



Ю.І. Феценко¹, Н.А. Литвиненко¹, М.В. Погребна¹,
Ю.О. Сенько¹, А.С. Лафета¹, Р.Л. Любевич¹, Ю.О. Гамазін²,
Я.С. Терлеєва³

¹ ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

² МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я», Київ

³ ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», Київ

ВРaL: перші програмні результати операційного дослідження в межах проєкту МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я» та прокладання шляху до розширення в Україні

Мета роботи — вивчити програмні результати ефективності та переносності стандартної комбінації режиму ВРaL (NIX-TB, zeNIX-TB, TB Practecal, Simplici TB) для хворих на туберкульоз із пре-широкою лікарською стійкістю та невдач лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю в операційному дослідженні.

Матеріали та методи. Лікування хворих за режимом ВРaL проведено в межах проєкту МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я» на базі Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України як операційне дослідження «Пілотне дослідження з оцінки ефективності та безпечності антимікобактеріальної терапії ВРaL в Україні». Набір тривав з листопада 2020 до березня 2022 року. Склад режиму ВРaL: бедаквілін — 400 мг щоденно перших 2 тиж із наступним переходом на 200 мг через день, лінезолід — 1200 мг щоденно (з можливістю зміни дози чи відміни не раніше ніж через 4 послідовних тижні його використання), претоманід — 200 мг щоденно. Стандартна тривалість лікування — 6 міс (26 тиж або 182 дози). Тривалість лікування збільшували до 9 міс у разі позитивного результату посіву мокротиння (або реверсії) через 4 міс лікування та недостатньої динаміки через 6 міс лікування. План впровадження передбачав 135 хворих на туберкульоз із пре-широкою лікарською стійкістю або невдачею попередніх курсів без критеріїв вилучення.

Результати та обговорення. Незважаючи на суттєві виклики/бар'єри, що виникли на шляху реалізації операційного дослідження, ефективність режиму ВРaL, виявлена в межах проєкту, узгоджується з результатами клінічних випробувань різних варіантів режиму ВРaL: успішним лікуванням було у 91,5 % хворих. Режим був досить безпечним: повна відміна ВРaL через серйозні небажані явища (НЯ) лише у 4 хворих. Решті пацієнтів, незважаючи на НЯ різного ступеня у 81,4 % хворих, вдалося успішно завершити ВРaL. Повну відміну лінезоліду зі складу ВРaL проведено лише у 8,2 % хворих. Очікувано, що основними НЯ були мієлосупресія та периферична нейропатія (основні НЯ лінезоліду у високій дозі — 1200 мг/добу). Також зафіксовано гепатотоксичність майже у кожного 4-го пацієнта. Отримані нами дані узгоджуються з результатами клінічних випробувань. Таких високих результатів вдалося досягти завдяки тісній співпраці партнерів, підготовці та навчанню спеціалістів інституту, як наслідок — уважне ставлення до кожного пацієнта, ретельний моніторинг його стану та людино-орієнтований підхід.

Висновки. Україна є першою країною у світі, яка провела лікування хворих на ТБ за режимом ВРaL у межах операційних досліджень з гарними результатами, що сприяло ширшому використанню лікування за режимом ВРaL в Україні навіть під час війни.

Ключові слова

Туберкульоз, лікування, ВРaL.

З 2016 р. з впровадженням у рутинну практику нових антимікобактеріальних препаратів (АМБП) розпочалася нова ера у боротьбі з туберкульозом (ТБ). Спочатку рекомендували використовувати нові АМБП у складі індивідуалізованих режимів лікування (ІРЛ) стандартної тривалості (18–20-місячні курси) [9–12], але були відсутні дані щодо оптимальної тривалості та комбінації нових АМБП у схемі антимікобактеріальної терапії (АМБТ).

Нові АМБП використовували лише протягом терміну, рекомендованого виробником (перших 6 міс лікування) [11], згодом в оновлених рекомендаціях ВООЗ було дозволено призначати нові АМБП терміном понад 6 міс [8].

Паралельно з накопиченням досвіду використання нових АМБП у складі ІРЛ розробляли варіанти модифікованих стандартизованих короткострокових (9 міс) режимів лікування (мКРЛ) для хворих із підтвердженим ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ), яких раніше не лікували АМБП, що входять до складу режиму. Варіанти мКРЛ рекомендували вивчати лише в операційних дослідженнях (ОД). ВООЗ запропонувало для хворих на МЛС-ТБ вивчити три варіанти мКРЛ, один із них — для дітей, у межах ОД із сайтами в 11 країнах, зокрема в Україні. Благодійна організація «Лікарі без кордонів» вивчила два мКРЛ для хворих на МЛС-ТБ і туберкульоз із пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ) в ОД, проведеному у Житомирській області України. Отримано попередні обнадійливі результати [5]. У Національному інституті фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України проведено вивчення ефективності та переносності двох видів мКРЛ для хворих на МЛС-ТБ. З 2022 р. розпочато ОД двох 6-місячних мКРЛ для хворих на МЛС-ТБ і пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ. Набір у це дослідження досі триває. Усі зазначені режими ґрунтуються на різних комбінаціях АМБТ, з обов'язковим застосуванням нових або перепрофільованих АМБП бедаквіліну та лінезоліду з/без фторхінолонів і деламаїду. Опубліковано перші результати, отримані у Національному інституті фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України. Виліковано понад 90 % пацієнтів. Повторні епізоди захворювання відсутні [1, 2].

Останній із нових АМБП — претоманід до 2020 р. вивчали лише в клінічних випробуваннях у варіантах 6-місячного режиму ВРaL (NIX-ТБ, zeNIX-ТБ, ТБ Practecal, Simpliсi ТБ) як для хворих на МЛС-ТБ, так і для пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ. За попередніми результатами цих клінічних випробувань, частота вилікування у середньо-

му становила близько 90,0 %. Установлено контролювану переносність та безпечність лікування [3, 4, 6, 7].

Даних щодо результатів використання режиму ВРaL в ОД у доступній літературі немає.

Мета роботи — вивчити програмні результати ефективності та переносності стандартної комбінації режиму ВРaL для хворих на туберкульоз із пре-широкою лікарською стійкістю та невдач лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю в операційному дослідженні.

Матеріали та методи

Лікування хворих за режимом ВРaL проведено на базі Національного інституту фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України. Набір тривав з листопада 2020 р. до березня 2022 р. у межах ОД «Пілотне дослідження з оцінки ефективності та безпечності АМБТ ВРaL в Україні». Впровадження режиму відбувалось у межах проекту «Розробка доказової бази для впровадження новітніх короткострокових схем лікування лікарсько-стійкого туберкульозу в Україні» (проект), який проводив МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я». Технічну підтримку здійснювала міжнародна організація KNCV (Нідерланди). Фінансування проекту — партнерство «Зупинити туберкульоз» (Женева, Швейцарія) через спеціальну ініціативу TB REACH та Управління ООН з обслуговування проектів (UNOPS). Партнери проекту: ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», USAID/PATH STBCEU project, WHO/EURO.

Склад режиму ВРaL, який призначали в ОД: бедаквілін у дозі 400 мг щоденно перших 2 тиж із наступним переходом на 200 мг через день, лінезолід у дозі 1200 мг щоденно (із можливістю зміни дози чи відміни не раніше ніж через 4 послідовних тижні його використання), претоманід у дозі 200 мг щоденно. Стандартна тривалість лікування — 6 міс (26 тиж або 182 дози). Тривалість лікування збільшували до 9 міс у разі позитивного результату посіву мокротиння (або реверсії) через 4 міс лікування та недостатньої динаміки через 6 міс лікування.

План впровадження передбачав 135 пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ або невдачею попередніх курсів без критеріїв вилучення.

Критерії залучення в дослідження:

— бажання пацієнта, його інформована згода на участь в операційному дослідженні ВРaL, дотримання графіку подальшого спостереження (підпис або, якщо пацієнт неписьменний, відбиток пальця і показання свідків про згоду; підпис батьків або офіційних опікунів дитини);



Рисунок. Перший пацієнт, що розпочав ВРaL в операційних дослідженнях: момент підписання інформованої згоди та огляд через 6 міс після завершення лікування

- наявність легеневого або позалегенового ТБ плеври або лімфатичних вузлів;
 - наявність бактеріологічно підтвердженого ТБ з доказами стійкості як мінімум до рифампіцину та будь-якого із фторхінолонів зі зразка мокротиння, взятого протягом 3 міс (90 днів) до скринінгу; або
 - наявність бактеріологічно підтвердженого ТБ із доказами стійкості як мінімум до рифампіцину зі зразка мокротиння, взятого протягом 3 міс (90 днів) до скринінгу, неможливість продовження лікування препаратами другого ряду через підтверджену непереносність фторхінолонів; або
 - поточне лікування, не зазначене вище, яке, на думку дослідника, дає право на участь у дослідженні.
Критерії вилучення з дослідження:
 - неспроможність приймати пероральні препарати;
 - прийом будь-яких лікарських засобів, які є протипоказанням для використання препаратів у схемі ВРaL (Bdq, Pa, Lzd);
 - наявність в анамнезі алергії або гіперчутливості до будь-яких препаратів режиму ВРaL;
 - наявність резистентності до компонентів режиму ВРaL (Bdq, Lzd, Pa), підтверджена надійними результатами тесту медикаментозної чутливості;
 - протитуберкульозне лікування препаратами, які входять до складу режиму ВРaL (Bdq, Lzd, Pa), упродовж ≥ 4 тиж (> 30 доз), якщо немає підтвердженої чутливості до Bdq та Lzd;
 - вік понад 14 років на момент залучення у дослідження;
 - маса тіла < 35 кг (у легкому одязі та без взуття);
 - наявність позалегенової форми ТБ, за винятком ТБ плеври або лімфатичних вузлів;
 - дуже тяжкий клінічний стан (< 40 за шкалою Карновського або ECOG = 4);
 - вагітність/грудне вигодовування; для осіб фертильного віку — використання ефективних засобів контрацепції протягом усього періоду лікування ВРaL;
 - наявність відомих серйозних побічних ефектів, пов'язаних з будь-яким препаратом, що входить до складу ВРaL.
- Пацієнти під час лікування щомісяця проходили моніторингове обстеження у лікуючого лікаря. У цьому дослідженні небажане явище (НЯ) — це непередбачена медична проблема, якої не було на початку лікування та яка виникла (або ускладнилася) під час лікування і протягом 12 міс після завершення лікування (таким чином ураховується період напіввиведення бедаквіліну). Після завершення лікування пацієнтів обстежують через 6 і 12 міс (рисунок).
- Проведена діяльність із запуску та впровадження ОД у межах проекту:
- взаємодія проекту з Національною туберкульозною програмою (НТП) та національною робочою групою з контролю лікарсько-стійкого туберкульозу;
 - розроблено протокол та затверджено комісією з етики;
 - розроблено базу даних;
 - закуплено претоманід і доставлено в Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України;
 - створено міжнародну лікарську консультативну комісію (МЛКК), до складу якої ввійшли Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України, ОАТН, KNCV, РАТН і НТП України;
 - адвокація впровадження нового режиму;
 - розроблено стандартні операційні процедури (СОП) щодо діагностики, реєстрації та ведення випадків;

Таблиця 1. Причини вилучення із операційного дослідження ВРАL (до початку лікування)

Причина	Кількість пацієнтів	
	Абс.	%
Відсутність інформованої згоди	3	1,7
Попереднє лікування Vdq або Lzd > 4 тиж	5	2,9
Резистентність до Lzd	1	0,6
Чутливість до фторхінолонів	3	1,7
Тяжкохворий із супутніми захворюваннями	1	0,6
Нейропатія 3-го ступеня тяжкості	1	0,6
Анемія 3-го ступеня тяжкості	1	0,6
Гепатотоксичність 3-го ступеня тяжкості	2	1,2
Разом	17	9,9

Таблиця 2. Результати лікування на момент завершення режиму ВРАL (n = 142)

Результат лікування	Кількість пацієнтів	
	Абс.	%
Успішне лікування (вилікування + лікування завершено)	130	91,5
Невдача лікування	0	0
Втрачено для подальшого спостереження	6	4,2
Померло	1	0,7
Раннє вилучення через НЯ/серйозні НЯ	5	3,5

- розроблено навчальні матеріали;
- проведено навчання медичних працівників. Після початку набору:
- створено психологічну підтримку пацієнтів у Національному інституті фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України;
- налагоджено систему транспортування пацієнтів до/з клініки Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України;
- проведено зарахування пацієнтів відповідно до критеріїв залучення і вилучення;
- проведено ретельний моніторинг лікування/контроль НЯ (частіше за потреби, ніж прописано в протоколі);
- використано відеоконтрольоване лікування (відео-ДОТ) (у середньому через 2 тиж—1 міс від початку лікування).

Результати та обговорення

Скринінг на ВРАL пройшов 171 пацієнт відповідно до критеріїв залучення та вилучення.

Усього до початку лікування із ОД було вилучено 9,9 % пацієнтів (табл. 1), найчастіше через попереднє лікування Vdq та Lzd > 4 тиж (2,9 %).

Зі 153 пацієнтів, що розпочали лікування за режимом ВРАL, у 11 зафіксовано критерії вилучення після початку лікування: фенотипова стійкість до Lzd, Vdq або Dlm — у 10 (6,5 %), відсутність інформованої згоди — в 1 (0,6 %).

Продовжували лікування за режимом ВРАL 142 пацієнти, з них 97 мали результат лікування до березня 2022 р. Нині всі пацієнти закінчили лікування (табл. 2).

Ефективність лікування хворих на пре-ШЛС-ТБ, які отримували 6-місячний режим ВРАL, висока — успішним лікуванням було у 91,5 % пацієнтів. Найчастіша причина невдалого результату — втрата пацієнта для подальшого спостереження (4,2 %).

У віддалений період (через 1 рік після завершення лікування) у жодного хворого не зафіксовано повторних епізодів захворювання.

Переносність лікування була абсолютно контрольованою у більшості пацієнтів (оцінку проведено у 97 пацієнтів, які встигли завершити лікування на початку березня 2022 р.).

Кількість пацієнтів з НЯ — 79 (81,4 %), з них 37 (38,1%) із серйозними НЯ (СНЯ) або НЯ 3—4 ступеня тяжкості. Основні НЯ, зареєстровані під час лікування за режимом ВРАL: гепатотоксичність — у 24 (24,7 %) пацієнтів, мієлосупресія — у 37 (38,1 %), нейропатія — у 25 (25,7 %).

Тактика щодо ведення лікування за режимом ВРАL у разі НЯ/СНЯ: постійного зниження дози Lzd через НЯ потребували 42 (43,2 %) пацієнти, тимчасового припинення прийому Lzd через СНЯ — 4 (4,1 %), відміни Lzd через СНЯ — 8 (8,2 %), тимчасового переривання режиму ВРАL через НЯ — 14 (14,4 %), відміни режиму ВРАL через НЯ — 4 (4,1 %).

Виклики/бар'єри, що виникли на шляху реалізації ОД:

- початок пандемії COVID-19 збігся з початком проекту: блокування, обмежений доступ до протитуберкульозних установ, відсутність транспорту, переорієнтація людських ресурсів;
- російсько-українська війна ускладнили моніторинг лікування останньої когорти пацієнтів;
- претоманід не був зареєстрований в Україні і потребував додаткових зусиль для забезпечення легального використання;
- діагностичний алгоритм у регіонах не підтримував оперативний відбір пацієнтів;
- відсутність LPA і Xpert+ на момент проекту;
- жорстке ставлення до інноваційних схем серед фтизіатрів у регіонах.

Незважаючи на суттєві виклики/бар'єри, що виникли на шляху реалізації ОД, ефективність режиму ВРАL, виявлена в межах проекту узгоджується з результатами клінічних випробувань

різних варіантів режиму ВРaL: успішним лікування було у 91,5 % хворих. Режим був досить безпечним: повна відміна ВРaL через СНЯ лише у 4 хворих. Решті пацієнтів, незважаючи на НЯ різного ступеня у 81,4 % хворих, вдалося успішно завершити ВРaL. Повну відміну лінезоліду зі складу ВРaL проведено лише у 8,2 % хворих. Очікувано, що основними НЯ були мієлосупресія та периферична нейропатія (основні НЯ лінезоліду у високій дозі — 1200 мг/добу). Також зафіксовано гепатотоксичність майже у кожного 4-го пацієнта. Отримані нами дані узгоджуються з результатами клінічних випробувань. Таких високих результатів вдалося досягти завдяки тісній співпраці партнерів, підготовці та навчанню спеціалістів інституту, як наслідок — уважне ставлення до кожного пацієнта, ретельний моніторинг його стану та людино-орієнтований підхід.

Основні програмні результати:

- підтверджено успішні результати лікування значної когорти пацієнтів за режимом ВРaL поза клінічними дослідженнями;
- тісна взаємодія з НТП від самого початку і на всіх етапах реалізації проекту, зокрема при відборі пацієнтів та моніторингу лікування;
- розроблено протокол ОД, який став основою для національного протоколу ОД ВРaL;

- створено групу медичних працівників, яка підготовлена та готова проводити тренінги для ширшого впровадження на базі National TB Hub;

- впроваджено алгоритм підготовки хворих перед початком ОД та ретельний моніторинг їхнього стану протягом лікування.

Для ширшого впровадження:

- слід розробити детальну дорожню карту;
- претоманід має бути зареєстрований в Україні або мати інший статус, щоб забезпечити широке використання;
- рутинна швидка молекулярна діагностика ТБ і проведення тесту медикаментозної чутливості є важливими;
- слід розробити та впровадити дієві заходи для формування прихильності до лікування (методики психологічної підтримки);
- слід запровадити надійну систему моніторингу небажаних явищ, щоб забезпечити їхнє швидке лікування.

Висновки

Україна є першою країною у світі, яка провела лікування хворих на ТБ за режимом ВРaL у межах операційних досліджень з гарними результатами, що сприяло ширшому використанню лікування за режимом ВРaL в Україні навіть під час війни.

Джерело фінансування: роботу виконано за кошти державного бюджету.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Ю.І. Фещенко, Н.А. Литвиненко, Ю.О. Гамазін, Я.С. Терлеєва; збір матеріалу — М.В. Погребна, Ю.О. Сенько, А.С. Лафета, Р.Л. Любевич; обробка матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних — Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна; редагування тексту — М.В. Погребна, Ю.О. Сенько.

Список літератури

1. Литвиненко НА, Погребна МВ, Процик ЛМ та ін. Ефективність різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю. *The Scientific Heritage*. 2021;79:6-12. doi: 10.24412/9215-0365-2021-79-1-6-12.
2. Литвиненко НА, Фещенко ЮІ, Погребна МВ та ін. Перші результати щодо ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на мультирезистентний туберкульоз. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021;1:5-14. doi: 10.30978/ТВ2021-1-5.
3. Conradie F et al. Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis. *N Eng J Med*. 2020;382:893-902. doi:10.1056/NEJMoa1901814.
4. CROI Foundation/IAS-USA; Conradie F. Final results of the Nix-TB Clinical Study of BPaL Regimen for highly Resistant TB. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 2021:215. <https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/resources/2021/vCROI-2021-Abstract-eBook.pdf>.
5. Laxmeshwar C, Duka M, Malakyan K et al. Assessing the preparedness of health facilities for ambulatory DR-TB care in Zhytomyr, Ukraine. *Int J Tuber Lung Dis*. 2019;23(10), Suppl 1:521. https://theunion.org/sites/default/files/2020-09/20191101_UNION2019_Abstracts_Final_0.pdf.
6. Lytvynenko N, Pogrebna M, Senko Y, Gamazin Y, Terleeva I. Late Breaking Abstract — Initiation of patient enrollment in treatment with BPaL in Ukraine: first intermediate results. *Eur Respir J*. 2021;58(65):OA4209. doi: 10.1183/13993003.congress-2021.OA4209. Published 25 November 2021.
7. Stop TB Partnership. Programmatic introduction of the BPaL regimen: A practical implementation guide. 2021:95. https://www.stoptb.org/sites/default/files/bpal_guide_final_nov_2021_web_1.pdf.
8. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
9. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2014:64. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482_eng.pdf;jsessionid=9088B19D5E70445934E4554288931FDA?sequence=1.
10. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization, 2015:58. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250614/9789241549899-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=1>.
11. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization, 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>.
12. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis — 2016 update. Geneva: World Health Organization, 2016:60. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549639>.

Yu.I. Feshchenko¹, N.A. Lytvynenko¹, M.V. Pohrebna¹, Yu.O. Senko¹, A.S. Lafeta¹, R.L. Lyubevych¹, Yu.O. Gamazin², Ya.S. Terleeva³

¹SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²ICF «Organization for Appropriate Technology in Health», Kyiv, Ukraine

³SI «Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine

BPaL: the first program results of operational study within the framework of the project ICF «Organization for Appropriate Technology in Health» and facilitating the expansion this regimen in Ukraine

Objective – to study the programmatic results of the efficacy and tolerability of the standard combination BPaL regimen for patients with multidrug-resistant tuberculosis failures and pre-XDR-TB.

Materials and methods. Treatment of patients with BPaL regimen took place within the framework of the Project of the ICF «Organization for Appropriate Technology in Health» on the basis of the National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine (NIFP NAMS) of Ukraine as the operational study «Pilot study to assess the effectiveness and safety of antimycobacterial therapy with BPaL regimen in Ukraine». Recruitment lasted from November 2020 to March 2022. The composition of the BPaL regimen, which was prescribed in the operational study: bedaquiline – 400 mg daily for the first 2 weeks, with a subsequent transition to 200 mg every other day, linezolid 1200 mg daily (with the possibility of changing the dose or canceling it after at least 4 consecutive weeks of its use), pretomanid 200 mg daily. The standard duration of treatment is 6 months (26 weeks or 182 doses). Extended duration up to 9 months – if a positive culture result (or reversion) is registered after 4 months of treatment and insufficient dynamics after 6 months of treatment. The implementation plan was 135 patients with pre-XDR-TB or failure of previous courses without exclusion criteria.

Results and discussion. Despite the significant challenges/barriers that have arisen on the way to the implementation of OS, the effectiveness of the BPaL regimen, obtained within the framework of the Project and implemented on the basis of the NIFP of NAMS of Ukraine, fully corresponds to the results of clinical trials of various variants of the BPaL regimen: successful treatment was obtained in 91.5 % patients. The regimen turned out to be quite safe: complete cancellation of BPaL due to SAEs was carried out only in 4 patients, all others, despite the occurrence of AEs of various degrees of severity in 81.4 % of patients, managed to maintain treatment and successfully complete BPaL. Moreover, complete removal of linezolid from the composition of BPaL was carried out only in 8.2 % of patients. The main AEs were expected to be myelosuppression and peripheral neuropathy (the main AEs of linezolid at a high dose of 1200 mg per day). But in addition to these adverse events, hepatotoxicity was recorded in almost every 4th patient. It should be noted that these data completely match with the results of clinical trials. Such high results were achieved thanks to the close cooperation of partners, training and education of specialists of NIFP NAMS of Ukraine, and as a result – careful treatment of each patient, close monitoring of the condition of each of them, and a people-oriented approach.

Conclusions. Ukraine is the first country in the world where the treatment of TB patients with the BPaL regimen as part of operational studies with excellent results was performed, which also paved the way for the current expansion of BPaL treatment in Ukraine even during the war.

Keywords: tuberculosis, treatment, BPaL.

Контактна інформація:

Литвиненко Наталія Анатоліївна, д. мед. н., зав. відділу хіміорезистентного туберкульозу

<https://orcid.org/0000-0003-0310-510X>

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

Стаття надійшла до редакції/Received 15.12.2022.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 17.02.2023.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Погребна МВ та ін. BPaL: перші програмні результати операційного дослідження в межах проекту МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я» та прокладання шляху до розширення в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;1:5-10. doi: 10.30978/ТВ-2023-1-5.
- Feshchenko YuI, Lytvynenko NA, Pohrebna MV, Senko YuO, Lafeta AS, Lyubevych RL, et al. [BPaL: the first program results of operational study within the framework of the project ICF «Organization for Appropriate Technology in Health» and facilitating the expansion this regimen in Ukraine]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2023;1:5-10. <http://doi.org/10.30978/ТВ-2023-1-5>. Ukrainian.