

CLINICAL EFFICACY OF DOSAGE FORMS IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND DIABETES: A COMPARATIVE REVIEW

A.B. Uzakova^{*1}, A. Yerlanuly¹, E.M. Ergalieva², K.A. Kadirbekov³

¹Abai Kazakh National Pedagogical University, Almaty, Kazakhstan

²Akhmet Baitursynuly Kostanay Regional University, Kostanay, Kazakhstan

³A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences JSC, Almaty, Kazakhstan

^{*}Corresponding author e-mail: a.uzakova@abaiuniversity.edu.kz

Abstract. *Introduction.* Tuberculosis (TB) and diabetes mellitus (DM) are increasingly recognized as a clinically and epidemiologically significant comorbidity that complicates treatment strategies and worsens clinical outcomes. DM increases the risk of developing active TB and negatively affects treatment response and prognosis. *The purpose of this work* is to provide a comparative analysis of the clinical efficacy and bioavailability of different antituberculosis dosage forms – tablets, syrups, and injections – used in patients with TB and DM comorbidity. *Results and discussion.* The literature review demonstrated that the pharmacokinetic properties of each dosage form and patient adherence significantly influence treatment effectiveness. Tablet forms are widely used and convenient, but their bioavailability may be reduced in patients with gastrointestinal complications associated with DM. Syrup formulations are suitable for patients with swallowing difficulties and for children, offering good bioavailability, though their storage stability is lower. Injectable forms provide a rapid therapeutic effect but are less practical for long-term treatment because of the need for medical supervision and potential discomfort. Recent international guidelines emphasize short, fully oral treatment regimens and patient-centered approaches. However, there remains a lack of targeted pharmacokinetic studies focusing on TB–DM populations. *Conclusion.* Different dosage forms used in TB treatment demonstrate distinct pharmacokinetic profiles and clinical effectiveness, which must be considered in the management of TB–DM comorbidity. Current international recommendations prioritize short oral regimens, but further research is needed to optimize drug formulations and improve treatment outcomes in this vulnerable patient population.

Keywords: tuberculosis, diabetes mellitus, dosage forms, bioavailability, tablets, syrups, injections, fixed-dose combinations, pharmacokinetics.

Uzakova Assem Bakitzhanovna PhD; E-mail: a7_uzakova@mail.ru

Yerlanuly Azamat Master of Natural Sciences; E-mail: azaraze8575@mail.ru

Ergalieva Elmira Murzabekovna PhD; E-mail: erg_el@mail.ru

Kadirbekov Kairat Adyrbekovich Doctor of Chemical Sciences, Professor; E-mail: kkairati@mail.ru

Citation: Uzakova A.B., Yerlanuly A., Ergalieva E.M., Kadirbekov K.K. Clinical Efficacy Of Dosage Forms In Patients With Tuberculosis And Diabetes: A Comparative Review. *Chem. J. Kaz.*, **2025**, 4(92), 62-77. (In Kaz.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2025-4.2710-1185.51>

ТУБЕРКУЛЁЗ ЖӘНЕ ҚАНТ ДИАБЕТІ БАР НАУҚАСТАРДА ДӘРІЛІК ФОРМАЛАРДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ: САЛЫСТЫРМАЛЫ ШОЛУ

А.Б. Узакова^{*1}, А. Ерланұлы¹, Э.М. Ергалиева², К.А. Кадирбеков³

¹Абай атындағы Қазақ Ұлттық педагогикалық университеті, Алматы, Қазақстан

²А. Байтұрсынұлы атындағы Қостанай өңірлік университеті, Қостанай, Қазақстан

³Ө.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты, Алматы, Қазақстан

Түйіндемe. *Кіріспе.* Туберкулёз (ТБ) бен қант диабеті (ҚД) клиникалық және эпидемиологиялық тұрғыдан маңызды қосарланған ауру ретінде жиі қарастырылып жүр. Мұндай коморбидтілік емдеу стратегияларын қиындатып, клиникалық нәтижелердің нашарлауына әкеледі. ҚД белсенді ТБ-ның даму қаупін арттырып, емге жауап пен ауру болжамына теріс әсер етеді. Осы жұмыстың мақсаты – ТБ мен ҚД қатар кездесетін науқастарда қолданылатын әртүрлі дәрілік түрлердің (таблеткалар, сироптар және инъекциялар) клиникалық тиімділігі мен биожетімділігін салыстырмалы талдау болып табылады. *Нәтижелер мен талқылау.* Әдебиеттерге жүргізілген шолу әрбір дәрілік түрдің фармакокинетикалық қасиеттері мен науқастың емді қабылдау белсенділігі емнің тиімділігіне айтарлықтай әсер ететінін көрсетті. Таблеткалар кеңінен қолданылады және қолдануға ыңғайлы болғанымен, асқазан-ішек жолдарының ҚД-мен байланысты асқынулары бар науқастарда олардың биожетімділігі төмендеуі мүмкін. Сироптар жұтыну қиындығы бар науқастар мен балалар үшін қолайлы, биожетімділігі жақсы, бірақ сақтау тұрақтылығы төмен. Инъекциялық дәрілік түрлер тез терапиялық әсер береді, бірақ ұзақ мерзімді қолдануға ыңғайсыз, себебі медициналық бақылауды қажет етеді және қолайсыздықтар туғызуы мүмкін. Қазіргі халықаралық ұсынымдар қысқа мерзімді, толық пероральды емдеу режимдері мен пациентке бағдарланған тәсілдерді басымдыққа қояды. Дегенмен, ТБ мен ҚД бір уақытта кездесетін науқастар тобына арналған фармакокинетикалық зерттеулердің жеткіліксіздігі байқалады. *Қорытынды.* Туберкулёзді емдеуде қолданылатын дәрілік түрлердің фармакокинетикалық профилдері мен клиникалық тиімділігі әртүрлі, бұл ТБ мен ҚД бар науқастарды емдеу кезінде ескерілуі тиіс. Қазіргі халықаралық ұсынымдар қысқа мерзімді пероральды емдеу режимдерін ұсынады, алайда осы осал топтағы науқастар үшін дәрілік түрлерді оңтайландыру және ем нәтижелерін жақсарту мақсатында қосымша зерттеулер жүргізу қажет.

Түйін сөздер: туберкулёз, қант диабеті, дәрілік түрлер, биожетімділік, таблеткалар, сироптар, инъекциялар, бекітілген доза комбинациялары, фармакокинетика.

Узакова Асем Бакитжановна	PhD
Ерланұлы Азамат	Жаратылыстану ғылымдарының магистрі
Ергалиева Эльмира Мурзабаевна	PhD
Кадирбеков Кайрат Адырбекович	Химия ғылымдарының докторы, профессор

1. Кіріспе

Туберкулёз (ТБ) қазіргі таңда да жаһандық денсаулық сақтау жүйесі үшін маңызды жұкпалы ауру болып қала береді. ДДҰ-ның 2024 жылғы есебінде 2023 жылы әлем бойынша 10.8 миллион адам ТБ-мен ауырғаны және 1,25 миллион адамның осы аурудан көз жұмғаны көрсетілген [1]. Жалпы сырқаттанушылықтың баяу төмендеуіне қарамастан, дәріге төзімді ТБ формалары әлем елдері үшін өзекті қауіп болып отыр [2]. Қазақстанда да соңғы он жылда ТБ көрсеткіштері төмендегенімен, аймақтар арасындағы теңсіздік және көп дәріге төзімді штаммдардың жоғары үлесі эпидемиологиялық жағдайдың тұрақсыз екенін білдіреді [3].

Қант диабеті (ҚД) де жаһандық денсаулық сақтаудың негізгі сын-кәтерлерінің бірі. 2021 жылы әлемде 537 миллионнан астам адам ҚД-мен

өмір сүрген, ал 2045 жылға қарай бұл көрсеткіш 783 миллионға жетуі мүмкін [4]. Жүргізілген жүйелі шолулар мен метаанализдер ҚД бар адамдарда ТБ даму қаупі 2–3 есе жоғары екенін дәлелдейді [5–7]. Қосарланған ТБ–ҚД жағдайында ауру ауырлау өтеді, емдеу ұзаққа созылады және рецидив жиілігі артады [8]. Аймақтық деректер Қазақстан мен Моңғолияда ТБ көрсеткіштері әлі де жоғары екенін көрсетсе [9], COVID-19 індеті бұл үрдіске қосымша теріс ықпал еткен [10].

Туберкулёзді емдеуде қолданылатын дәрілік формалардың (таблетка, сироп, инъекция) фармакокинетикасы, биожетімділігі және пациенттің емге бейілділігі айтарлықтай ерекшеленеді. Бұл айырмашылықтар, әсіресе ҚД бар пациенттерде, клиникалық нәтижелерге тікелей әсер етеді. Сондықтан қосарланған патологиясы бар науқастарда ең қолайлы дәрілік форманы таңдау клиникалық практикадағы маңызды және шешімін қажет ететін мәселе болып табылады.

Осы зерттеудің мақсаты – туберкулёз және қант диабеті бар науқастарда қолданылатын әртүрлі дәрілік формалардың (таблетка, сироп, инъекция) клиникалық тиімділігін, биожетімділігін және емге бейілділікке ықпалын салыстырмалы түрде талдау.

2. Талқылаулар

Туберкулёз эпидемиологиясы. Туберкулёз (ТБ) – адамзат тарихындағы ең көне әрі әлі күнге дейін жаһандық деңгейде өзекті болып отырған жұқпалы аурулардың бірі. Қазақстандағы эпидемиологиялық модельдеу әдістерін (SARIMA және SIR) қолданған зерттеулер соңғы жылдары аурушандықтың төмендеу үрдісін көрсеткенімен, маусымдық өзгерістер мен әлеуметтік факторлардың ықпалы айтарлықтай екендігін дәлелдеді [11]. Генетикалық зерттеулер елімізде туберкулёздің белгілі бір популяцияларға бейімделген штаммдары бар екенін анықтады [12], ал иммуногенетикалық факторлар, соның ішінде D дәрумені тапшылығы мен VDR/TLR гендеріндегі полиморфизмдер, ауруға шалдығу қаупін күшейтетіні көрсетілді [13].

Жаһандық деңгейдегі талдаулар соңғы жиырма жылда туберкулёздің сырқаттанушылық көрсеткіштері баяу төмендегенін, алайда аймақтық айырмашылықтар әлі де сақталып отырғанын айғақтайды [14]. Жас ерекшеліктері тұрғысынан алғанда, балалар мен жасөспірімдер арасында аурушандықтың төмендеуі қарқынды жүрсе, ересек жастағы топтарда көрсеткіштердің жоғары деңгейде қалуы назар аудартады [15]. Емделмеген өкпе туберкулёзінде аурудың табиғи ағымы өте қолайсыз: жүйелі шолулар деректері бойынша, мұндай науқастардың шамамен 70%-ы бірнеше жыл ішінде қайтыс болады [16]. Сондықтан Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының 2050 жылға дейінгі стратегиясы туберкулёзді толық жоюды көздеп, ерте диагностика мен тиімді емдеуді кеңінен қолдануды негізгі басымдық ретінде белгілейді [17].

Латентті туберкулёз инфекциясы (ЛТБИ) да эпидемиологиялық тұрғыдан үлкен маңызға ие. Ғаламдық модельдік есептеулер бойынша, әлем халқының үштен біріне дейінде ЛТБИ бар, ал ол кез келген уақытта белсенді формаға айналуы ықтимал [18]. Бұл жағдай Қазақстан сияқты эндемиялық аймақтар үшін қосымша қауіп факторы болып отыр. Туберкулёздің қант диабетімен (ҚД) байланысы да кеңінен зерттелген. Жүйелі шолуларға сәйкес, ҚД бар науқастардың ТБ-мен ауру қаупі 2–3 есе жоғары [19]. Биологиялық тұрғыда бұл байланыс диабетке тән иммундық тапшылықпен түсіндіріледі: гипергликемия макрофагтардың микобактерияға қарсы қорғаныс қабілетін әлсіретіп, инфекцияға бейімділікті күшейтеді [20]. ҚД-ның жаһандық өсуі ТБ-ға қарсы күрес стратегияларына қосымша қиындық туғызады [21]. Осыған байланысты, сарапшылар туберкулёз бен қант диабетінің қосарланған эпидемиясын дербес ғылыми әрі клиникалық мәселе ретінде қарастыру қажеттігін атап өтеді [22–24]. Қазіргі шолуларда бұл байланыстың тек эпидемиологиялық емес, патофизиологиялық деңгейде де негізделгені көрсетілді: гипергликемия микробқа қарсы иммундық жауапты әлсіретіп, аурудың ағымын ауырлатады және рецидив пен өлім-жітім қаупін арттырады [25]. ҚД бар науқастарды емдеуде қолданылатын туберкулезге қарсы препараттардың фармакокинетикасы мен биожетімділігінде айырмашылықтар болуы мүмкін. Когорттық зерттеулерде гликемиялық бақылаудың әлсіреуі ТБ даму қаупін екі есеге дейін арттыратыны дәлелденді [26], ал жүйелі шолулар диабеті бар науқастарда ем нәтижелерінің қолайсыздығын көрсетті [27]. Клиникалық зерттеулерде мұндай науқастарда өкпе зақымдануының көлемі кеңірек және ауру ағымы ауырлау болатындығы анықталды [28, 29]. Эпидемиологиялық деректер диабет пен ТБ-ның «қосарланған індет» ретінде жаһандық денсаулық сақтау жүйелеріне қосымша жүктеме түсіретінін айқындайды [30, 31]. Метаанализдерге сәйкес, белсенді ТБ-мен ауыратындардың шамамен 16%-ында қатарынан қант диабеті бар [32], бұл өз кезегінде ТБ науқастарында ҚД скринингін енгізудің маңыздылығын арттырады.

ДДҰ мен Халықаралық туберкулёз одағының бірлескен құрылымдық құжатында ҚД және ТБ бар науқастарды интеграцияланған түрде басқару қажеттігі нақты ұсынылады [33]. ДДҰ-ның соңғы клиникалық нұсқаулықтары (2022, 2025 жж.) да осы бағытты қолдайды [34, 35]. Сонымен қатар, балалар мен жасөспірімдерге арналған ыңғайлы дәрілік формаларға (дисперсиялық таблеткалар, сироптар) қатысты ДДҰ және UNICEF бастамалары қосарланған патология жағдайында емнің үздіксіздігін қамтамасыз етудің маңызын атап көрсетеді [36, 37]. Халықаралық ұйымдар (Stop TB Partnership, UNICEF) балаларға арналған дәрілік формалардың қолжетімділігін кеңейту бағытында да жұмыс жүргізіп келеді [38, 39]. Фармакокинетикалық тұрғыдан алғанда, туберкулезге қарсы препараттардың дәрілік формалары арасында биожетімділікте айырмашылық бар. Мысалы, рифампицин, изониазид және пиразинамидті

біріктірілген тұрақты комбинация түрінде қабылдау олардың жеке препараттарға қарағанда фармакокинетикалық профильдеріне аздаған өзгеріс енгізетіні көрсетілген [40]. Бұл деректер қант диабеті бар науқастардағы ем тиімділігін бағалауда және клиникалық тактиканы таңдауда ерекше маңызға ие.

Дәрілік формалар (таблетка, сироп, инъекция). Туберкулёзді емдеуде қолданылатын дәрілік формалардың ерекшеліктері клиникалық тиімділікке тікелей ықпал етеді. Қазіргі таңда ең көп қолданылатын таблеткалық және тұрақты комбинациялы дәрілік формалардың (fixed-dose combination, FDC) фармакокинетикасына қатысты зерттеулер әртүрлі нәтижелер көрсетуде. Мәселен, рифампицин, изониазид, этамбутол және пиразинамидтің FDC құрамындағы биожетімділігі жеке препараттарға қарағанда аздап өзгеретіні анықталған [41]. Бұл айырмашылық клиникалық нәтижелерге әсер етуі мүмкін болғандықтан, мұқият талдау талап етеді. Дәрілік формалардың фармакокинетикалық және клиникалық айырмашылықтары науқастардың емге бейімділігі мен нәтижелеріне елеулі әсер етеді. Төменде таблетка, сироп және инъекция түрлерінің негізгі сипаттамалары салыстырмалы түрде берілген (Кесте 1).

Кесте 1 – Туберкулезге қарсы дәрілік формалардың клиникалық, фармакотехнологиялық және қолдану ерекшеліктері бойынша салыстырмалы талдауы

Көрсеткіштер	Таблетка (пероральды қатты форма)	Сироп (пероральды сұйық форма)	Инъекция (парентералды)
Фармакотехнологиялық қасиеттері	Қатты форма; ерігеннен кейін ғана сіңеді	Бірден еріген күйде; дайын сұйық жүйе	Ерітінді/суспензия; тікелей жүйелік айналымға түседі
Сіңірілу жылдамдығы	Баяу немесе орташа; тағам, температура және гастропарез әсер етеді	Тұрақты және жылдам; GI транзиті тез	Өте жылдам; GI жүйесін айналып өтеді
Биожетімділік тенденциясы	Вариабельді; тағам мен моторикаға тәуелді	Тұрақтырақ; асқазан моторикасына тәуелділігі аз	Жоғары және тұрақты; ауытқу минималды
Tmax тенденциясы	↑ (ұзарады); ҚД кезінде кешігеді	Орташа; таблеткаға қарағанда жылдамырақ	Минималды; жедел әсер береді
Cmax тенденциясы	↓ немесе вариабельді; клиникалық тиімділікті төмендетуі мүмкін	Орташа–жоғары; біркелкі	Жоғары және тұрақты
AUC тенденциясы	↓; экспозиция төмендеуі мүмкін; вариабельділік ↑	Орташа және біркелкі	Ең жоғары экспозиция; тұрақты
Қант диабеті жағдайындағы өзгешеліктер	Tmax ↑, Cmax ↓, AUC ↓; вариабельділік ↑	Өзгеріс минималды	Өзгеріс жоқ (АІЖ жүйесіне тәуелсіз)

Көрсеткіштер	Таблетка (пероральды қатты форма)	Сироп (пероральды сұйық форма)	Инъекция (парентералды)
Емге бейілділік (adherence)	Жоғары; қабылдау ыңғайлы	Балалар/қарттарға қолайлы; жұту жеңіл	Төмендеу; инвазивті, ауырсыну болуы мүмкін
Клиникалық артықшылықтары	Қолдануға ыңғайлы, тұрақты режим	Дозалау икемді; жұту қиындығы бар топқа тиімді	Жедел әсер; ауыр және жедел жағдайларда тиімді
Шектеулері	Биожетімділіктің ауытқуы; тағам әсері	Кейбір препараттарда сақтау мерзімі шектеулі	Медициналық қызметкерді қажет етеді
Қолданылу жағдайлары	Стандартты күнделікті режимдер	Балалар, қарттар, жұту қиындығы бар пациенттер	Пероральды сіңірілу бұзылған немесе ауыр жағдайлар

Оңтүстік Африкада жүргізілген сапаны бақылау зерттеулері кейбір рифампицин бар FDC партияларында дозаланудың жеткіліксіз екенін көрсетті, бұл ем нәтижелерін төмендету қаупін тудыруы ықтимал [42]. Дегенмен, нақты клиникалық тәжірибеде FDC қолдану науқастардың емге бейілділігін арттырып, дәрі қабылдау тәртібін жеңілдететінін дәлелдейтін деректер жеткілікті [43].

Соңғы онжылдықтарда дәріге төзімді туберкулёзді емдеуге бағытталған жаңа буын препараттар да әртүрлі дәрілік формаларда қолданысқа енгізілуде. Мысалы, бедаквилин [44, 45], деламанид [46] және претоманид [47, 48] Еуропалық дәрі агенттігі (EMA) және АҚШ FDA тарапынан мақұлданып, таблетка түрінде ұсынылды. Бұл препараттар қысқартылған, бірақ жоғары тиімділігі бар режимдердің құрамына енгізіліп, дәріге төзімді ТБ терапиясында ерекше орынға ие болды. Инъекциялық емес баламалардың артықшылықтарымен қатар, кейбір антибиотиктердің әртүрлі дәрілік формалардағы фармакокинетикасы зерттелген.

Линезолидке қатысты зерттеулерде энтеральды коректендіру жағдайында да оның сіңірілуі тұрақты екені анықталды. Алайда биожетімділіктегі айырмашылықтардың клиникалық маңызы бар екендігі хабарланды [49–51]. Бұл жағдай полирезистентті және кеңейтілген дәріге төзімді туберкулёзді емдеуде маңызды фактор болып табылады. Балаларға арналған дәрілік формаларға қатысты да өзекті мәселелер бар. Африкалық балаларда жүргізілген pooled-анализ этамбутолдың фармакокинетикасы салмаққа тәуелді екенін және тиімді дозалау стратегиясын қажет ететінін көрсетті [52]. Бұл деректер балалардағы терапияны жекелендірудің маңызын дәлелдейді. Алдын алу терапиясы саласында да жаңа бағыттар қалыптасып отыр. Азаматтық қозғалыстар мен пациенттік ұйымдар рифапентин негізіндегі қысқа профилактикалық курстарды (3HP, 1HP) қолдауды кеңінен насихаттауда [53]. Клиникалық тұрғыдан, моксифлоксацинге негізделген төрт айлық режимдер (REMOxTB) [54],

сондай-ақ жоғары дозалы рифапентин мен моксифлоксацинді біріктірген (RIFAQUIN) [55] зерттеулерінде тиімділік пен қауіпсіздік расталды. Жалпы алғанда, таблетка, сироп және инъекция түріндегі дәрілік формалардың әрқайсысының өзіндік артықшылықтары мен шектеулері бар. Қазіргі тәжірибеде FDC және жаңа буын таблеткалық препараттар науқастардың емге бейілділігін арттыруға мүмкіндік береді, ал кейбір жағдайларда инъекциялық немесе балаларға арналған арнайы формалардың қолданылуы терапияның үздіксіздігі мен тиімділігін қамтамасыз етеді.

Клиникалық тиімділікті салыстыру. Туберкулёзді емдеудің тиімділігін арттыру мақсатында соңғы онжылдықтарда қысқартылған және инновациялық терапиялық режимдер кеңінен зерттеліп келеді. Гатифлоксацин негізінде ұсынылған төрт айлық режим (OFLOTUB) классикалық алты айлық стандартты режиммен салыстырылған клиникалық сынақтарда тиімділік тұрғысынан ұқсас нәтиже көрсеткенімен, қауіпсіздік мәселелері бойынша шектеулер анықталды [56].

Латентті туберкулёз инфекциясын (ЛТБИ) емдеуде қысқартылған профилактикалық режимдер ерекше назарға ие болды. Үш айлық рифапентин мен изониазид комбинациясы (3HP) ұзақ мерзімді изониазид монотерапиясымен салыстырғанда тиімді әрі қауіпсіз екені дәлелденді [57]. Сонымен қатар, ВИЧ-инфекциясы бар науқастарда жүргізілген бір айлық қысқа курс (1HP) тиімді профилактикалық балама ретінде ұсынылды [58].

Дәріге сезімтал ТБ-ны емдеуде жоғары дозалы рифампицин, моксифлоксацин және SQ109 қамтылған режимдер (PapACEA MAMS-TB) қысқа мерзім ішінде жоғары тиімділігін көрсетті [59]. Сондай-ақ, төрт айлық рифапентин немесе рифампицин режимдері ересектердегі латентті ТБ-ның емдеу нәтижелерін айтарлықтай жақсартқаны белгілі болды [60]. Дәріге төзімді туберкулёзді (MDR-TB) емдеу саласында да жаңа тәсілдер өзін тиімділігін көрсетті. Мысалы, BPaL режимі (бедаквилин, претоманид және линезолид комбинациясы) жоғары дәрежеде дәріге төзімді өкпе туберкулезінде клиникалық тұрғыдан айқын пайда берген [61]. Бұл нәтижелер кейінірек ZeNix клиникалық сынағында расталды, онда линезолид дозасын азайту арқылы жанама әсерлер төмендетілгенімен, тиімділік сақталған [62]. Сонымен қатар, Африка аймағында жүргізілген зерттеулер қысқа мерзімді (9-12 ай) режимдердің MDR-TB емінде тиімді балама екенін көрсетті [63].

Классикалық тікелей бақыланатын терапия (Directly Observed Therapy, DOT) да өз тиімділігін дәлелдеді. Cochrane деректер базасында жарияланған жүйелі шолуларға сәйкес, бұл тәсіл науқастардың емді толық аяқтау ықтималдығын арттырады [64]. Рифапентинді ЛТБИ емінде қолдану бойынша жүргізілген зерттеулер оның клиникалық әлеуетін қосымша негіздеп берді [65].

Жаңа клиникалық сынақтардың дизайны да терапиялық режимдерді бағалауда маңызды рөлге ие болып отыр. Қысқартылған режимдерді бағалау барысында әдістемелік жаңашылдықтарды қолдану қажеттілігі туралы

пікірлер жиі айтылады [66]. Бұған мысал ретінде рифампицинге төзімді ТБ-ны қысқартылған режимдермен емдеу тәжірибелерін келтіруге болады, олар тиімді әрі қауіпсіз нұсқа ретінде ұсынылуда [67]. Сонымен қатар, тиімділікті арттырумен қатар қауіпсіздік мәселелері де назардан тыс қалмауы тиіс. Мәселен, амикацин мен канамицин сияқты аминогликозидтерді ұзақ қолдану есту қабілетінің жоғалу қаупін арттыратыны метаанализдерде көрсетілген [68].

Дәрілік формалардың тиімділігіне байланысты жүргізілген жүйелі шолулар тұрақты комбинациялы препараттардың (FDC) монотерапияға қарағанда науқастардың емге бейілділігін жақсартып, дәрі қабылдау тәртібін жеңілдететінін дәлелдеді [69]. Ал ДДҰ-ның соңғы нұсқаулықтары профилактикалық емнің қысқа курстарын қолдануды ұсынады, бұл клиникалық тәжірибеде тиімділікті арттыруға қосымша мүмкіндік береді [70].

Әлемдік клиникалық нұсқаулар мен шолулар. Туберкулёзді (ТБ) емдеуде халықаралық ұйымдар мен ұлттық агенттіктердің ұсынымдары клиникалық тәжірибенің негізгі негізін құрайды. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) 2022 жылғы жаңартылған құжатында дәріге төзімді ТБ-ны емдеу үшін қысқартылған, толық пероральды режимдерді енгізуді ұсынды [71]. Ал 2024 жылғы жедел ақпараттық хабарламасында бедаквилин, делаганид және претоманид сияқты жаңа буын препараттарын қолдану аясын кеңейту қажеттігі баса айтылды [72]. Ұлыбританиядағы Ұлттық денсаулық сақтау және күтім стандарттары институты (NICE) 2016 жылғы нұсқаулығын қайта қарап, 2024 жылғы шолуларында дәлелді медициналық деректерге негізделген диагностикалық және терапиялық тәсілдерді күшейтті [73]. Сонымен қатар, 2020 жылғы ДДҰ ұсынымдары дәріге төзімді ТБ үшін қысқа мерзімді, толығымен пероральды режимдердің клиникалық тиімділігін растады [74]. Халықаралық әріптестік ұйымдар да дәрілердің қолжетімділігіне басымдық беруде. Stop TB Partnership және Global Drug Facility бірлескен бағдарламалық ұсынымдар мен дәрілік каталогты жариялап, әсіресе төмен және орташа табысты елдер үшін терапияны ұйымдастыруда маңызды құрал ұсынды [75]. Жаңа дәрілерді қолдану барысында қауіпсіздік пен жанама әсерлерді бағалау да маңызды орын алуда. Жүргізілген жүйелі шолулар мен метаанализдер бедаквилин, делаганид және претоманид қабылдаған науқастарда жүрек ырғағының бұзылыстары, атап айтқанда QT аралығының ұзаруы жиі кездесетінін көрсетті [76, 77].

Латентті ТБ-ны емдеуге қатысты 2014 жылы жүргізілген желілік метаанализ қысқа профилактикалық режимдердің тиімді әрі қолайлы екенін дәлелдеді [78]. Дәріге сезімтал ТБ еміндегі қысқа курстардың да жоғары нәтижелер беретіні 2021 жылғы шолуларда расталды [79]. Ал соңғы зерттеулер BPaL және BPaLM режимдерінің тиімділігі мен салыстырмалы қауіпсіздігін көрсетіп отыр [80]. Латентті инфекцияны емдеуде төрт айлық рифампин курсы тоғыз айлық изониазид монотерапиясына клиникалық

тұрғыдан балама ретінде ұсынылды [81]. АҚШ-тағы CDC және NTCA тарапынан 2020 жылы жарияланған нұсқаулықта дәлелге негізделген бірнеше қысқа режимдер ұсынылып, оларды қолдану тәжірибеге енгізілді [82]. Диагностика бағытында ДДҰ 2021–2023 жылдары қабылдаған консолидирленген нұсқаулығында молекулалық тестілер мен жедел диагностикалық әдістерді қолдану қажеттігі атап өтілді [83]. Дәріге төзімді ТБ-ны басқаруға арналған 2014 жылғы нұсқаулық пен оның жаңартылған нұсқалары клиникалық тәжірибеде әлі күнге дейін қолданылады [84]. Көптеген халықаралық кәсіби қауымдастықтар (ATS, CDC, ERS, IDSA) бірігіп 2019 жылы дәріге төзімді ТБ-ны емдеу бойынша ресми нұсқаулық жариялады. Бұл құжат жаңа препараттарды қолдану, терапия ұзақтығын қысқарту және қауіпсіздікті арттыру жөнінде нақты ұсынымдар береді [85].

Туберкулёз (ТБ) және қант диабеті (ҚД) арасындағы өзара байланыс қазіргі денсаулық сақтау жүйесінде тек медициналық тұрғыдан ғана емес, саяси және стратегиялық деңгейде де күрделі мәселе ретінде қарастырылады. Сарапшылардың пікірінше, ҚД бар науқастарды ТБ-ға қарсы алдын алу, ерте диагностика және тиімді еммен қамтамасыз ету – ұлттық бағдарламалар мен жаһандық денсаулық сақтау күн тәртібінің негізгі басымдықтарының бірі [86].

ДДҰ ұсынған *End TB Strategy* туберкулёзді толық жою мақсатында интеграцияланған тәсілдерді қолдануды талап етеді. Бұл стратегияға пациентке бағдарланған емдеу, заманауи молекулалық диагностика әдістерін кеңінен енгізу және ТБ-ны басқа созылмалы аурулармен бірге басқару кіреді [87]. Соңғы жылдары барлық пероральды режимдердің енгізілуі дәріге төзімді ТБ-ны емдеуде құрылымдық жеңілдіктер беріп, емдеу тиімділігі мен ұйымдастырушылық икемділікті арттырғаны атап өтілді [88]. ДДҰ-ның клиникалық нұсқаулықтары мен саясаттық құжаттары дәріге төзімді ТБ емінде қысқа мерзімді режимдердің артықшылықтарын, қауіпсіз әрі қолжетімді әдістерді қолданудың маңыздылығын нақтылайды [89–92]. Балалар мен жасөспірімдерге арналған 2022 жылғы нұсқаулықтар осы жас тобына бейімделген терапияны қамтамасыз етуге бағытталған, бұл педиатриялық ТБ-ны басқаруда жаңа кезеңнің бастамасы болды [93, 94].

Алдын алу шаралары да саясаттық деңгейде үлкен мәнге ие. ДДҰ-ның 2020 жылғы *латентті ТБ-ны басқару жөніндегі модулі* қысқа профилактикалық режимдердің тиімділігін ерекше атап көрсетіп, бұл тәсілді қосымша аурулары бар қауіпті топтарда қолдануды ұсынды [95].

Жаһандық метаанализдер мультидәріге төзімді ТБ (MDR-TB) емінің табысты болуы белгілі бір клиникалық және бағдарламалық факторларға тәуелді екенін көрсетті [96]. Жаңа буын дәрілердің бірі – линезолид – айқын тиімділігін дәлелдегенімен, миелосупрессия сияқты айтарлықтай жанама әсерлерімен ерекшеленеді [97]. Сонымен қатар, бедаквилин, деламаид және претоманидке қатысты жүргізілген жүйелі шолулар бұл препараттардың тиімділігін растаумен қатар, QT аралығының ұзаруы сияқты жүрекке байланысты қауіптерді мұқият бақылауды қажет ететінін

көрсетті [98, 99]. Жалпы алғанда, ТБ мен ҚД қосарланған патологиясын басқару мультидисциплинарлық тәсілді, халықаралық ұсынымдарды қатаң сақтауды және әрбір аймақтың эпидемиологиялық ерекшеліктерін ескеруді талап етеді. Бұл бағыттағы табысты тәжірибелер тек ұлттық деңгейдегі денсаулық сақтау жүйесіне ғана емес, сонымен қатар жаһандық *End TB Strategy* мақсаттарына жетуге де айтарлықтай үлес қосады.

3. Қорытынды

Туберкулёз (ТБ) және қант диабеті (ҚД) арасындағы өзара байланыс қазіргі клиникалық тәжірибеде ерекше назарды қажет ететін маңызды эпидемиологиялық мәселе болып отыр. ҚД бар науқастардың ТБ-ға шалдығу қаупінің жоғары болуы, ауру ағымының ауырлығы және ем нәтижелерінің қолайсыздығы бұл топты басқаруда жекелендірілген тәсілдің қажеттілігін арттырады. Әдеби шолу нәтижелері дәрілік формалардың (таблетка, сироп, инъекция) клиникалық және фармакокинетикалық тиімділігі айтарлықтай ерекшеленетінін көрсетеді. Таблеткалар қолдануға ыңғайлы болғанымен, ҚД бар науқастарда олардың биожетімділігі гастропарезге байланысты төмендеуі мүмкін. Сироп формалары жұту қиындығы бар топтарда тиімді, ал инъекциялық формалар әсердің жедел басталуымен ерекшеленгенімен, ұзақ қолдануда бейімділіктің төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Фармакокинетикалық айырмашылықтар пероральды таблеткаларда Ттах ұзаруы, Стах төмендеуі және экспозицияның төмендеуі мүмкін екенін көрсетеді, бұл клиникалық тиімділіктің азаюына ықпал етуі ықтимал. Ал сироптарда сіңірілу тұрақтырақ, инъекциялық формалар ең жоғары және біркелкі экспозицияны қамтамасыз етеді. Сондықтан дәрілік формаларды таңдау кезінде науқастың физиологиялық жағдайы, қатар жүретін сырқаттары және терапиялық бейімділігі міндетті түрде ескерілуі тиіс.

Халықаралық ұсынымдар толық пероральды, қысқартылған және бейімделген режимдерді қолдануды қолдайды, алайда ТБ+ҚД популяциясына арналған арнайы зерттеулердің аздығы ғылыми олқылық ретінде байқалады. Болашақта фармакокинетика, дәрілік өзара әрекеттесулер және adherence-факторлар бағытында мақсатты зерттеулер жүргізу өзекті.

Қорытындылай келе, ТБ және ҚД қосарланған патологиясы бар науқастарды басқаруда келесі клиникалық және ұйымдастырушылық қадамдар маңызды:

Практикалық ұсыныстар:

- ҚД бар науқастарда пероральды таблеткалардың биожетімділігі төмендеуі мүмкін болғандықтан, дозаны жекелендіру және қажет жағдайда сироп немесе инъекциялық формаларды қолдану ұсынылады.

- Сироп формалары жұту қиындығы бар пациенттерге, балалар мен қарттарға клиникалық тұрғыдан қолайлы балама болып табылады.

- Инъекциялық формалар әсердің жедел басталуын қажет ететін немесе пероральды сіңірілу бұзылған жағдайларда тиімді.

- Терапевтік дәрі деңгейін бақылау (TDM) ТБ+ҚД популяциясында фармакокинетикалық вариабельділікті төмендетіп, ем тиімділігін арттыруға мүмкіндік береді.

- FDC (fixed-dose combination) препараттарын қолдану бейімділікті жақсартады және ем режимін жеңілдетеді.

- Жаңа тиімді режимдер (ЗНР, ІНР, ВРaL және т.б.) күрделі клиникалық жағдайларда ем нәтижелерін жақсартуға мүмкіндік береді.

- Ұлттық ТБ бағдарламаларында ТБ+ҚД науқастарды жеке тәуекел тобы ретінде қарастырып, интеграцияланған скрининг пен мониторинг жүйесін енгізу ұсынылады.

Осындай кешенді және дәлелге негізделген тәсілдер ДДҰ-ның *End TB Strategy* мақсаттарына қол жеткізуге және ТБ мен ҚД қиылысқан эпидемиясының аймақтық және жаһандық ауыртпалығын азайтуға бағытталған тиімді шешімдер ұсынады.

Қаржыландыру: Авторлар «О-ароил-β-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксим гидрохлоридінің дәрілік формаларын алу және оның фармакологиялық еру әсерін анықтау» тақырыбы бойынша жоба №05-04/250 бұйрығымен 2025 жылдың 03 сәуірінде грант алғаны үшін Абай атындағы Қазақ Ұлттық педагогикалық университетіне алғыс білдіреді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар осы мақалада келтірілген деректерде авторлар арасында мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР

*А.Б. Узакова^{*1}, А. Ерланұлы¹, Э.М. Ергалиева², К.А. Кадирбеков³*

¹Казахский Национальный педагогический университет имени Абая, Алматы, Казахстан

²Костанайский региональный университет имени А.Байтұрсынова, Костанай, Казахстан

³Институт химических наук имени А.Б. Бектурова, Алматы, Казахстан

Резюме. Введение. Туберкулёз (ТБ) и сахарный диабет (СД) всё чаще рассматриваются как клинически и эпидемиологически значимая коморбидность, которая осложняет стратегии лечения и ухудшает клинические исходы. СД повышает риск развития активного ТБ и отрицательно влияет на ответ на лечение и прогноз заболевания. *Цель данной работы* – провести сравнительный анализ клинической эффективности и биодоступности различных противотуберкулёзных лекарственных форм – таблеток, сиропов и инъекций – применяемых у пациентов с сочетанием ТБ и СД. *Результаты и обсуждение.* Обзор литературы показал, что фармакокинетические свойства каждой лекарственной формы, а также приверженность пациентов к лечению существенно влияют на эффективность терапии. Таблетированные формы широко применяются и удобны в использовании, однако их биодоступность может снижаться у пациентов с желудочно-кишечными осложнениями, связанными с СД. Сиро́пы подходят для пациентов с затруднением глотания и для детей, обеспечивая хорошую биодоступность, хотя их стабильность при хранении ниже. Инъекционные формы обеспечивают быстрое терапевтическое действие, но менее удобны для длительного лечения из-за необходимости медицинского наблюдения и возможного дискомфорта. В современных международных рекомендациях делается акцент на коротких, полностью пероральных режимах терапии и на пациент-ориентированных подходах. Однако по-прежнему отмечается недостаток фармакокинетических исследований, посвящённых популяциям пациентов с сочетанием ТБ и СД. *Заключение.* Различные лекарственные формы, используемые при лечении ТБ, обладают различными фармакокинетическими профилями и клинической эффективностью,

что необходимо учитывать при ведении пациентов с сочетанием ТБ и СД. Современные международные рекомендации отдают приоритет коротким пероральным схемам лечения, однако необходимы дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию лекарственных форм и улучшение результатов лечения у этой уязвимой категории пациентов.

Ключевые слова: туберкулёз, сахарный диабет, лекарственные формы, биодоступность, таблетки, сиропы, инъекции, фиксированные комбинации доз, фармакокинетика.

<i>Узакова Асем Бакитжановна</i>	<i>PhD</i>
<i>Ерланұлы Азамат</i>	<i>Магистр естественных наук</i>
<i>Ергалиева Эльмира Мурзабаевна</i>	<i>PhD</i>
<i>Кадирбеков Кайрат Адырбекович</i>	<i>Доктор химических наук, профессор</i>

References

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024. Geneva: WHO; **2024**.
2. Estaji F., Goletti D., Meintjes G. et al. Insights from the 2024 WHO Global TB Report. *Zoonoses*, **2025**, 5(1): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.zoon.2025.100123>
3. Sakko Y., Akhmetova Z., Zhunussov Y. et al. Epidemiology of tuberculosis in Kazakhstan: data from the Unified National Electronic Health System. *Public Health in Practice*, **2023**, 5: 100364. <https://doi.org/10.1016/j.puhip.2023.100364>
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: IDF; **2021**.
5. Franco J.V., Arriola I., Meza N. et al. Diabetes as a risk factor for tuberculosis disease: an updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, **2024**, 19(2): e0301234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301234>
6. Krishna S., Vallerskog T. Diabetes Mellitus and Tuberculosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; **2021**.
7. Antonio-Arques V., Roldan E.J., Moreno S. et al. Glycemic control and the risk of tuberculosis in patients with diabetes: a systematic review. *Front. Public Health*, **2022**, 10: 1017024. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1017024>
8. Goletti D., Meintjes G., Estaji F. et al. Insights from the 2024 WHO Global Tuberculosis Report – More Comprehensive Action, Innovation, and Investments Required. *Int. J. Infect. Dis.*, **2025**, 150: 107325. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107325>
9. Amartsengel O., Munkhbat B., Enkhjargal G. et al. Tuberculosis trends in Kazakhstan and Mongolia (2017–2021): GBD analysis. *Front. Public Health*, **2025**, 13: 1575107. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1575107>
10. Bekshin Z., Zhunussov Y., Sakko Y. et al. TB and COVID-19 mortality impact in Kazakhstan (2018–2024). *Pathogens*, **2025**, 14(6): 559. <https://doi.org/10.3390/pathogens14060559>
11. Kalizhanova A., Yerezhepov D., Kadyrov S. et al. Modeling tuberculosis dynamics in Kazakhstan using SARIMA and SIR. *Sci. Rep.*, **2024**, 14: 76721. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76721-2>
12. Yerezhepov D., Kalizhanova A., Kadyrov S. et al. Pulmonary TB epidemiology and genetics in Kazakhstan. *Front. Public Health*, **2024**, 12: 1340673. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1340673>
13. Yerezhepov D., Kalizhanova A., Kadyrov S. et al. Vitamin D status, VDR/TLR polymorphisms and pulmonary TB in Kazakhstan. *Nutrients*, **2024**, 16(4): 558. <https://doi.org/10.3390/nu16040558>
14. Bai W., Liu H., Xu J. et al. Global and national trends in TB incidence and risk factors, 2000–2021. *BMC Public Health*, **2024**, 24: 17495. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17495-6>
15. Ledesma J.R., Garcia-Basteiro A.L., Cords O. et al. Global age-specific progress towards End TB Strategy: GBD Study 2021. *Lancet Infect. Dis.*, **2024**, 24(7): 1234–1249. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00007-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00007-0)
16. Tiemersma E.W., van der Werf M.J., Borgdorff M.W. et al. Natural history of untreated pulmonary TB: a systematic review. *PLoS One*, **2011**, 6(4): e17601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017601>
17. Lönnroth K., Castro K.G., Chakaya J.M. et al. TB control and elimination 2010–2050. *Lancet*, **2010**, 375(9728): 1814–1829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60483-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60483-7)

18. Houben R.M.G.J., Dodd P.J. The global burden of latent TB infection: a re-estimation. *PLoS Med*, **2016**, 13(10): e1002152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>
19. Jeon C.Y., Murray M.B. Diabetes mellitus increases TB risk: a systematic review. *PLoS Med*, **2008**, 5(7): e152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050152>
20. Restrepo B.I. Diabetes and tuberculosis. *Microbiol. Spectrum*, **2016**, 4(6): TNMI7-0023-2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016>
21. Ruslami R., Aarnoutse R.E., Alisjahbana B. et al. Implications of the global increase of diabetes for TB control. *Trop. Med. Int. Health*, **2010**, 15(11): 1289–1299. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02625.x>
22. Critchley J.A., Restrepo B.I., Ronacher K. et al. Defining a research agenda to address the converging epidemics of TB and diabetes: part 1. *Chest*, **2017**, 152(1): 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.010>
23. Dooley K.E., Chaisson R.E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect. Dis.*, **2009**, 9(12): 737–746. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70282-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70282-8)
24. Marais B.J., Lönnroth K., Lawn S.D. et al. TB comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services. *Lancet Infect. Dis.*, **2013**, 13(5): 436–448. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70015-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70015-X)
25. Huangfu P., Ugarte-Gil C., Golub J. et al. Diabetes and TB disease: epidemiology, pathophysiology, and outcomes. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2019**, 32(3): e00038-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00038-18>
26. Lee P.H., Fu H., Lai T.C. et al. Glycemic control and the risk of TB: a cohort study. *PLoS Med.*, **2016**, 13(8): e1002072. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002072>
27. Baker M.A., Harries A.D., Jeon C.Y. et al. The impact of diabetes on TB treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med.*, **2011**, 9: 81. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-81>
28. Jiménez-Corona M.E., Cruz-Hervert L.P., García-García L. et al. Association of diabetes and TB: impact on disease severity. *Clin. Infect. Dis.*, **2013**, 57(2): 146–154. <https://doi.org/10.1093/cid/cit193>
29. Alisjahbana B., Sahiratmadja E., Nelwan E.J. et al. Type 2 diabetes mellitus effect on pulmonary TB presentation and treatment response. *Clin. Infect. Dis.*, **2007**, 45(4): 428–435. <https://doi.org/10.1086/519841>
30. Magee M.J., Narayan K.M.V. Global confluence of infectious and non-communicable diseases: the case of diabetes. *Prev. Med.*, **2013**, 57(3): 149–151. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.05.014>
31. Kapur A., Harries A.D., Lönnroth K. et al. Diabetes and TB co-epidemic: the double challenge. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **2013**, 101(1): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.03.001>
32. Noubiap J.J., Nansseu J.R., Nyaga U.F. et al. Global prevalence of diabetes in active TB: meta-analysis of 2.3M patients. *BMJ Open Diabetes Res. Care*, **2019**, 7(1): e000736. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000736>
33. World Health Organization; The Union. *Collaborative framework for care and control of TB and diabetes*. Geneva: WHO & The Union, **2011**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26290931/>
34. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment and care*. Geneva: WHO, **2025**, Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243>
35. World Health Organization. *Operational handbook on TB. Module 4: Treatment—drug-resistant TB (2022 update)*. Geneva: WHO, **2022**, Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>
36. World Health Organization; UNICEF. *Statement on child-friendly fixed-dose combinations for TB in children*. Geneva: WHO & UNICEF, **2017**, Available at: <https://www.who.int/news/item/24-03-2017-who-and-unicef-issue-joint-statement-on-the-use-of-child-friendly-fixed-dose-combinations-for-the-treatment-of-tb-in-children>
37. World Health Organization. *World's first child-friendly TB medicines in correct doses*. Geneva: WHO, **2015**, Available at: <https://www.who.int/news/item/02-12-2015-world-s-first-child-friendly-tb-medicines-in-correct-doses>
38. Stop TB Partnership; Global Drug Facility. *Pediatric formulations: access page*. Geneva: Stop TB Partnership; **2024**.
39. UNICEF Supply Division. *Medicines (paediatric/dispersible formulations)*. Copenhagen: UNICEF, **2024**, Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>

40. Agrawal S., Kaur K.J., Singh I. et al. Comparative bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from FDC vs separate formulations. *Int. J. Pharm.*, **2004**, 276(1–2): 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.02.019>
41. Xu J., Jin H., Zhu H. et al. Oral bioavailability of rifampicin, isoniazid, ethambutol and pyrazinamide in FDC vs separate formulations. *Clin. Ther.*, **2013**, 35(2): 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.01.003>
42. Court R., Chirehwa M.T., Wiesner L. et al. Quality assurance of rifampicin-containing FDCs in South Africa: dosing implications. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **2018**, 22(5): 537–543. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0697>
43. Ki M.S., Jeong D., Kang H.Y. et al. Real-world impact of FDCs on treatment outcomes of drug-susceptible TB. *BMJ Open Respir. Res.*, **2023**, 10(1): e001758. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001758>
44. European Medicines Agency. *Sirturo (bedaquiline): EPAR – product information*. Amsterdam: EMA, **2024**, Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo>
45. U.S. Food and Drug Administration. *SIRTURO® (bedaquiline) tablets – Prescribing Information*. Silver Spring, MD: FDA, **2024**, Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2024/204384Orig1s019ltr.pdf
46. European Medicines Agency. *Deltiba (delamanid): EPAR – product information*. Amsterdam: EMA, **2024**, Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/deltiba>
47. U.S. Food and Drug Administration. *Pretomanid tablets – Prescribing Information (212862/S-008)*. Silver Spring, MD: FDA, **2024**, Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/212862s008lbl.pdf
48. European Medicines Agency. *Dovprela (pretomanid): EPAR – product information*. Amsterdam: EMA, **2024**, Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dovprela>
49. Meagher A.K., Forrest A., Rayner C.R. et al. Population pharmacokinetics of linezolid in patients given enteral feedings. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2003**, 47(2): 548–553. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.2.548-553.2003>
50. Bouza E., Muñoz P. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Clin. Microbiol. Infect.*, **2001**, 7(Suppl 4): S75–S82. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2001.00061.x>
51. Beringer P., Nguyen M., Hoem N., et al. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of linezolid in hospitalized patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **2005**, 49(9): 3676–3681. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.9.3676-3681.2005>
52. Tikiso T., McIlleron H., Abdelwahab M.T., et al. Population pharmacokinetics of ethambutol in African children: a pooled analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **2022**, 77(7): 1949–1959. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac127>
53. Treatment Action Group. *An Activist's Guide to Rifapentine: TB Preventive Treatment (3HP and 1HP)*. New York: TAG, **2024**, Available at: <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/activists-guide-to-rifapentine/>
54. Gillespie S.H., Crook A.M., McHugh T.D., et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive TB (REMoxTB). *New England Journal of Medicine*, **2014**, 371(17): 1577–1587. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407426>
55. Jindani A., Harrison T.S., Nunn A.J., et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary TB (RIFAQUIN). *New England Journal of Medicine*, **2014**, 371(17): 1599–1608. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314210>
56. Merle C.S., Fielding K., Sow O.B., et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for TB (OFLOTUB). *New England Journal of Medicine*, **2014**, 371(17): 1588–1598. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315817>
57. Sterling T.R., Villarino M.E., Borisov A.S., et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent TB infection. *New England Journal of Medicine*, **2011**, 365(23): 2155–2166. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104875>
58. Swindells S., Ramchandani R., Gupta A., et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related TB. *New England Journal of Medicine*, **2019**, 380(11): 1001–1011. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806808>
59. Boeree M.J., Heinrich N., Aarnoutse R., et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin and SQ109 for drug-sensitive TB (PanACEA MAMS-TB). *Lancet Infectious Diseases*, **2017**, 17(1): 39–49. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30274-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30274-2)

60. Menzies D., et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med.*, **2018**, 379(5): 440–453. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714283>
61. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis with BPaL regimen. *New England Journal of Medicine*, **2020**, 382(10): 893–902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>
62. Conradie F., Everitt D., Olugbosi M., et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline, pretomanid and linezolid (ZeNix Trial). *New England Journal of Medicine*, **2022**, 387(9): 810–823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117764>
63. Trébucq A., Schwoebel V., Kashongwe Z., et al. Short-course regimen for MDR-TB in West Africa. *Lancet Infectious Diseases*, **2018**, 18(11): 1180–1188. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30460-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30460-1)
64. Volmink J., Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2015**, (5):CD003343. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003343.pub4>
65. Fox G.J., Menzies D. A review of the use of rifapentine for latent tuberculosis infection. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **2013**, 17(12): 1435–1441. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0354>
66. Lienhardt C., Nahid P. Advances in clinical trial design for development of new tuberculosis treatments: a call for innovation. *Lancet Infectious Diseases*, **2019**, 19(3): e64–e72. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30611-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30611-8)
67. Nunn A.J., Phillips P.P.J., Meredith S.K., et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, **2019**, 380(13): 1201–1213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811867>
68. Seddon J.A., Thee S., Jacobs K., et al. Hearing loss in patients on aminoglycosides for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, **2013**, 56(3): 391–400. <https://doi.org/10.1093/cid/cis770>
69. Albanna A.S., Smith B.M., Cowan D., et al. Fixed-dose combination anti-tuberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, **2013**, 42(3): 721–732. <https://doi.org/10.1183/09031936.00131812>
70. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention — tuberculosis preventive treatment*, 2nd ed. Geneva: WHO, **2024**, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39298638/>
71. World Health Organization. *Drug-resistant tuberculosis treatment: 2022 update*. Geneva: WHO, **2022**, Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>
72. World Health Organization. *Rapid communication: key updates to the treatment of drug-resistant TB*. Geneva: WHO, **2024**, Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240095878>
73. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Tuberculosis (NG33)*. London: NICE, **2016** (reviewed 2024), Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>
74. Mirzayev F., Viney K., Linh N.N., et al. WHO recommendations on the treatment of drug-resistant TB, 2020 update. *European Respiratory Journal*, **2021**, 57(6): 2003300. <https://doi.org/10.1183/13993003.03300-2020>
75. Stop TB Partnership; Global Drug Facility. *TB medicines catalogue & programmatic guidance*. Geneva: Stop TB Partnership, **2024**, Available at: [2025.04.07_gdf_medicines_catalog.pdf](https://www.who.int/publications/i/item/2025.04.07_gdf_medicines_catalog.pdf)
76. Harris R.C., Khan M.S., Martin L.J., et al. Adverse events of bedaquiline, delamanid and pretomanid: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, **2021**, 73(9): e3562–e3571. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1215>
77. Dooley K.E., Rosenkranz S.L., Conradie F., et al. QT effects and safety of bedaquiline-containing regimens: pooled patient data. *Clinical Infectious Diseases*, **2021**, 73(9): e1327–e1335. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1796>
78. Stagg H.R., Zenner D., Harris R.J., et al. Treatment of latent TB infection: a network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, **2014**, 161(6): 419–428. <https://doi.org/10.7326/M14-1019>
79. Sharma M., Sarin R., Dheda K., et al. Short-course regimens for drug-susceptible TB: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respiratory Medicine*, **2021**, 9(1): 45–54. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30382-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30382-2)
80. Su W., Gao M., Zhang L., et al. Efficacy and safety of BPaL/BPaLM regimens: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, **2023**, 29(10): 1203–1212. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.05.006>

81. Menzies D., Adjibimey M., Ruslami R., et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent TB infection. *New England Journal of Medicine*, **2018**, 379(5): 440–453. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714283>
82. Sterling T.R., Njie G., Zenner D., et al. Guidelines for the treatment of latent TB infection: 2020 update by the CDC and NTCA. *MMWR Recommendations and Reports*, **2020**, 69(1): 1–11. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1>
83. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis–rapid diagnostics and screening*. Geneva: WHO, **2021–2023**, Available at: <https://www.who.int/publications/b/58840>
84. WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for programmatic management of drug-resistant TB. Geneva: WHO, **2014** (with updates), Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25320836/>
85. Nahid P., Mase S., Migliori G.B., et al. Treatment of drug-resistant TB: official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **2019**, 200(10): e93–e142. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST>
86. Lönnroth K., Mor Z. TB prevention and care for people living with diabetes: a policy perspective. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **2023**, 27(12): 1025–1036. <https://doi.org/10.5588/ijtld.23.0277>
87. Uplekar M., Weil D., Lönnroth K., et al. WHO's new End TB Strategy. *Lancet*, **2015**, 385(9979): 1799–1801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60570-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60570-0)
88. D'Ambrosio L., Migliori G.B., Centis R., et al. Programmatic implications of all-oral regimens: from evidence to implementation. *European Respiratory Journal*, **2022**, 60(5): 2200305. <https://doi.org/10.1183/13993003.00305-2022>
89. Falzon D., Schünemann H.J., Harausz E., et al. WHO treatment guidelines for drug-resistant TB, 2016 update. *European Respiratory Journal*, **2017**, 49(3): 1602308. <https://doi.org/10.1183/13993003.02308-2016>
90. WHO. WHO consolidated tuberculosis guidelines digital platform (TB Knowledge Sharing). Geneva: WHO, **2024–2025**, Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240111967>
91. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: Screening. Geneva: WHO, **2021**, Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>
92. WHO. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: Screening. Geneva: WHO, **2021**, Available at: <https://www.who.int/publications/b/57554>
93. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of TB in children and adolescents. Geneva: WHO, **2022**, Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>
94. WHO. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: Management of TB in children and adolescents. Geneva: WHO, **2022**, Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>
95. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 6: Management of TB preventive treatment. Geneva: WHO, **2020**, Available at: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 6
96. Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary MDR-TB: IPD meta-analysis. *Lancet*, **2018**, 392(10150): 821–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1)
97. Horne D.J., Rockwood N., Park P.K., et al. Linezolid for drug-resistant TB: systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, **2019**, 69(9): 1507–1514. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1125>
98. Harris R.C., Khan M.S., Martin L.J., et al. Adverse events of bedaquiline, delamanid and pretomanid: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, **2021**, 73(9): e3562–e3571. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1215>
99. Dooley K.E., Rosenkranz S.L., Conradie F., et al. QT effects and safety of bedaquiline-containing regimens: pooled analysis of patient data. *Clinical Infectious Diseases*, **2021**, 73(9): e1327–e1335. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1796>