



УДК 616.24-002.5-085:615.015.08

«Журнал НАМН України» | 2019 | Т. 25 | № 3 | С. 278–84

# Алгоритм призначення скорочених 12-місячних режимів лікування на основі лінезоліду для хворих на туберкульоз з пре-розширеною резистентністю МБТ

**Ю. І. Феценко**  
**Н. А. Литвиненко**  
**М. В. Погребна**  
**Ю. О. Сенько**  
**Л. М. Процик**  
**О. П. Чоботар**  
**О. Л. Боророва**  
**Ю. О. Патюк**

ДУ «Національний інститут  
 фтизіатрії і пульмонології  
 ім. Ф. Г. Яновського  
 Національної академії  
 медичних наук України»,  
 Київ 03038, Україна

**Феценко**



Юрій Іванович  
 ORCID: 0000-0002-8650-0289  
 admin@ifp.kiev.ua

**Мета роботи** – сформувати чіткі алгоритми використання скорочених 12-місячних режимів на основі лінезоліду для хворих на туберкульоз з пре-розширеною резистентністю (пре-РРТБ), розробити чіткі критерії включення/виключення та показання до використання їх у хворих на пре-РРТБ на основі вивчення безпосередніх та віддалених результатів лікування.

**Матеріали та методи.** У проспективне обсерваційне дослідження «випадок-контроль» було включено 90 хворих пре-РРТБ. Для лікування хворим основної групи (35 пацієнтів) до отримання ТМЧ МБТ призначали 6 протитуберкульозних препаратів: лінезолід (Lzd), левофлоксацин (Lfx), капреоміцин (Cm), протіонамід (Pt), циклосерин (Cs), піразинамід (Z). У разі отримання резистентності до офлоксацину (Ofx) або Km/Cm заміняли Lfx на моксифлоксацин (Mfx), додавали ізоніазид (H) у високих дозах і продовжували інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії (ІФ АМБТ) тривалістю 6 місяців з переходом на підтримувальну фазу антимікобактеріальної терапії (ПФ АМБТ) тривалістю 6 місяців без Cm. Хворі контрольної групи (55 пацієнтів) отримували індивідуалізовані режими хіміотерапії стандартної тривалості – 8 місяців ІФ АМБТ і 12 місяців ПФ АМБТ без лінезоліду.

**Результати.** У хворих на пре-РРТБ, яким призначали 12-місячні скорочені режими ХТ, встановлено підвищення ефективного лікування на 41,6 % унаслідок зменшення показника «перерване лікування», «невдача лікування» і «помер». Рецидиви виникли тільки у 1,8 % хворих, які лікувалися стандартним режимом без лінезоліду.

**Висновки.** Застосування алгоритмів призначення та вибору 12-місячних скорочених режимів на основі лінезоліду дозволяє покращити показник «ефективне лікування» у хворих на пре-РРТБ на 41,6 % унаслідок зменшення показника «перерване лікування», «невдача лікування» і «помер».

**Ключові слова:** туберкульоз з пре-розширеною резистентністю, скорочений режим хіміотерапії, ефективність лікування.

**Для цитування:** Феценко ЮІ, Литвиненко НА, Погребна МВ, Сенько ЮО, Процик ЛМ, Чоботар ОП, Боророва ОЛ, Патюк ЮО. Алгоритм призначення скорочених 12-місячних режимів лікування на основі лінезоліду для хворих на туберкульоз з пре-розширеною резистентністю МБТ. Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(3):278–84

Стаття надійшла до редакції 25 травня 2019 року | Направлена на рецензування 3 вересня 2019 року | Прийнята до друку 20 вересня 2019 року

## ВСТУП

Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) залишається низькою («успішне лікування» отримано тільки в 53,0 % пацієнтів з групи 2013 року у світі і лише у 46,0 % – в Україні). Ефективність лікування хворих на МРТБ, що отримували стандартний 20-місячний режим, низька, зокрема через те що четверта-п'ята частина з них переривають лікування, і середній

термін перерв серед хворих, у котрих припинилося бактеріовиділення та котрі були потенційно виліковними, становить 12 місяців. Тому необхідність скорочення загальної тривалості лікування назріла дуже гостро, і пошуки оптимальних скорочених режимів для хворих на МРТБ тривають.

З 2016 року в деяких країнах Африки та Азії розпочато програмне застосування 9-місячного режиму на основі клофазиміну, корий зараз називається скорочений режим,

рекомендований ВООЗ [1]. Раніше цей режим називався «Бангладешський», оскільки ще в 2010 році вперше були опубліковані результати його використання: 84,5 % хворих вилікувано, рецидиви відсутні, проте ризик невдачі лікування підвищувала резистентність до фторхінолонів та піразинаміду [2].

Скорочений режим, рекомендований ВООЗ, становить 4 місяці інтенсивної фази (ІФ), що передбачає піразинамід, етамбутол, моксифлоксацин (800 мг), капреоміцин, протіонамід, клофазимін, високі дози ізоніазиду, а також 5 місяців підтримувальної – піразинамід, етамбутол, моксифлоксацин (800 мг), клофазимін відповідно. Одним із ключових препаратів у режимі є клофазимін, який має слабку бактерицидну дію на МБТ і здатний накопичуватися в лімфатичній тканині, створюючи відповідні концентрації препарату в організмі, що є одним із основних факторів попередження рецидиву туберкульозу. Перевагами такого режиму є його низька вартість та добра переносимість (найбільш токсичні препарати призначаються тільки в перші 4 місяці лікування) [1].

Критеріями включення для скороченого режиму, рекомендованого ВООЗ, є нові випадки резистентного до рифампіцину туберкульозу, що діагностовані молекулярно-генетичним методом (бажано – лінійного зонд-аналізу), та котрі не лікувалися раніше щодо туберкульозу (або лікувались менше 1-го міс.) та не мають резистентності (за наявності відповідних мутацій та за фенотиповими даними) до протитуберкульозних препаратів (ПТП), що передбачені таким скороченим режимом [1].

За даними літератури, використання скороченого режиму, рекомендованого ВООЗ, дало високі результати.

За результатами обсерваційного дослідження, що охоплювало 1116 хворих на МРТБ із різним профілем резистентності, «успішне лікування» було отримано в 90,3 % хворих; із резистентністю до піразинаміду та фторхінолонів – у 67,9 %; резистентністю тільки до піразинаміду – у 88,8 %; резистентністю до фторхінолонів – у 80,0 %, чутливістю до піразинаміду та фторхінолонів – у 96,8 % хворих відповідно [3].

За результатами іншого обсерваційного дослідження, проведеного в 9-ти країнах Африки, скорочений режим розпочало 1006 хворих (19,9 % із них – ВІЛ-інфіковані). Серед них вилікування визначено в 72,4 %, лікування завершено в 9,2 %, успішне лікування – у 81,6 %, невдача – у 5,9 %, померло 7,8 %, перервали лікування 4,8 % хворих [4].

Перший результат із значним рівнем доказовості отриманий унаслідок проведення рандомізованого клінічного випробування STREAM (включено 424 хворих на МРТБ). Скорочений режим, рекомендований ВООЗ, проти стандартного 20-місячного режиму, привів до отримання «успішного лікування» в однакової кількості хворих (у 78,1 % та у 80,6 % хворих) відповідно [5].

Але цей високоефективний скорочений режим, рекомендований ВООЗ, має значні обмеження до використання. Критеріями виключення із зазначеного режиму є неможливість за будь-яких умов використовувати його в повному складі (непереносимість або відсутність будь-якого препарату), що є першим суттєвим обмеженням [1]. З приводу критеріїв включення хворих до ско-

роченого режиму також тривають жваві дискусії, що є другим суттєвим обмеженням використання режиму. З одного боку зазначається, що для включення хворих достатньо мати дані щодо резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів і не слід звертати уваги на дані резистентності до етамбутолу, піразинаміду та протіонаміду. Інші експерти все ж таки говорять про те, що бажано враховувати ці резистентності до всіх препаратів. Також є компромісне рішення, у котрому рекомендується враховувати резистентність тільки до піразинаміду, фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів [1]. За результатами дослідження, проведеного в Південно-Східній Азії, резистентність до етамбутолу спостерігалася в 43,4 % випадків, допіразинаміду – 43,6 %, тіоамідів – 28,2 %, канаміцину – 4,1 %, офлоксацину – 13,4 %, одночасно до 6 препаратів (крім ізоніазиду) – 71,2 %, одночасно до 5 препаратів (крім етамбутолу та ізоніазиду) – 53,2 % випадків відповідно [6]. Тобто призначення скороченого режиму можливе лише в 30,0-50,0 % хворих на МРТБ. За даними вітчизняних досліджень, в Україні серед хворих на нові випадки МРТБ резистентність до ізоніазиду та рифампіцину (зі збереженою чутливістю до інших ПТП) виявлена лише в 19,8 % хворих, до етамбутолу, піразинаміду або протіонаміду – 58,9 %, 34,5 % або 24,8 % хворих відповідно. В Україні, яка має тривалий досвід несистематичного використання ПТП в минулому, небезпечно ігнорувати резистентність до піразинаміду, протіонаміду та етамбутолу, тому кількість хворих, котрим можна призначити скорочений режим, рекомендований ВООЗ, становить лише близько 20,0 %. Усі інші хворі повинні застосовувати індивідуалізовані 20-місячні режими лікування.

Зважаючи на суттєві обмеження до використання скороченого режиму, рекомендованого ВООЗ, триває пошук інших режимів. Одним із таких є 12-місячний режим на основі лінезоліду, вивчення якого здійснюється в межах обсерваційного дослідження в Україні на базі ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ». Лінезолід доданий до основних препаратів як засіб із потужною стерилізуювальною та бактерицидною дією на МБТ. Скорочений режим призначається після отримання резистентності до рифампіцину за результатом GeneXpert та до отримання ТМЧ МБТ: піразинамід + капреоміцин + левофлоксацин + лінезолід + протіонамід + циклосерин. Такий режим за 2 міс. застосування, як порівняти із стандартним 20-місячним режимом, привів до значно вищої частоти припинення бактеріовиділення та зникнення клінічних проявів хвороби [1]. Після отримання результатів ТМЧ МБТ лікування із лінезолідом продовжувалося з модифікаціями для хворих на МРТБ та для хворих на туберкульоз із пре-розширеною резистентністю (пре-РРТБ). Для хворих на МРТБ (без резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів) використовували піразинамід + канаміцин + левофлоксацин + лінезолід + протіонамід + циклосерин упродовж 5 місяців (із урахуванням лікування до отримання ТМЧ) ІФ, потім 7 місяців без канаміцину. Результат – «успішне лікування» отримано в 95,4 % хворих на фоні однакової частоти виникнення ПР [7]. Для хворих на пре-РРТБ (резистентність до офлоксацину або аміноглікозидів) використовували пі-

разинамід + капреоміцин + моксифлоксацин + лінезолід + протіонамід + циклосерин + ізоніазид у високих дозах упродовж 6 місяців (із урахуванням лікування до отримання ТМЧ) ІФ, потім 6 місяців без капреоміцину. Результат – «успішне лікування» отримано в 90,2 % хворих на фоні однакової частоти виникнення ПР [7, 8]. При резистентності (непереносимості) протіонаміду та/або циклосерину вони можуть бути замінені на ПАСК та/або етамбутол. Перевагами такого методу є можливість скоротити лікування для всіх хворих на МРТБ та пре-РРТБ та більш гнучкий підхід до складу режиму (можливість заміни протіонаміду та/або циклосерину на інші препарати за необхідності). Водночас у доступній літературі відсутні дослідження щодо вивчення ефективності лікування серед хворих, у котрих резистентність до рифампіцину підтверджена лише молекулярно-генетичним методом (Риф ТБ), коли ріст культури не було отримано (РМРТБ).

**Мета дослідження** – сформувати чіткі алгоритми використання скорочених 12-місячних режимів на основі лінезоліду, із показаннями диференціації залежно від профілю резистентності МБТ (МРТБ, пре-РРТБ або РМРТБ), розробити чіткі критерії включення/виключення та показання до використання їх у хворих на МРТБ та РРТБ на основі вивчення безпосередніх та віддалених результатів лікування.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У проспективне обсерваційне дослідження було включено 90 хворих на пре-РРТБ, що лікувалися в клініці НІФП НАМНУ з 2009 по 2017 роки включно та раніше не використовували препарати 2-го ряду. За методом «випадок-контроль» хворих розподілили на 2 основні групи: 1 основна група, для якої передбачали скорочений 12-місячний режим на основі лінезоліду, обсягом 35 хворих та 2 порівняльна група з 20-місячним режимом (без нових препаратів та лінезоліду) обсягом 55 хворих.

### КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ В ДОСЛІДЖЕННЯ:

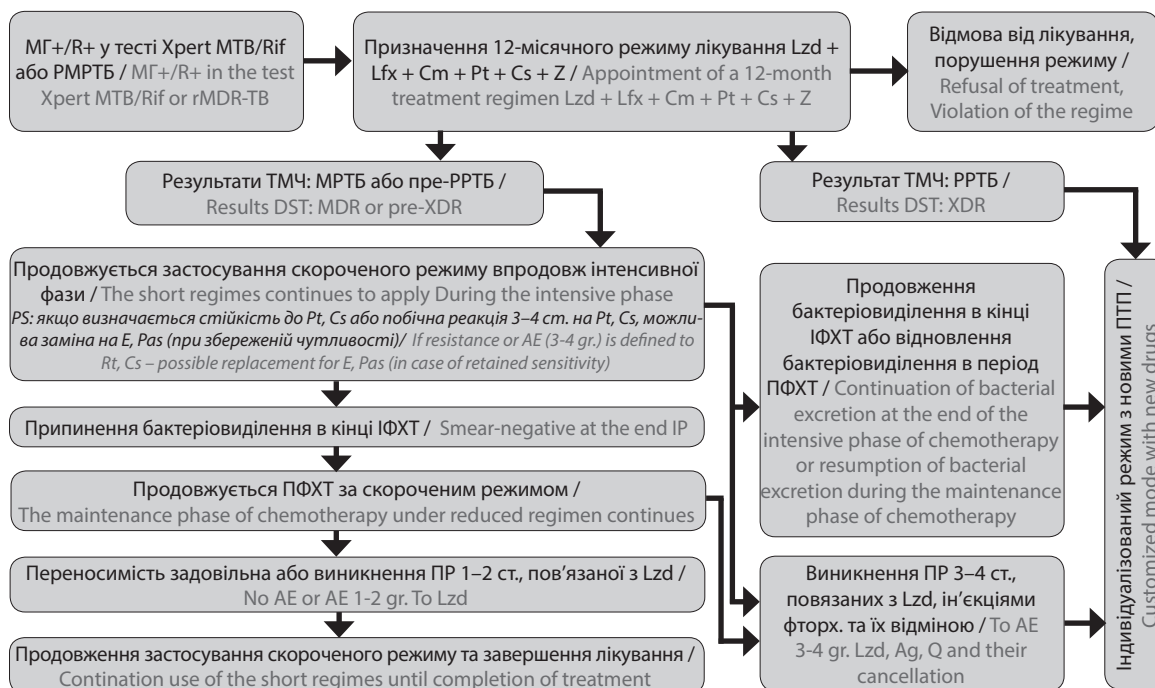
- підписання інформованої згоди на участь у дослідженні;
- вік – понад 18 років;
- визначення резистентності до рифампіцину за даними GeneXpertMTBRif або мультирезистентності за даними фенотипового дослідження;
- за відсутності МБТ – факт доведеного контакту із хворим на МРТБ (без РРТБ);
- відсутність лікування із застосуванням препаратів 2-го ряду в анамнезі;
- прийнятна переносимість лікування (прийом добових доз без перерв).

### КРИТЕРІЇ ВИКЛЮЧЕННЯ ІЗ ДОСЛІДЖЕННЯ:

- відмова від участі в дослідженні, порушення режиму на початку лікування (як правило, через низьку переносимість);
- підтверджений контакт із хворим на РМРТБ;
- визначення РРТБ за даними тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ МБТ);
- виникнення побічних реакцій (ПР) 3–4 ступеня вираженості на бактерицидні препарати режиму (лінезолід, ін'єкційні ПТП, фторхінолони), що потребували їх відміни;
- продовження бактеріовиділення в кінці інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії (ІФ АМБТ) або поява бактеріовиділення (за результатом культури) протягом підтримувальної фази антимікобактеріальної терапії (ПФ АМБТ).

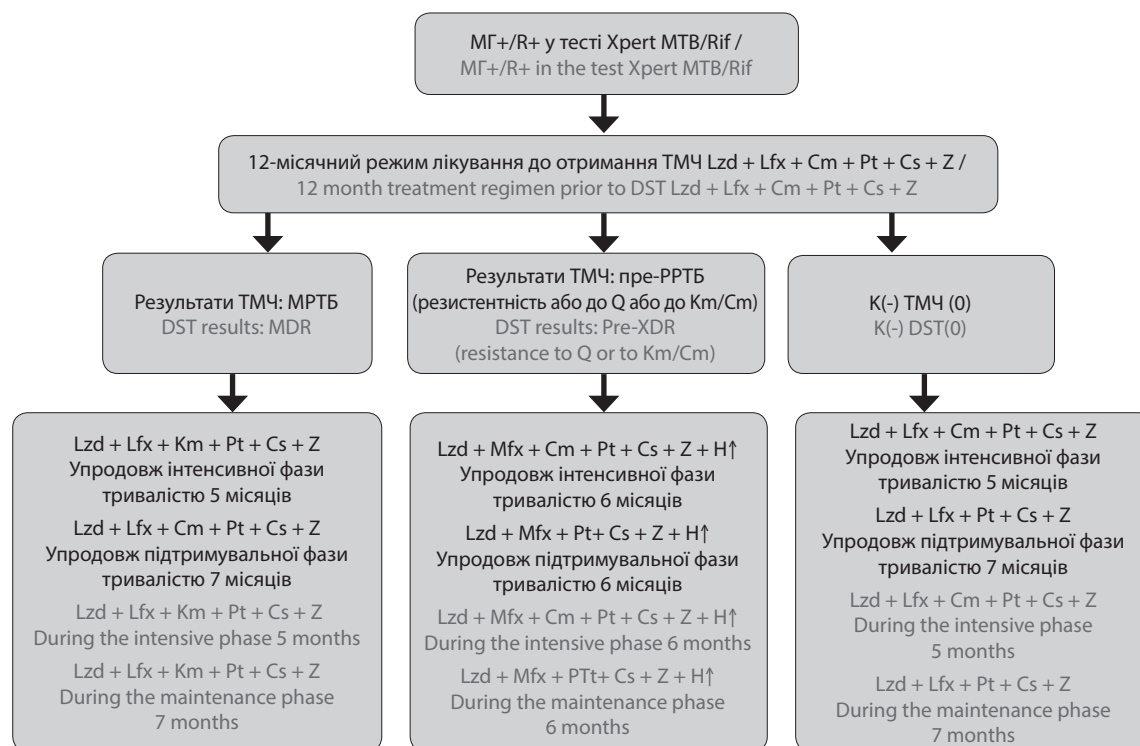
Алгоритм лікування скороченими режимами із включенням лінезоліду наведений на *рис. 1*.

Алгоритм вибору скороченого 12-місячного режиму лікування на основі лінезоліду після отримання ТМЧ МБТ для хворих 1-ї основної групи представлений на *рис. 2*.



**Рис. 1.** Алгоритм включення та виключення хворих для призначення скороченого 12-місячного режиму на основі лінезоліду

**Fig. 1** Algorithm for prescribing a 12-month treatment regimen with linezolid



**Рис. 2.** Алгоритм диференціації скороченого 12-місячного режиму лікування відповідно до результатів ТМЧ МБТ

**Fig. 2** Variants of 12-month regimen, depending on DST results

Після отримання резистентності до рифампіцину всім хворим, котрі відповідали критеріям включення та не мали критеріїв виключення, до отримання ТМЧ МБТ призначали 6 препаратів лінезолід (Lzd) + левофлоксацин (Lfx) + капреоміцин (Cm) + протіонамід (Pt) + циклосерин (Cs) + піразинамід (Z) щоденно в середньотерапевтичних дозах (3 бактерицидних – Lzd, Cm та Lfx). Лінезолід призначали у формі ступінчастої терапії – щоденно й до припинення бактеріовиділення за мазком (доза 1,2 г) із переходом на 0,6 г до кінця лікування. Для визначення ефективності результати були оцінені серед хворих, що завершили основний курс лікування не менше як 6–12 міс. тому. При отриманні резистентності до офлоксацину (Ofx) або Km/Cm заміняли Lfx на моксифлоксацин (Mfx), додавали ізоніазид (H) у високих дозах та продовжували ІФ упродовж 6 місяців із переходом на ПФ тривалістю 6 місяців без Cm (основна підгрупа 1–35 хворих).

Ефективність вивчали тільки серед хворих, у яких був відомий результат лікування на момент проведення аналізу (35 хворих 1-ї групи). За методом добору пар були сформовані порівняльні підгрупи хворих (відповідно до профілю резистентності МБТ). Хворі із пре-РРТБ, котрим призначали режим 8 ZCmMfxPtCs 12 ZMfxPtCs (порівняльна група 2–55 хворих).

Хворі співвідносилися за віком та статтю, кількістю та розмірами каверн, поширеністю інфільтративно-вогнищевих змін у легенях, частотою визначення резистентності до основних препаратів, рівнем прихильності до лікування.

У процесі лікування, якщо визначалася непереносимість (3–4 ступінь вираженості) до Pt та/або Cs, їх можна було замінити на ПАСК та/або етамбутол (при збереженій чутливості до них). Необхідність відмінити основні бактерицидні препарати у хворих, що отримували скорочені режими лікування, розцінювалися як критерій виключення, тому хворих переводили на лікування 20-місячним режимом.

Моніторинг лікування для хворих 1-ї групи відбувався за стандартним переліком відповідно до чинних протоколів лікування з відмінністю, що наведена у *табл. 1*. Для хворих 2-ї групи моніторинг лікування проводився відповідно до чинних протоколів лікування.

**ТАБЛИЦЯ 1 / TABLE 1**  
ОСОБЛИВОСТІ МОНІТОРИНГУ ЛІКУВАННЯ ДЛЯ ХВОРИХ, ЩО ОТРИМУВАЛИ СКОРОЧЕНИЙ 12-МІСЯЧНИЙ РЕЖИМ ЛІКУВАННЯ НА ОСНОВІ ЛІНЕЗОЛІДУ / TREATMENT MONITORING FEATURES FOR PATIENTS RECEIVING A REDUCED 12-MONTH LINEZOLID-BASED TREATMENT REGIMEN

Дослідження / Research	Частота виконання / Frequency of execution
Бактеріоскопічне та культуральне дослідження / Bacterioscopic and cultural research	Щомісячно впродовж 12-ти місяців / Every month for 12 months
ТМЧ МБТ / DST MTB	На початку лікування та 4-му місяці лікування при K+ / At the beginning of treatment and the 4th month of treatment in case of K+
Рентгенологічне дослідження (бажано МСКТ ОГП) / X-ray examination	На початку лікування, у кінці ІФХТ, у кінці ПФХТ / At the beginning of treatment, the end of intense phase, and the end of maintenance phase
Загальноклінічне (ЗАК, Б/х крові, ЗАС) / General clinical (general blood test, biochemical blood test, general urine test)	Щомісячно впродовж 12-ти місяців / Every month for 12 months

**ВИЗНАЧЕННЯ ПОПЕРЕДНІХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ (НА МОМЕНТ ЗАВЕРШЕННЯ ІФХТ) ДЛЯ ХВОРИХ, ЩО ОТРИМУВАЛИ СКОРОЧЕНІ 12-МІСЯЧНІ РЕЖИМИ НА ОСНОВІ ЛІНЕЗОЛІДУ:**

- МБТ-Кав- (негативна культура на кінець ІФХТ – після 3–4 місяців лікування та загоєння порожнин розпаду);
- МБТ-Кав+ (негативна культура на кінець ІФХТ – після 3–4 місяців лікування та збереження порожнин розпаду);
- МБТ+Кав+/- (позитивна культура на кінець ІФХТ – від 4–5 або 6-го місяців лікування та/або збереження порожнин розпаду);

*Примітка:* при К+ від 4–5 місяця лікування продовжується за режимом ІФ АМБТ до отримання результату культури за 6-й місяць лікування. При К+ лікування продовжується за індивідуалізованим режимом стандартної тривалості (бажано із включенням нових ПТП); при К- від 4–5 місяця хворий переводиться на ПФХТ скороченого режиму

- перерва з МБТ+ або МБТ- (<20,0 % пропущених доз);
- помер.

**ВИЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ (НА МОМЕНТ ЗАВЕРШЕННЯ ОКХТ):**

- вилікування: отримання 5 та більше негативних культур за різні місяці після припинення бактеріовиділення;
- лікування завершено: отримання повного курсу ХТ (усіх доз ПТП), але відсутні результати культуральних досліджень після припинення бактеріовиділення;

*Примітка:* результат є небажаним, та за відсутності або негативної клініко-рентгенологічної динаміки лікування продовжується за індивідуалізованим режимом стандартної тривалості (бажано із включенням нових ПТП);

- успішне лікування: сума результатів «вилікування» та «лікування завершено»;
- невдача лікування: наявність МБТ+К+ на кінець ІФХТ або поновлення К+ на ПФХТ (у 2-х культурах за різні місяці);
- перерване лікування (на 2 та більше місяці);
- рецидиви у віддаленому періоді серед хворих, які отримали на кінець ОКХТ результат «вилікування» або «лікування звершене» – реактивація процесу та поява бактеріовиділення.

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігалися, оброблялися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які містять пакет MicrosoftOfficeProfessional 2007 (Excel), ліцензія RussianAcademicOPENNoLevel № 43437596. Статистичне оброблення проводилося за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховувалися й визначалися середній арифметичний показник, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Вілкоксона-Манна-Вітні. За рівень вірогідності брали значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05.

Робота виконана за кошти державного бюджету.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

Ефективність лікування хворих на пре-РРТБ залежно від застосування різних режимів представлена у табл. 2.

**ТАБЛИЦЯ 2 / TABLE 2**

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПРЕ-РРТБ / TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH PRE-XDR**

Показник ефективності лікування / The effectiveness of treatment	Кількість хворих, що отримували різне лікування / Number of patients receiving different treatment			
	Скорочений режим лікування на основі лінезоліду, група 1 (n = 35) / Linezolid-based regime, group 1 (n = 35)		Індивідуальний режим тривалістю 20 міс., група 2 (n = 55) / Individualized 20-month regimes group 2 (n = 55)	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Вилікування / Cure	33	94,3*	27	49,1
Лікування завершено / Treatment is complete	0	0	2	3,6
Успішне лікування загалом / Successful treatment in general	33	94,3*	29	52,7
Невдача лікування / Treatment failure	1	2,8*	11	20,0
Перерване лікування / Interrupted treatment	1	2,8*	13	23,6
Помер / He died	0	0*	2	3,6
Рецидиви після успішного лікування / Relapses after successful treatment	0	0*	1	1,8

*Примітка:* \* різниця показників статистично відрізняється (p < 0,05)

*Note:* \* the difference of indicators is statistically different (p < 0,05)

У хворих на пре-РРТБ незалежно від тривалості та складу лікування можна досягти успішного лікування понад 75,0 % тільки при додаванні до режиму лінезоліду як одного із препаратів із вираженою стерилізуювальною та бактерицидною дією внаслідок зменшення показника «переваного лікування», «невдач лікування» та «помер».

У найближчому віддаленому періоді (6–12 міс. після завершення лікування) рецидиви захворювання виникли тільки в 1,8 % хворих, що отримували режим стандартної тривалості без лінезоліду. Тобто, з урахуванням рецидивів «успішне лікування» отримано в 50,9 % із них.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. WHO: Geneva. 2016. 45 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639eng.pdf;jsessionid=AB459981FE62ED155DE86D4219C5F0547?sequence=1>.
2. Shot, Highly Effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Armand Van Deun et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:684–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20442432> DOI: 10.1164/accm.201001-0077OC.
3. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016, accessed 13 May 2016. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/lpa-mdr-diagnostics/en/>.
4. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. Trébuq A et al. *The International Journal of the Tuberculosis and Lung Disease.* 2018;22(1):17–25. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/ijutld/ijutld/2018/00000022/00000001/art00007>, DOI: 10.5588/ijutld.17.0498.
5. Stream clinical trial results provide vital insight into nine month treatment regimen for multidrug resistant tuberculosis. The 48 Union World conference on lung health. Mexico 2017. P.271–2. <http://guadalajara.worldlunghealth.org/media/conference-news/updates/stream-clinical-trial-results-provide-vital-insight-into-nine-month-treatment-regimen-for-multidrug-resistant-tuberculosis>.
6. The shorter multidrug resistant tuberculosis treatment regimen in Singapore: are patients from South-East Asia eligible? Chee CBE, Khin-Mar KW, Sng LH et al. *Eur. Respir. J.* 2017 Aug 10;50(2):65–72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+shorter+multidrug+resistant+tuberculosis+treatment+regimen+in+Singapore%3A+are+patients+from+South-East+Asia+eligible>. DOI: 10.1183/13993003.00753-2017.
7. Lytvynenko NA, Chobotar OP, Davydenko VV. Efficiency of treatment in patients with pre-extensively drug resistant tuberculosis as a results of using the short 12-month chemotherapy with maximum bactericidal effect (UKR). *Tuberculosis Lung Diseases and HIV Infection.* 2017;29(2):54–60. Available from: [http://tubvil.vitalpol.com.ua/svzhij\\_nomer.php?nid=29](http://tubvil.vitalpol.com.ua/svzhij_nomer.php?nid=29).
8. Lytvynenko NA et al. The efficacy, safety and tolerability of the short 12-month pre-XDR-TB regimen in Ukraine. *The International Journal of the Tuberculosis and Lung Disease.* 2017;21(11):143. DOI: 10.1183/1393003.



## INFORMATION ABOUT AUTHORS

NATIONAL INSTITUTE OF PHTHISIOLOGY AND PULMONOLOGY NAMED AFTER F. G. YANOVSKY NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE

**Yurii I. Feshchenko**, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Full Member of the NAMS of Ukraine, Director of the Institute, *ORCID: 0000-0002-8650-0289*

DEPARTMENT OF CHEMORESISTANT TUBERCULOSIS

**Nataliia A. Lytvynenko**, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow

**Maryna V. Pohrebna**, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow

**Yuliia O. Senko**, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow

**Liubomyr M. Protsyk**, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow

DEPARTMENT OF CHEMORESISTANT FORMS OF TUBERCULOSIS

**Olena L. Bororova**, acting the head of the department

DEPARTMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT FORMS OF TUBERCULOSIS

**Oksana P. Chobotar**, doctor phthisiologist

**Yuliia O. Patiuk**, doctor phthisiologist



## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ

**Щенко Юрій Іванович** – директор інституту, д.м.н., проф., акад. НАМН України, *ORCID: 0000-0002-8650-0289*

ВІДДІЛ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

**Литвиненко Наталія Анатоліївна** – старший науковий співробітник, д.м.н.

**Погребна Марина Віталіївна** – старший науковий співробітник, к.м.н.

**Сенько Юлія Олександрівна** – старший науковий співробітник, к.м.н.

**Процик Любомир Миронович** – старший науковий співробітник, к.м.н.

ВІДДІЛЕННЯ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

**Боророва Олена Леонідівна** – в.о. завідувачки відділення

ВІДДІЛЕННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

**Чоботар Оксана Петрівна** – лікар-фтизіатр

**Патюк Юлія Олександрівна** – лікар-фтизіатр



## SUMMARY

**Algorithm for the use of 12-month linezolid treatments in patients with pre-XDR tuberculosis**

**Yurii I. Feshchenko**, **Nataliia A. Lytvynenko**,  
**Maryna V. Pohrebna**, **Yuliia O. Senko**,  
**Liubomyr M. Protsyk**, **Olena L. Bororova**,  
**Oksana P. Chobotar**, **Yuliia O. Patiuk**

*National Institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, NAMSU, 10 Amosova St., Kyiv 03038, Ukraine*

The research was aimed to formulate a clear algorithm for the use of short, 12-month, regimens, which consist mainly of linezolid, in patients with pre-XDR, and to develop clear inclusion/exclusion criteria and indications for the use of such on / off algorithms and indications for the use in patients with extensively drug-resistant tuberculosis (pre-XDR TB), based on the study of immediate and remote treatment results.

**Materials and methods.** The "case-control" study included 90 patients with pre- MDR. For the treatment of patients in the main group (35 patients), 6 anti-TB drugs were administered before receiving the result of the TMC: linezolid (Lzd), levofloxacin (Lfx), capreomycin (Cm), protonamide (Pt), cycloserine (Cs), pyrazinamide (Z). In cases of resistance to Ofloxacin (Ofx) or Km/Cm, Lfx was replaced with moxifloxacin (Mfx), with the addition of high dose of isoniazide (H). Such an intensive methodology lasted for a period of 6 months, transitioning to the up-keep phase after a period of 6 months without Cm. Patients in the control group (55 patients) received individual chemotherapy of standard duration - 8 months IF AMBT and 12 months PF AMBT, without linezolid.

**Results.** In patients with pre-MDR, who were administered 12-month shorter regimens, an increase in effective treatment by 41,6 % was found due to a reduction in the «lost of follow-up», «treatment failure» and «die» category. Relapse occurred only in 1,8 % of patients treated with the standard regimen without linezolid.

**Conclusions.** The use of algorithms for the appointment and selection of short, 12-month, regimens of linezolid treatment can improve the outcome of «effective treatment» in patients with pre-MDR by 41,6 % compared to patients, who received standard treatment without linezolid.

**Key words:** pre-XDR, short chemotherapy regimen, effective treatment.

**For citation:** Feshchenko YI, Lytvynenko NA, Pohrebna MV, Senko YO, Protsyk LM, Bororova OL, Chobotar OP, Patiuk YO. algorithm for the use of 12-month linezolid treatments in patients with pre-XDR tuberculosis. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2019;25(3):278–84

The article was received on May 25, 2019 | For review, September 3, 2019 | Accepted for publication on September 20, 2019



**Yurii I. Feshchenko**  
ORCID: 0000-0002-8650-0289  
admin@ifp.kiev.ua



## РЕЗЮМЕ

**Алгоритм назначения сокращенных 12-месячных режимов лечения на основе линезолида для больных туберкулезом с пре-широкой лекарственной устойчивостью**

**Ю. И. Фещенко**, **Н. А. Литвиненко**,  
**М. В. Погребна**, **Ю. А. Сенько**, **Л. М. Процик**,  
**О. П. Чоботарь**, **Е. Л. Боророва**, **Ю. А. Патюк**

*Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновського НАМН Украины», ул. Н. Амосова, 10, Киев 03038, Украина*

**Цель работы** – сформировать четкие алгоритмы использования сокращенных 12-месячных режимов на основе линезолида в случаях туберкулеза с пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ), разработать четкие критерии включения/выключения и показаний к использованию у больных с пре-ШЛУ, на основе изучения непосредственных и отдаленных результатов лечения.

**Материалы и методы.** В проспективное обсервационное исследование «случай-контроль» было включено 90 больных с пре-ШЛУ. Для лечения больных основной группы (35 пациентов) до получения теста лекарственной чувствительности МБТ назначали 6 противотуберкулезных препаратов: линезолид (Lzd), левофлоксацин (Lfx), капреомицин (Cm), протионамид (Pt), циклосерин (Cs), пипразинамид (Z). В случае получения резистентности к офлоксацину (Ofx) или Km/ Cm, заменяли Lfx на моксифлоксацин (Mfx), добавляли изониазид (H) в высоких дозах, и продолжали интенсивную фазу 6 мес, с переходом на поддерживающую фазу продолжительностью 6 мес без Cm. Больные контрольной группы (55 пациентов) получали индивидуальные режимы химиотерапии стандартной продолжительности -- 8 мес ИФ АМБТ и 12 мес ПФ АМБТ, без линезолида.

**Результаты.** У больных с пре-ШЛУ, которым применяли 12-ти месячные сокращенные режимы ХТ, установлено повышение эффективного лечения на 41,6 % за счет уменьшения показателя «прерванное лечение», «неудача лечения» и «умер». Рецидивы возникли только у 1,8 % больных, леченных стандартным режимом без линезолида.

**Выводы.** Применение алгоритмов назначения и выбора 12-ти месячных сокращенных режимов на основе линезолида позволяет улучшить показатель «эффективное лечение» у больных с пре-ШЛУ на 41,6 % за счет уменьшения показателя «прерванное лечение», «неудача лечения» и «умер».

**Ключевые слова:** пре-ШЛУ, сокращенный режим химиотерапии, эффективность лечения.

**Для цитирования:** Фещенко ЮИ, Литвиненко НА, Погребна МВ, Сенько ЮА, Процик ЛМ, Чоботарь ОП, Боророва ЕЛ, Патюк ЮА. Алгоритм назначения сокращенных 12-месячных режимов лечения на основе линезолида для больных туберкулезом с пре-широкой лекарственной устойчивостью. *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины.* 2019;25(3):278–84

Статья поступила в редакцию 25 мая 2019 | Направлена на рецензирование 3 сентября 2019 | Принята в печать 20 сентября 2019