд і опитування хворого. Огляд окуліста, невропатолога	Застосовувати інтермітуюче, призначити вітаміни групи В, відхаркуючі засоби, протеолітичні ферменти. При вираженій реакції відміна препарату.
S	Шум та дзвін у вухах, погіршення слуху	Нефротоксичність, хитка хода, запаморочення, ністагм, нестійкість у позі Ромберга, підвищення артеріального тиску	Огляд і опитування хворого, аудіометричний контроль та контроль функції вестибулярного апарату, аналіз сечі	Інтермітуючий прийом. Призначення антигістамінних препаратів, вітамінотерапії (віт. В 1 та В 6), пантотенату кальцію, АТФ. При вираженій реакції відміна препарату

Побічні реакції від протитуберкульозних препаратів II ряду

Побічна реакція	Препарат	оновані принципи лікування	Коментарі
Судоми	Cs H, Q	<ol style="list-style-type: none"> 1. Припинить прийом препарату, що викликає судоми. 2. Призначити протисудомні препарати (карбамазепін, вальпроєва кислота). 3. Збільшити дозу піридоксину до максимальної добової (200 мг на добу). 4. Можна відновити прийом препарат, але в меншій дозі, якщо він необхідний в режимі. 5. Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Протисудомну терапію проводять до завершення лікування або відмінюють препарат, який може викликати судоми. 2. Епілептичні напади в минулому не є протипоказанням для призначення препаратів, які можуть викликати судоми, якщо судоми в пацієнта добре контрольовані і/або пацієнт отримує протисудомну терапію. 3. Пацієнти, в яких в анамнезі були напади судом, являються групою ризику по виникненню судом протягом лікування МР ТБ
Периферична нейропатія	Cs, H, Et/Pt S, Km, Am, Cm, Q	<ol style="list-style-type: none"> 1. Збільшити дозу піридоксину до максимальної добової (200 мг на добу). 2. Замінити ін'єкційний аміноглікозид на капреоміцин, якщо до нього підтверджена чутливість МБТ. 3. Призначити трициклічні антидепресанти, наприклад амітриптилін. Нестероїдні протизапальні препарати, типу диклофенаку, можуть полегшити прояви. 4. Знизити дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ. 5. Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пацієнти з супутніми хворобами (такими як цукровий діабет, ВІЛ- інфекція, алкогольна залежність) можуть мати багато проявів периферичної нейропатії, але це не є протипоказанням для призначення їм цих препаратів. 2. Нейропатія може бути незворотною; але в деяких хворих стан може покращитись, якщо відмінити препарати, які можуть викликати нейропатію
Зниження /втрата слуху	S, Km, Am, Cm, Clr	<ol style="list-style-type: none"> 1. Аудиометрія та порівняння її показників з аудіометрією при поступленні (якщо ці дані є). 2. Змінити ін'єкційний препарат на капреоміцин, якщо у хворого МБТ чутливі до капероміцину. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пацієнти, які раніше отримували аміноглікозиди можуть мати зниження слуху при поступленні. Таким хворим корисно робити аудіометрію на початку

		<p>3. Зменшити дозу або кратність прийому, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ (три рази на тиждень).</p> <p>4. Відмінити препарат, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ</p>	<p>лікування.</p> <p>2. Як правило, зниження слуху незворотне.</p> <p>3. Зважити можливий ризик втрати слуху з ризиками відміни ін'єкційного препарату в режимі ХТ</p>
Психічні порушення	Cs, H, фторхінололи, Et/Pt	<p>1. Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію на деякий час (1-4 тижні), поки психічні порушення будуть узяті під контроль.</p> <p>2. Призначити антипсихотичні препарати із піридоксином у дозі 100-200 мг на добу.</p> <p>3. Знизити дозу препарату, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ.</p> <p>4. Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ</p>	<p>1. Деякі хворі повинні продовжувати антипсихотичну терапію протягом усього курсу лікування.</p> <p>2. Психічні захворювання в анамнезі не є протипоказанням для призначення цих препаратів, проте, збільшується ризик розвитку психічних розладів.</p> <p>3. Психічні розлади, як правило, зворотні після завершення ОКХТ або при відміні препарату, який їх викликав</p>
Депресія	Cs, Q, H, Et/Pt	<p>1. Проводити групові/індивідуальні консультації.</p> <p>2. Розпочати терапію антидепресантами і піридоксином у дозі 100-200 мг на добу.</p> <p>3. Знизити дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ.</p> <p>4. Відмінити препарат якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ</p>	<p>1. Не слід недооцінювати соціально-економічні фактори та тривалий перебіг хвороби.</p> <p>2. Вираженість симптомів депресії може коливатись протягом терапії відбуватися покращення у разі ефективної ХТ.</p> <p>3. Депресія в анамнезі не є протипоказанням для призначення цих препаратів, але це може збільшити ризик розвитку депресії</p>
Гіпотіроїдизм	PAS, Et/Pt	Розпочати терапію тироксином.	Симптоми гіпотіроїдизму повністю зникають після відміни ПАСКу або Et/Pt. Комбінація Et/Pt з ПАСКом частіше викликає гіпотіроїдизм ніж їх роздільний прийом
Нудота, блювота	Et/Pt, PAS, H, E, Z	<p>1. Розпочати дегідратаційну терапію при показаннях.</p> <p>2. Призначити терапію для лікування нудоти.</p> <p>3. Знизити дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ.</p> <p>4. Відмінити препарат, який</p>	<p>1. Нудота і блювота виникають в перші тижні терапії і, як правило, зменшуються з часом та під впливом ад'ювантної терапії.</p> <p>2. Необхідно проводити моніторинг електролітів крові, у разі блювоти, що повторюється.</p>

		викликав цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ (рідко потрібно)	3. Симптоми зникають при відміні препарату, який викликав цю побічну реакцію. 4. Сильні болі в животі та гострий живіт можуть бути у пацієнтів, які приймають клофазимін. 5. Цей побічний ефект рідко виникає, при його виникненні необхідна відміна клофазиміну
Електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіпомagneмія)	Сm, Кm, Am, S	1. Визначити рівень калію. 2. Якщо рівень калію низький, визначити рівень магнію (та кальцію, якщо підозрюють гіпокальціємію). 3. При необхідності відновити рівень електролітів	1. У випадку важкої гіпокаліємії показана госпіталізація. 2. Спіронолактон 25 мг 2 рази на день може знизити рівень натрію і підвищити рівень магнію
Ретробульбарний неврит	Е	1. Відмінити етамбутол. 2. Направити пацієнта до офтальмолога	1. Як правило, симптоми зворотні при відміні етамбутолу. 2. В рідких випадках при ретробульбарний неврит може викликатись стрептоміцином.
Артралгії	Z, фторхінолони	1. Розпочати терапію нестероїдними протизапальними препаратами. 2. Знизити дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ. 3. Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ	1. Симптоми артралгії, як правило, зменшуються з часом без додаткових втручань. 2. Рівень сечової кислоти може підвищуватися у пацієнтів, які приймають піразинамід. В таких випадках алопуринол не призводить до нормалізації рівня сечової кислоти

Показання для припинення лікування

Ознаки, які вказують на невдачу лікування:

– постійне бактеріовиділення, яке визначають шляхом мікроскопії мазка мокротиння або культурального дослідження після 8–10 (максимум) місяців лікування;

– ознаки прогресування ТБ або двобічний деструктивний процес, при якому унеможлиблюється виконання хірургічних втручань;

– поширена резистентність, при якій відсутня можливість додати до режиму ХТ 2 ефективних препаратів;

– кахексія, дихальна недостатність;

– серйозні (некурабельні) побічні реакції на ПТП;

– тяжка супутня патологія, яка не дозволяє хворому отримувати повноцінну схему лікування;

– доведена неприхильність хворого до лікування (з огляду на можливість розширення резистентності та її епідеміологічної небезпеки).

Для того, щоб встановити невдачу лікування необов'язково визначати у пацієнта усі перераховані вище ознаки. Виліковування маловірогідне, коли присутня хоча б одна з цих ознак.

Епідеміологічне визначення невдачі лікування часто відрізняється від того, яке існує під час відміни терапії. Епідеміологічне визначення є результатом лікування для когортного аналізу, тоді як клінічне рішення відмінити ХТ роблять після клінічного спостереження, коли вичерпані усі можливості лікування.

Для прийняття відповідального остаточного рішення щодо констатації невдачі лікування у хворих з МРТБ/РРТБ (яке тягне за собою припинення лікування) пропонується використовувати наступні алгоритми дій:

1) у разі наявності протягом останніх 12 міс лікування 2-х позитивних аналізів мокротиння методом засіву: а) встановлюється результат «невдача лікування»; б) випадок розглядається на засіданні ЦЛКК-ХРТБ, де обов'язково враховуються 2 фактори: прихильність хворого до лікування та позитивність прогнозу щодо вилікування (об'єм ураження легеневої тканини, можливість проведення оперативного лікування); в) за результатами розгляду приймається рішення (перевід на паліативне лікування або /в індивідуальних випадках з необхідним обґрунтуванням/ - проведення повного повторного курсу лікування за 4 кат. (МРТБ/РРТБ) з відповідною перереєстрацією випадку та заведенням нової ф. ТБ-01;

2.) У разі збереження бактеріовиділення протягом 8-10 міс від початку лікування: а) комісійно на засіданні ЦЛКК-ХР ТБ оцінюється реальний прогноз щодо можливості вилікування хворого та чи зможе він витримати подальше лікування без шкоди загальному стану здоров'я; б) за результатами проведеної оцінки приймається рішення щодо встановлення невдачі лікування та переведу хворого на паліативне лікування, або (у виключних індивідуальних випадках) – щодо продовження ІФХТ до припинення бактеріовиділення (але на нетривалий час та із застосуванням хірургічних методів лікування), або (лише у разі позитивного прогнозу щодо вилікування) – встановлення «невдачі» лікування та призначення повного повторного курсу лікування за 4(МРТБ/РРТБ)кат. з відповідною перереєстрацією випадку та заведенням нової ф. ТБ-01;

Відміна хіміотерапії

Якщо прийнято рішення щодо невдачі лікування, тоді рекомендується відмінити ХТ, за умови якщо медичний персонал, який має тісний зв'язок з хворим, впевнений, що усі можливі заходи з корекції лікування або досягнення прихильності хворого були застосовані та не існує інших додаткових ресурсів (у т.ч. хірургічного втручання) для вилікування хворого.

Існує два важливих аргументи для відміни ХТ та переходу на паліативне лікування. Перший аргумент стосується якості життя хворого: всі препарати, які застосовують у режимі ХТ мають значні побічні реакції і продовження ХТ, яка не призводить до ефекту, викликає додаткові страждання. Другий аргумент стосується здоров'я суспільства: подовження режиму ХТ, який не призводить до позитивного ефекту, супроводжується поширенням медикаментозної резистентності штамму МБТ, який виділяє хворий, з

формуванням суперрезистентного штаму та передачею його іншим.

Прийняття рішення про відміну хіміотерапії

Прийняття рішення про відміну ХТ здійснюється за рішенням ЦЛКК ХРТБ.

Якщо таке рішення прийняте, складається план, який має бути наданий пацієнту та членам його родини. Цей план включає кількість візитів на декілька місяців.

Паліативне лікування пацієнтів з невдачею лікування у випадку мультирезистентного туберкульозу

Паліативне лікування складається з таких заходів:

– знеболювання та зменшення симптомів захворювання. Парацетамол або кодеїн з парацетамолом полегшує помірну біль, зменшує кашель;

– можливе застосування ізоніазиду, незважаючи на наявність резистентності.

– лікування дихальної недостатності: оксигенотерапія;

– харчування: дробне, маленькими порціями;

– симптоматичне лікування нудоти;

– регулярні медичні візити;

– продовження прийому патогенетичних препаратів. У хворих з депресією застосовують відповідні ліки;

– госпіталізація, догляд в умовах хоспісу або вдома при належній організації ІК. Перебування пацієнтів в умовах хоспісу або стаціонару має переваги над домашнім доглядом через більш доступну медичну допомогу та кращий інфекційний контроль;

– догляд, профілактика пролежнів, м'язових контрактур, санітарно-гігієнічні заходи;

– інфекційний контроль. Пацієнти лишаються контагіозними протягом всього життя. Заходи інфекційного контролю мають суворо дотримуватись.

Хірургічне лікування

Існують докази, що хірургічне лікування поліпшує результати лікування хворих на МР ТБ.

- Хірургічне лікування є одним з етапів ОКХТ хворих на МР ТБ. Застосовують відповідно до показань/протипоказань як мінімум через 4-6 місяців проведення ІФ. Після хірургічного лікування основний курс продовжується відповідно до стандартної тривалості для 4 кат.;

- Хворим з новими або повторними випадками ТБ хірургічні втручання проводять лише за життєвими та абсолютними показаннями не змінюючи стандартну тривалість ОКХТ для визначеної категорії;

- В окремих випадках хірургічні втручання проводять за прямими показаннями та з діагностичною метою;

- Якщо хірургічне лікування виконано після завершення ОКХТ, призначають протитуберкульозне лікування до 2-х місяців відповідно до схеми попереднього лікування. Після отримання результату посіву матеріалу приймають рішення про завершення або

продовження лікування. При необхідності продовження лікування хворого реєструють та лікують в рамках 2 кат. (інші) або відповідно до результатів ТМЧ.

Існують докази, що безперервне лікування хворих на ТБ попереджує виникнення рецидивів захворювання та зменшує ризик виникнення хіміорезистентних форм ТБ.

- Завідувач або лікуючий лікар стаціонарного відділення інформує районного фтизіатра про виписку пацієнта. «Виписка з історії хвороби або амбулаторної картки (ТБ 09)» є доповненням до «Медичної картки лікування хворого на ТБ (ТБ 01)» і містить в собі необхідну інформацію про пацієнта, відсутню у картці. На кожного хворого, що знаходився на лікуванні у стаціонарі чи амбулаторно, потрібно заповнити «Виписки з історії хвороби або амбулаторної картки (ТБ 09)». Копії повинні бути: у хворого, що вибуває зі стаціонару чи амбулаторного лікування; у медичній установі, яка виписала хворого; у медичній установі, в яку хворий переходить для подальшого лікування;

- Пацієнтам слід указувати на необхідність контролю симптомів рецидиву ТБ та інформувати їх, що вони повинні, як можна швидше, зв'язатися з туберкульозною службою через заклад ПМД або районного фтизіатра. Куратори повинні забезпечити, щоб пацієнти з підвищеним ризиком рецидиву були особливо добре обізнані щодо симптомів;

- Пацієнти, в яких був хіміорезистентний ТБ, мають розглядатися на предмет подальшого спостереження в 5.1 кат. протягом 12 місяців після завершення лікування;

- Перш ніж приймати рішення щодо виписки пацієнта з підозрою на МР ТБ або відомим МР ТБ із лікарні, слід узгодити з пацієнтом і особою, що за ним доглядає, процедури контролю та проведення всієї протитуберкульозної терапії;

- Рішення щодо виписки пацієнта з підозрою на МР ТБ або відомим МР ТБ із лікарні слід обговорити з районним епідеміологом, місцевою протитуберкульозною службою.

Тестові завдання

1. Скільки існує категорій хворих на туберкульоз?

- A. 1.
- B. 2.
- C. 3.
- D. 4.
- E. 5.

2. Які з перелічених антимікобактеріальних препаратів є найефективнішими?

- A. Стептоміцин і піразинамід.
- B. Ізоніазід і рифампіцин.
- C. Етамбутол і канаміцин.
- D. Етіонамід.
- E. Тіоацетазон і ПАСК.

3. Яка тривалість курсу антимікобактеріальної терапії хворого на ВДТБ (13.08.2013) верхньої частки лівої легені (вогнищевий, фаза інфільтрації), Дестр+, МБТ-М-К-, резист – , ГІСТ0, Кат1, Ког3 (2013)?

- A. 2 місяці.
- B. 4 місяці.
- C. 6 місяців.
- D. 8 місяців.
- E. 10 місяців.

4. Якою буде тривалість курсу антимікобактеріальної терапії у хворого на міліарний туберкульоз легень, МБТ (+)?

- A. 3 місяці.

- B. 5 місяців.**
C. 6 місяців.
D. 12 місяців.
E. Понад 1,5 року.
5. Яка оптимальна схема антимікобактеріальної терапії в початковій фазі у хворого з ВДТБ (05.09.2004) верхньої частки правої легені (туберкульома), Дестр-, МБТ-М-К-, ГІСТО?
- A. Ізоніазид+рифампіцин+стрептоміцин.**
B. Ізоніазид+рифампіцин+піразинамід+етамбутол.
C. Ізоніазид+стрептоміцин+піразинамід.
D. Рифампіцин+стрептоміцин+етамбутол.
E. Піразинамід+канаміцин+етамбутол.
6. Для якого з антимікобактеріальних препаратів властива ототоксична дія, через що його не можна призначати вагітним жінкам?
- A. Етамбутол.**
B. Рифампіцин.
C. Стрептоміцин.
D. Піразинамід.
E. Ізоніазид.
7. Яка з перелічених комбінацій антимікобактеріальних препаратів є раціональною?
- A. Стрептоміцин+канаміцин+віоміцин.**
B. Канаміцин+віоміцин+ізоніазид.
C. Рифампіцин+піразинамід+ізоніазид+етамбутол.
D. Ізоніазид+фтивазид+ПАСК.
E. Етамбутол+ПАСК+тіоацетазон.
8. Який препарат призначають з метою попередження нейротоксичної дії ізоніазиду?
- A. Вітамін С.**
B. Вітамін А.
C. Вітамін В6.
D. Вітамін В12.
E. Діазолін.
9. При якій формі та ускладненні туберкульозу легень найдоцільніше призначити преднізолон?
- A. Інфільтративний туберкульоз легень, ускладнений ексудативним плевритом.**
B. Хронічний дисемінований туберкульоз легень, хронічне легеневе серце.
C. Фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, амілоїдоз внутрішніх органів.
D. Туберкульома верхньої частки правої легені, специфічний коліт.
E. Циротичний туберкульоз легень, аспергільома легені.
10. Який з препаратів викликає зниження гостроти зору і сприйняття кольорів?
- A. Офлоксацин.**
B. Піразинамід.
C. Етамбутол.
D. Рифампіцин.
E. Ізоніазид.

Еталони відповідей: 1. D. 2.B. 3.C. 4.C. 5. B. 6.C. 7. C. 8.C. 9.A. 10. C.

Література

Основна:

1. Фтизіатрія. Підручник / За ред. акад. А.Я. Циганенка, проф. С.І. Зайцевої. - Х.: Факт, 2004.- 390с.
2. Фтизіатрія: Учебник / В.И. Петренко.- К.: Медицина, 2008. – 488 с.
3. Фтизіатрія. Підручник / За ред. проф. В.І. Петренка.- Вінниця: “Нова книга”, 2006. - 503с.
4. Наказ МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р. / «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на туберкульоз».

Додаткова література:

1. Фтизіатрія: навчально-методичний посібник. Збірник завдань для тестового контролю знань / За ред. В.Ф. Москаленка, В.І. Петренка. - Вінниця: Нова книга, 2005.- 296с.
2. Сучасні методи діагностики, лікування, і профілактики туберкульозу / Фещенко Ю.І. Мельник В.М. – К.: Здоров'я, 2002. – 904 с.
3. Перельман М.И., Корякин В.А., Богадельникова И.В. – Фтизіатрія: Учебник. - 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО “Издательство “Медицина”, 2004. –520 с.
4. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, WHO, 2012.
5. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders (Annexes for webposting and CD-Rom distribution with the policy guidelines). Geneva, WHO, 2012.
6. WHO. Treatment of Tuberculosis: guidelines for national programmes (Fourth edition). WHO, 2010.
7. WHO Rapid advice: treatment of tuberculosis in children, 2010
8. WHO. Guidance on couples HIV testing and counselling, including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Geneva, WHO, 2012.
9. WHO, UNAIDS. Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. WHO, 2007
10. UNAIDS/WHO Policy Statement on HIV Testing. 2004.

Методична розробка складена: ас. Бутов Д.О.

Методична розробка переглянута і затверджена на засіданні кафедри: фтизіатрії та пульмонології

За доповненнями (змінами) _____

Завідувач кафедри

проф. Шевченко О.С.