МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра
_____ Е.Л. Богдан
_____ 2025 г.

Регистрационный № 029-0625

АЛГОРИТМ ВЫБОРА СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, В ТОМ ЧИСЛЕ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ФТОРХИНОЛОНАМ

Инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:
Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»

АВТОРЫ:
к.м.н., доцент Яцкевич Н.В., к.м.н., доцент Глинская Т.Н., Солодовникова В.В., Ветушко Д.А., д.м.н., профессор Скрягина Е.М.

Минск, 2025

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

РУ-ТБ – рифампицин-устойчивый туберкулез

МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

пре-ШЛУ-ТБ – туберкулез с пре-широкой лекарственной устойчивостью

ШЛУ-ТБ – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности

МБТ – *M.tuberculosis*

НЯ – нежелательное явление

Bdq – бедаквилин

Lzd – линезолид

ПТЛП – противотуберкулезные лекарственные препараты

Pa – претоманид

QTcF – интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia)

Mfx – моксифлоксацин

Cfz – клофазимин

АСТ –аспартатаминотрансфераза

АЛТ –аланинаминотрансфераза

ВГН – верхняя граница нормы

рСКФ – расчетная скорости клубочковой фильтрации

СНЯ – серьезное нежелательное явление

Lfx – левофлоксацин

Cs – циклосерин

В настоящей инструкции по применению (далее - инструкция) изложен алгоритм выбора схемы химиотерапии пациентов рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ), в том числе с устойчивостью к фторхинолонам. Алгоритм может быть использован в составе комплекса медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с туберкулезом с множественной (МЛУ-ТБ), пре-широкой (пре-ШЛУ-ТБ) и широкой (ШЛУ-ТБ) лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза.

Алгоритм позволяет осуществить выбор схемы лечения пациента на основании результатов теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) *M.tuberculosis* (МБТ) к противотуберкулезным лекарственным препаратам (ПТЛП), индивидуальных клинических особенностей пациента и при развитии нежелательных явлений (НЯ).

Алгоритм, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для врачей-фтизиатров, иных врачей-специалистов учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с МЛУ/РУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ, ШЛУ-ТБ.

1. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически (A15), туберкулез других органов (A18.1-A18.8) с устойчивостью МБТ к рифампицину, чувствительностью или устойчивостью к фторхинолонам, бедаквилину (Bdq), линезолиду (Lzd).

2. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Невозможность перорального приема ПТЛП.

2. Наличие медицинских противопоказаний к применению отдельных ПТЛП, входящих в предполагаемую схему лечения, в соответствии с утвержденными инструкциями по медицинскому применению.

3. ТЕХНОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ АЛГОРИТМА

3.1. Алгоритм выбора схемы химиотерапии пациентов с РУ-ТБ

Алгоритм выбора схемы химиотерапии пациентов с РУ-ТБ представлен на рисунке 1.

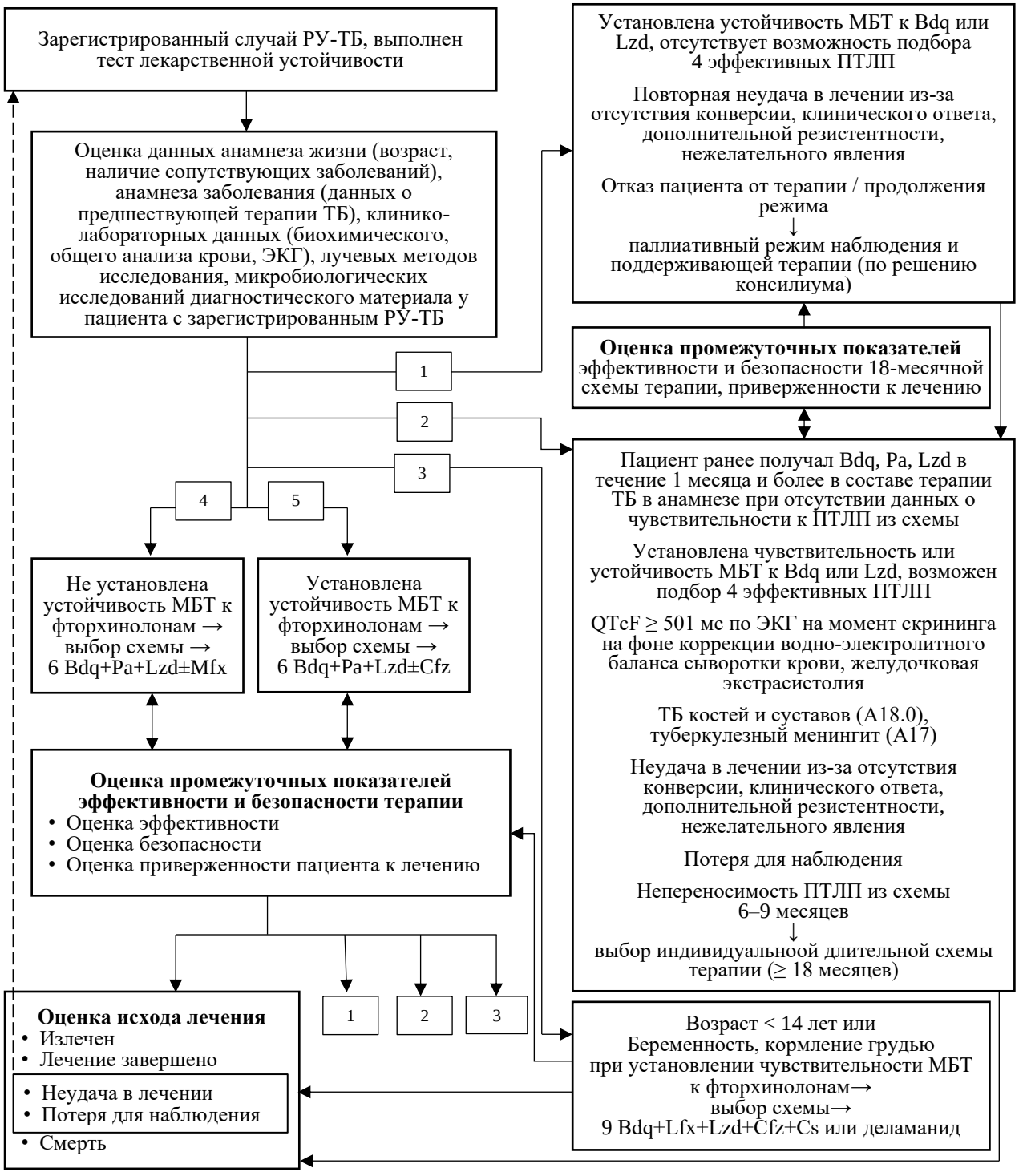

Рисунок 1 – Алгоритм выбора схемы химиотерапии пациентов с туберкулезом с РУ-ТБ, в том числе с устойчивостью к фторхинолонам с оценкой эффективности, безопасности и приверженности к терапии

Примечание: при получении результатов ТЛЧ выбор схемы осуществляется следующим образом:

1 – выявлена устойчивость МБТ к Bdq или Lzd, отсутствует возможность подбора 4 эффективных ПТЛП (ШЛУ-ТБ);

2 – выявлена чувствительность или устойчивость МБТ к Bdq или Lzd, возможен подбор 4 эффективных ПТЛП (МЛУ/РУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ, ШЛУ-ТБ);

3 – выявлена чувствительность МБТ к фторхинолонам (МЛУ-ТБ);

4 – не выявлена устойчивость МБТ к фторхинолонам (РУ-ТБ, МЛУ-ТБ);

5 – выявлена устойчивость МБТ к фторхинолонам (пре-ШЛУ-ТБ).

Выбор схемы химиотерапии пациентов с РУ-ТБ осуществляется на основании результатов теста лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза из диагностического материала пациентов, выполненного с применением быстрых молекулярно-генетических методов и жидкой питательной среды в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960.

3.2. Назначение антиретровирусной терапии при коинфекции с ВИЧ

У пациентов с РУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией рекомендуется схема антиретровирусной терапии на основе долутегравира. Не рекомендуется включение зидовудина в схему антиретровирусной терапии, поскольку зидовудин и Lzd могут вызывать миелосупрессию. Также не рекомендуется комбинация Lzd со ставудином или диданозином, в связи с риском развития периферической невропатии.

В случае необходимости одновременного применения Bdq и ритонавира рекомендуется регулярный мониторинг ЭКГ с целью исключения удлинения интервала QTcF, так как ритонавир, являясь ингибитором фермента CYP3A4, может повышать концентрацию Bdq в крови.

3.3. Контролируемые параметры эффективности и безопасности лечения

3.3.1. Параметры эффективности

По результатам **бактериологического исследования**:

- наличие конверсии мокроты;
- отсутствие реверсии (повторного выявления бактериовыделения после достижения конверсии).

По результатам **рентгенологического исследования**:

- уменьшение выраженности инфильтративно-воспалительных и деструктивных изменений в легочной ткани.

3.3.2. Параметры безопасности для продолжения и осуществления полного курса химиотерапии

По результатам **электрокардиографического исследования**:

- отсутствие удлинения интервала QTcF ≥ 501 мс;
- отсутствие двунаправленной тахикардии, полиморфной желудочковой тахикардии;
- отсутствие признаков или симптомов серьезной аритмии.

По результатам **биохимического анализа крови:**

- отсутствие повышения общего билирубина более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН);
- отсутствие повышения активности АЛТ и/или АСТ более чем в 5 раз выше ВГН;
- отсутствие снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин/1,73 $м^2$;
- отсутствие снижения уровня калия ниже 2,4 ммоль/л;
- отсутствие снижения уровня магния ниже 0,44 ммоль/л;
- отсутствие снижения уровня ионизированного кальция ниже 0,9 ммоль/л;
- отсутствие снижения уровня общего кальция ниже 1,74 ммоль/л.

По результатам **общего анализа крови:**

- отсутствие снижения уровня гемоглобина ниже 80 г/л;
- отсутствие снижения количества тромбоцитов ниже 50,0 × 10^9/л;
- отсутствие снижения количества лейкоцитов ниже 2,0 × 10^9/л;
- отсутствие снижения количества нейтрофилов ниже 0,75 × 10^9/л.

По результатам **офтальмологического обследования:**

- отсутствие признаков невропатии зрительного нерва;

- отсутствие снижения остроты зрения ниже 0,5 по таблице Сивцева–Головина (или 20/40 [6/12] по таблице Снеллена) у пациентов с исходной остротой зрения выше данного уровня;
- отсутствие появления или прогрессирования нарушений цветового восприятия.

По результатам **оценки неврологического статуса:**

- отсутствие признаков периферической невропатии выше степени 1 (таблица 1);
- отсутствие прогрессирования ранее выявленной периферической невропатии выше степени 1;
- отсутствие судорог.

4. ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АЛГОРИТМА И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

У пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ, ШЛУ-ТБ возможно развитие следующих серьезных НЯ (СНЯ), НЯ особого интереса при проведении химиотерапии (таблица 1–6):

- периферическая невропатия (при применении Lzd);
- невропатия зрительного нерва (при применении Lzd);
- миелосупрессия (при применении Lzd);
- удлинение интервала QTcF (при применении Bdq, Mfx, Cfz);
- гепатотоксичность (при применении Bdq, Pa, Mfx, Cfz);
- нефротоксичность (при применении левофлоксацина (Lfx)).

При применении циклосерина (Cs) возможно развитие судорог, депрессивных расстройств, психотических реакций, суицидальных мыслей и поведения.

При возникновении указанных нежелательных явлений препарат подлежит отмене.

В качестве противосудорожной терапии рекомендуется применение вальпроевой кислоты.

Применение карбамазепина противопоказано, поскольку он индуцирует метаболизм Bdq и может снижать его концентрацию в плазме крови.

При возникновении СНЯ выполняется одно из следующих действий:

- динамическое медицинское наблюдение (контроль) без изменения дозы препарата (при отсутствии прогрессирования);
- снижение дозы ПТЛП;
- временная приостановка приема лекарственного препарата или всей схемы химиотерапии;
- отмена препарата / схемы лечения.

При необходимости проводится симптоматическая терапия до разрешения НЯ/СНЯ.

Таблица 1. Степени тяжести периферической невропатии и алгоритм действий при выявлении у пациентов признаков периферической невропатии в зависимости от степени тяжести

<table>
<tr><td colspan="4">CTCAE*, степень тяжести периферической невропатии (парестезии (жжение, покалывание, онемение), снижения вибрационной чувствительности)</td></tr>
<tr><td>Степень 1: легкая</td><td>Степень 2: умеренно тяжелая</td><td>Степень 3: тяжелая</td><td>Степень 4: угрожающая жизни</td></tr>
<tr><td>Незначительный дискомфорт. Субъективная оценка выраженности парестезии по шкале от 1 до 10 – 1–3 балла. Восприятие вибрации [#] – 6–10 секунд</td><td>Умеренный дискомфорт; требуется ненаркотическая анальгезия. Субъективная оценка тяжести симптомов – 4–6 баллов. Восприятие вибрации – < 5 секунд</td><td>Сильный дискомфорт; требуется наркотическая анальгезия. Субъективная оценка – 7–10 баллов. Восприятие вибрации не определяется</td><td>Инвалидизирующая невропатия или некупируемая симптоматика, несмотря на наркотическую анальгезию</td></tr>
<tr><td colspan="4">Алгоритм действий</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Динамическое наблюдение пациента для своевременного выявления возможного прогрессирования симптомов</td><td>Тщательное клиническое наблюдение, аналогичное при степени 1</td><td colspan="2">При возникновении НЯ в первые 9 недель лечения – рекомендуется перевод пациента на длительный режим лечения с исключением Lzd^</td></tr>
<tr><td>Если НЯ развивается после 9-й недели лечения, возможна временная приостановка приема Lzd на 1–2 недели, затем возобновление приема Lzd в дозе 600–300 мг/сутки в зависимости от переносимости</td><td colspan="2">Если НЯ развивается после 9-й недели лечения, необходимо приостановить прием Lzd на 2–4 недели; при снижении тяжести симптомов до степени 2 – возобновить прием Lzd в дозе 300 мг/сутки</td></tr>
<tr><td>Если НЯ возникает в течение последних 8 недель лечения, возможна отмена Lzd</td><td colspan="2">Если НЯ возникает в течение последних 8 недель лечения – прекратить прием Lzd</td></tr>
<tr><td colspan="3">Возможно применение габапентина или прегабалина под контролем скорости клубочковой фильтрации. Отменять габапентин и прегабалин необходимо уменьшая дозу в течение недели. Габапентин и Lzd могут повысить уровень серотонина, что связано с риском развития серотонинового синдрома; необходим клинический мониторинг на наличие признаков данного состояния.</td></tr>
</table>

*CTCAE – международная классификация степени тяжести, версия 5 от 14.11.2016 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, https://endtb.org/resources/pharmacovigilance)

[#] Оценка вибрационной чувствительности по: Schaper NC, et al. *IWGDF Guidelines 2023, Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3657. DOI: 10.1002/dmrr.3657.

^ Для 9-месячных и длительных режимов – при возникновении НЯ в первые 9 недель терапии и отмене Lzd не требуется изменения режима лечения.

Таблица 2. Степени тяжести миелосупрессии (анемии, тромбоцитопении или нейтропении) и алгоритм действий при выявлении у пациентов миелосупрессии в зависимости от степени тяжести

<table>
<tr><td colspan="4">CTCAE*, степень тяжести миелосупрессии</td></tr>
<tr><td>Степень 1: легкая</td><td>Степень 2: умеренно тяжелая</td><td>Степень 3: тяжелая</td><td>Степень 4: угрожающая жизни</td></tr>
<tr><td colspan="4">Уровень гемоглобина</td></tr>
<tr><td>105–95г/л</td><td>94–80г/л</td><td>79–65г/л или снижение гемоглобина на 25% или более от исходного уровня</td><td>< 65 г/л</td></tr>
<tr><td colspan="4">Уровень тромбоцитов</td></tr>
<tr><td>99,999–75 × 10^9/л</td><td>74,999–50 × 10^9/л</td><td>49,999–20 × 10^9/л</td><td>< 20 × 10^9/л</td></tr>
<tr><td colspan="4">Уровень нейтрофилов</td></tr>
<tr><td>1,5–1,0 × 10^9/л</td><td>0,999–0,75 × 10^9/л</td><td>0,749–0,5 × 10^9/л</td><td><0,5 × 10^9/л</td></tr>
<tr><td colspan="4">Алгоритм действий</td></tr>
<tr><td colspan="4">Анемия</td></tr>
<tr><td>Мониторинг общего анализа крови не реже одного раза в 2 недели</td><td colspan="3">Рассмотреть необходимость госпитализации. Рекомендуется проведение контроля общего анализа крови не реже одного раза в неделю. Рекомендуется определение уровня сывороточного железа, при его снижении – применение препаратов железа с интервалом не менее 3 часов после приема моксифлоксацина для исключения лекарственного взаимодействия.
Рекомендуется применение фолиевой кислоты и витамина B_{12} по показаниям</td></tr>
<tr><td colspan="4">Анемия, тромбоцитопения, нейтропения</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Динамическое наблюдение. Мониторинг общего анализа крови не реже одного раза в 2 недели</td><td>Если НЯ возникает в течение первых 9 недель терапии – приостановить прием Lzd на 1–2 недели, затем возобновить прием Lzd в дозе 600–300 мг/сутки</td><td colspan="2">Если НЯ возникает в первые 9 недель лечения, рекомендуется перевод пациента на длительный режим лечения с исключением Lzd^</td></tr>
<tr><td>Если НЯ возникает после 9 недели терапии – приостановить прием Lzd на 1–2 недели, затем возобновить прием Lzd в дозе 300 мг/сутки</td><td colspan="2">Если НЯ возникает после 9 недели лечения, рекомендуется временная приостановка приема Lzd на 1–2 недели, затем при восстановлении показателей общего анализа крови до степени 2 необходимо возобновить прием Lzd в дозе 300 мг/сутки
Необходимо рассмотреть вопрос о переливания компонентов крови</td></tr>
<tr><td>Если НЯ возникает в течение последних 8 недель лечения, допускается отмена Lzd</td><td colspan="2">Если НЯ возникает в последние 8 недель лечения, необходимо прекратить прием Lzd</td></tr>
</table>

*CTCAE – международная классификация степени тяжести, версия 5 от 14.11.2016 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, https://endtb.org/resources/pharmacovigilance).

^ Для 9-месячных и длительных режимов – при возникновении НЯ в первые 9 недель терапии и отмене Lzd не требуется изменения режима лечения.

Таблица 3. Степени тяжести удлинения интервала QTcF и алгоритм действий при выявлении у пациентов удлинения интервала QTcF в зависимости от степени тяжести

CTCAE*, степень тяжести удлинения интервала QTcF			
Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
450–480 мс	481–500 мс	> 500 мс без признаков или симптомов серьезной аритмии	> 500 мс и одно из следующего: Пируэтная тахикардия (Torsades de pointes), полиморфная желудочковая тахикардия или признаки и симптомы серьезной аритмии
Алгоритм действий			
Рекомендуется проведение мониторинга ЭКГ и контроль уровня электролитов в крови (калий, магний, кальций). При наличии показаний – проведение заместительной терапии (при гипокалиемии, гипомагниемии, гипокальциемии)		Рекомендуется повторное проведение ЭКГ (пациент должен находиться в состоянии покоя не менее 10 минут до исследования). Рассмотреть необходимость госпитализации. При QTcF > 500 мс в покое – приостановить прием Mfx или Cfz, рекомендуется проведение ЭКГ через 2–5 дней. Исключить **прием других лекарственных препаратов**, удлиняющих интервал QTcF. Исключить гипотиреоз. При выявленных электролитных нарушениях (гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия) – проведение заместительной терапии При QTcF ≤ 500 мс – возможно возобновление приема Mfx или Cfz	Рекомендуется немедленное прекращение приема ПТЛП, потенциально удлиняющих интервал QTcF. **Рассмотреть необходимость экстренной госпитализации**. Исключить **прием других лекарственных препаратов**, удлиняющих интервал QTcF. Исключить гипотиреоз. При выявленных электролитных нарушениях (гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия) – проведение заместительной терапии

*CTCAE – международная классификация степени тяжести, версия 5 от 14.11.2016 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, https://endtb.org/resources/pharmacovigilance)

Таблица 4. Степени тяжести неврита зрительного нерва и алгоритм действий при выявлении у пациентов признаков неврита зрительного нерва в зависимости от степени тяжести

CTCAE*, степень тяжести неврита зрительного нерва			
Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Бессимптомное течение, выявленное при офтальмологическом обследовании	Умеренное снижение остроты зрения (лучшая скорректированная острота зрения - 20/40 (6/12) или ≥ 0,5 по таблице Сивцева–Головина	Выраженное снижение остроты зрения (лучшая скорректированная острота зрения хуже, чем 20/40 (6/12) (<0,5 по таблице Сивцева–Головина), но лучше, чем 20/200 (6/60) (до 0,1 по таблице Сивцева–Головина)	Тяжелое снижение остроты зрения (лучшая скорректированная острота зрения 20/200 (6/60) (0,1 по таблице Сивцева–Головина) или хуже
Алгоритм действий			
При развитии НЯ в первые 9 недель терапии – прекратить прием Lzd, повторное назначение не рассматривать, рекомендуется перевод пациента на длительный режим лечения^. Рекомендуется проведение офтальмологического обследования, включающего оценку остроты зрения, цветового восприятия и состояния зрительного нерва, с последующей оценкой необходимости коррекции выявленных нарушений в соответствии с клиническими показаниями			
При возникновении НЯ после 9-й недели терапии – прекратить прием Lzd, повторное назначение не рассматривать. Продолжение противотуберкулезной терапии осуществляется без применения Lzd. Рекомендуется проведение офтальмологического обследования, включающего оценку остроты зрения, цветового восприятия и состояния зрительного нерва, с последующей оценкой необходимости коррекции выявленных нарушений в соответствии с клиническими показаниями			

CTCAE* – международная классификация степени тяжести, версия 5 от 14.11.2016 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, https://endtb.org/resources/pharmacovigilance)

^ Для 9-месячных и длительных режимов – при возникновении НЯ в первые 9 недель терапии и отмене Lzd не требуется изменения режима лечения.

Таблица 5. Степени тяжести гепатотоксичности и алгоритм действий при выявлении у пациентов гепатотоксичности в зависимости от степени тяжести

<table>
<tr><td colspan="4">CTCAE*, степень тяжести повышения активности АЛТ, АСТ</td></tr>
<tr><td>Степень 1: легкая</td><td>Степень 2: умеренно тяжелая</td><td>Степень 3: тяжелая</td><td>Степень 4: угрожающая жизни</td></tr>
<tr><td>>1,1–3,0 × ВГН</td><td>>3,0–5,0 × ВГН</td><td>>5,0–20,0 × ВГН</td><td>>20,0 × ВГН</td></tr>
<tr><td colspan="4">Алгоритм действий</td></tr>
<tr><td colspan="4">Следует исключить другие возможные причины гепатотоксичности – например, употребление алкоголя, наличие вирусного гепатита, прием гепатотоксичных лекарственных препаратов для лечения сопутствующих заболеваний</td></tr>
<tr><td colspan="4">Проведение дезинтоксикационной терапии требуется при наличии клинических показаний</td></tr>
<tr><td colspan="2">Рекомендуется продолжить противотуберкулезную терапию с регулярным контролем биохимических показателей (АЛТ/АСТ) до их нормализации</td><td colspan="2">Необходимо приостановить прием всех лекарственных препаратов, в том числе противотуберкулезных, с последующим еженедельным мониторингом активности АСТ/АЛТ. Возобновление терапии проводится после снижения активности АЛТ/АСТ ≤ 3 × ВГН</td></tr>
</table>

CTCAE* – международная классификация степени тяжести, версия 5 от 14.11.2016 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, https://endtb.org/resources/pharmacovigilance)

Таблица 6. Степени тяжести нефропатии и алгоритм действий при выявлении у пациентов острого повреждения почек в зависимости от степени тяжести

<table>
<tr><td colspan="4">CTCAE*, степень тяжести острого повреждения почек</td></tr>
<tr><td>Степень 1: легкая</td><td>Степень 2: умеренно тяжелая</td><td>Степень 3: тяжелая</td><td>Степень 4: угрожающая жизни</td></tr>
<tr><td>< НГН – 60 мл/мин/1,73 м^2</td><td>рСКФ 59–30 мл/мин/1,73 м^2</td><td>рСКФ 29–15 мл/мин/1,73 м^2</td><td>рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м^2, требуется диализ</td></tr>
<tr><td colspan="4">Алгоритм действий</td></tr>
<tr><td colspan="4">Необходимо исключить другие причины нефротоксичности</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Коррекция дозы не требуется</td><td>Lfx – 750–1000 мг 3 раза в неделю при рСКФ < 50 мл/мин/1,73 м²

Меропенем – 1000 мг каждые 12 часов</td><td colspan="2">Lfx – 750–1000 мг 3 раза в неделю

Cs – 250 мг 1 раз в день или 500 мг 3 раза в неделю

Меропенем – при рСКФ 10–25 мл/мин/1,73 м² доза 500 мг каждые 12 часов; при рСКФ <10 мл/мин/1,73 м² – доза 500 мг каждые 24 часа

Амоксициллин/клавуланат – при рСКФ 10–30 мл/мин/1,73 м² доза амоксициллина 1000 мг 2 раза в день; при рСКФ <10 мл/мин/1,73 м² – доза амоксициллина 1000 мг 1 раз в день</td></tr>
<tr><td>Имипенем/циластатин – 500 мг каждые 8 часов</td><td>Имипенем/циластатин – доза 500 мг каждые 12 часов</td><td>Имипенем/циластатин – применять не следует</td></tr>
</table>

*CTCAE – международная классификация степени тяжести, версия 5 от 14.11.2016 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, https://endtb.org/resources/pharmacovigilance)