**Клінічний протокол  
з лікування лікарсько-стійкого туберкульозу**

Цей документ є перекладом «Зведеної настанови з лікування лікарсько-стійкого туберкульозу» (2019 р.), розробленої Всесвітньою організацією охорони здоров’я.

Цей переклад не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров’я.

Всесвітня організація охорони здоров’я не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу.

Оригінальне видання англійською мовою є автентичним виданням.

ЗМІСТ

[**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ 4**](#_Toc18416315)

[**ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ 7**](#_Toc18416316)

[**КОРОТКИЙ ОГЛЯД 10**](#_Toc18416317)

[**РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА КОМЕНТАРІ 18**](#_Toc18416318)

[Розділ 1. Схеми для лікування ізоніазид-резистентного  
туберкульозу 18](#_Toc18416319)

[Розділ 2. Склад довгострокових схем лікування   
мультирезистентного туберкульозу 30](#_Toc18416320)

[Розділ 3. Тривалість довгострокових схем лікування  
мультирезистентного туберкульозу 48](#_Toc18416321)

[Розділ 4. Застосування стандартизованої короткострокової схеми лікування мультирезистентного туберкульозу 54](#_Toc18416322)

[Розділ 5. Моніторинг реакції пацієнта на лікування  
мультирезистентного туберкульозу із застосуванням   
культурального дослідження 65](#_Toc18416323)

[Розділ 6. Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів на схемах протитуберкульозних препаратів другого ряду 71](#_Toc18416324)

[Розділ 7. Хірургічні втручання у пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом 73](#_Toc18416325)

[Розділ 8. Надання допомоги та підтримки пацієнтам з мультирезистентним/рифампіцин-резистентним туберкульозом 75](#_Toc18416326)

[**ПРІОРИТЕТИ ДОСЛІДЖЕННЯ 91**](#_Toc18416327)

[**ПОДЯКА 96**](#_Toc18416328)

[**ЛІТЕРАТУРА 104**](#_Toc18416329)

[**Додаток 1.**Запитання PICO **119**](#_Toc18416330)

[**Додаток 2.** Дозування препаратів для лікування МРТБ у дорослих  
та дітей із врахуванням діапазону маси тіла **132**](#_Toc18416331)

**Онлайн-додатки:**

Додаток 3. Порядок денний засідань ГРН

Додаток 4. Учасники засідань ГРН

Додаток 5. Декларації інтересів

Додаток 6. Основні методи

Додаток 7. Підсумкові таблиці доказових даних за системою GRADE

Додаток 8. Таблиці доказових даних за системою GRADE для визначення рекомендацій

Додаток 9. Підсумки неопублікованих даних, планів аналізів та звітів щодо систематичних оглядів

Дана зведена настанова є результатом перегляду Групою з розробки настанов рекомендацій з 2011 по 2018 рр., проведеного відповідно до вимог ВООЗ (*див.* онлайн-додатки 3–5) *(1)*. Цей документ заміщає інші рекомендації ВООЗ щодо лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу, видані після 2011 р. *(2–6)* (а також рекомендації щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу; *див.* Вставку). У даному документі наведено запитання PICO (населення, втручання, компаратор, результати), на основі яких було визначено рекомендації та проведено перегляд дозування препаратів у схемах другого ряду із ключовими посиланнями (*див.* Додаток 1 та 2). В онлайн-додатках наведено дані про учасників ГРН та проведену ними роботу, основні використані методи розробки рекомендацій, перелік доказових даних та заходів щодо реалізації за системою GRADE (Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання) для кожної рекомендації, а також для неопублікованих даних, планів аналізу даних та звітів про проведення систематичних оглядів (*див.* онлайн-додатки 3–9). Рекомендації з впровадження та іншу практичну інформацію буде наведено у наступному оновленні посібника ВООЗ з програмного менеджменту туберкульозу.

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

**Скорочення назв лікарських засобів**

|  |  |
| --- | --- |
| **Am** | амікацин |
| **Amx-CIv** | амоксіцилін-клавуланова кислота |
| **Bdq** | бедаквілін |
| **Cfz** | клофазимін |
| **Cm** | капреоміцин |
| **Cs** | циклосерін |
| **Dim** | деламанід |
| **E** | етамбутол |
| **Eto** | етіонамід |
| **Gfx** | гатіфлоксацин |
| **Hh** | ізоніазид у високих дозах |
| **(H)REZ** | (ізоніазид)-рифампіцин-етамбутол-піразинамід |
| **Imp-CIn** | іміпенем-циластатин |
| **Km** | канаміцин |
| **Lfx** | левофлоксацин |
| **Lzd** | лінезолід |
| **Mfx** | моксіфлоксацин |
| **Mpm** | меропенем |
| **PAS** | парааміносаліцилова кислота |
| **Pto** | протіонамід |
| **R** | рифампіцин |
| **S** | стрептоміцин |
| **T** | тіоацетазон |
| **Trd** | теризидон |
| **Z** | піразинамід |

**Скорочення загальних термінів**

|  |  |
| --- | --- |
| **aDSM** | система активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів (active TB drug safety monitoring and management) |
| **aOR** | скориговане співвідношення шансів (adjusted odds ratio) |
| **DALY** | рік життя з поправкою на інвалідність (disability-adjusted life year) |
| **DOT** | лікування під безпосереднім наглядом (directly observed treatment) |
| **GDF** | Глобальний механізм забезпечення лікарськими засобами (Global Drug Facility) |
| **GRADE** | Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) |
| **IQR** | інтерквартильний розмах (interquartile range) |
| **ITT** | призначене лікування (intention to treat) |
| **KNCV** | Туберкульозний фонд KNCV |
| **LPA** | лінійний зонд-аналіз (line probe assay) |
| **MTBDRsl** | дослідження резистентності генотипу *Mycobacterium tuberculosis* до препаратів другого ряду (GenoType Mycobacterium tuberculosis drug-resistant second-line assay) |
| **PICO** | населення, втручання, компаратор, результати (Population, Intervention, Comparator, Outcomes) |
| **SGOT** | глутамат оксалоацетат трансаміназа (serum glutamic oxaloacetic transaminase) |
| **SMS** | послуга коротких повідомлень |
| **USAID** | Агентство США з міжнародного розвитку (United States Agency for International Development) |
| **VOT** | лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відео (video-observed treatment) |
| **АРТ** | антиретровірусна терапія |
| **АСТ** | аспартатамінотрансфераза |
| **АТТ** | Американське торакальне товариство |
| **ВІЛ** | вірус імунодефіциту людини |
| **ВООЗ** | Всесвітня організація охорони здоров’я |
| **ВООЗ/GTB** | Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом  (Global Tuberculosis Programme) |
| **ГЗР** | Група зовнішнього рецензування |
| **ГРН** | Група з розробки настанови |
| **ДІ** | довірчий інтервал (95%) |
| **ІДП** | індивідуальні дані пацієнтів |
| **ІДПд** | індивідуальні дані дорослих пацієнтів |
| **КПН** | Комітет ВООЗ із перегляду настанов |
| **КПФД** | комбіновані препарати з фіксованим дозуванням |
| **ЛЖВ** | люди, які живуть з ВІЛ |
| **ЛС-ТБ** | лікарсько-стійкий туберкульоз |
| **ЛТБІ** | латентна туберкульозна інфекція |
| **МА ІДП** | метааналіз індивідуальних даних пацієнтів |
| **МР/Риф-ТБ** | мультирезистентний/рифампіцин-резистентний туберкульоз |
| **МРТБ** | мультирезистентний туберкульоз |
| **Нрез-ТБ** | підтверджений чутливий до рифампіцину,  резистентний до ізоніазиду туберкульоз |
| **ПТП** | протитуберкульозний препарат |
| **Риф-ТБ** | рифампіцин-резистентний туберкульоз |
| **РКД** | рандомізоване контрольоване дослідження |
| **СНІД** | синдром набутого імунодефіциту |
| **СНЯ** | серйозні небажані явища |
| **ТБ** | туберкульоз |
| **ТБ-ШМР** | туберкульоз із широкою медикаментозною резистентністю |
| **ТМЧ** | тест на медикаментозну чутливість |
| **ФК/ФД** | фармакокінетика/фармакодинаміка |
| **ЦКЗ** | Центри з контролю та профілактики захворювань США |
| **ЦНС** | центральна нервова система |

# Визначення основних термінів

**Довгострокові схеми лікування мультирезистентного туберкульозу** – це схеми, що використовують для лікування мультирезистентного туберкульозу/рифампіцин-резистентного туберкульозу. Вони тривають 18 міс або більше, можуть бути стандартизованими або індивідуалізованими. Такі схеми зазвичай розробляють із включенням мінімальної кількості протитуберкульозних препаратів другого ряду, які вважаються ефективними на основі історії хвороби або даних медикаментозної резистентності. Характеристики та показання для застосування таких схем детальніше розглянуто у розділах 2 і 3 даної настанови частини «Рекомендації та коментарі». Раніше для визначення таких схем використовували термін «стандартні», проте у 2016 р. його вживання припинили.

**Ізоніазид-резистентний туберкульоз (Hрез-ТБ)** означає наявність штамів *Mycobacterium tuberculosis*, які мають резистентність до ізоніазиду та чутливість до рифампіцину, що було підтверджено *in vitro*.

**Інтенсивна (або ін’єкційна) фаза лікування** (як це поняття застосовується у даній настанові та в оглядах доказових даних, на яких базуються рекомендації) – це початкова фаза коротшого або більш тривалого лікування мультирезистентного туберкульозу, під час якої застосовують ін’єкційний препарат – амікацин, капреоміцин, канаміцин або стрептоміцин. Схеми без ін’єкційного препарату вважають такими, що не мають інтенсивної фази.

**Короткострокова схема лікування мультирезистентного туберкульозу** означає курс лікування мультирезистентного туберкульозу/рифампіцин-резистентного туберкульозу, що триває 9–12 міс, є переважно стандартизованим, а також має склад і тривалість, максимально наближену до тих, по яких є документовані доказові дані. Характеристики та показання для застосування такої схеми детальніше розглянуто у розділі 4 даної настанови частини «Рекомендації та коментарі».

**Новий випадок** визначається як новозареєстрований епізод туберкульозу в пацієнта, який раніше ніколи не проходив протитуберкульозне лікування або приймав протитуберкульозні препарати менше 1 міс.

**Полірезистентність** означає резистентність до більше ніж одного протитуберкульозного препарату першого ряду, окрім резистентності до ізоніазиду та рифампіцину разом.

**Протитуберкульозний препарат другого ряду** – це препарат для лікування медикаментозно-резистентного туберкульозу. Протитуберкульозні препарати першого ряду, що використовували для лікування чутливого туберкульозу (етамбутол, ізоніазид та піразинамід), можуть бути застосовані також у схемах лікування мультирезистентного туберкульозу (стрептоміцин на сьогодні вважають протитуберкульозним препаратом другого ряду і використовують лише як заміну амікацину, коли амікацин недоступний або є підтверджена резистентність до нього).

**Раніше проліковані пацієнти** – це пацієнти, що отримували в минулому протитуберкульозні препарати протягом 1 міс або більше. Вони могли проходити лікування із застосуванням препаратів першого ряду для чутливого туберкульозу або другого ряду для резистентних форм (наприклад, короткостроковою схемою для лікування мультирезистентного туберкульозу).

Категорії **результатів лікування**, використані у цій настанові, і термін **рецидив** застосовують згідно визначень, узгоджених протитуберкульозними програмами, якщо не зазначено інше *(12, 13)*.

**Рифампіцин-резистентний туберкульоз (Риф-ТБ)** – це штами, які вважають нечутливими до рифампіцину на основі проведення тестування з медикаментозної чутливості, внаслідок чого для лікування таких випадків підходять схеми, що застосовують для лікування мультирезистентного туберкульозу. Рифампіцин-резистентні штами туберкульозу можуть бути чутливими чи стійкими до ізоніазиду (наприклад, мультирезистентний туберкульоз) або резистентними до інших протитуберкульозних препаратів першого ряду (полірезистентний туберкульоз), або резистентними до протитуберкульозних препаратів другого ряду (наприклад, туберкульоз із широкою медикаментозною резистентністю). У даній настанові, як і в інших джерелах, випадки мультирезистентного туберкульозу та рифампіцин-резистентного туберкульозу часто об’єднують терміном «мультирезистентний туберкульоз/рифампіцин-резистентний туберкульоз».

**Серйозні небажані явища (СНЯ)**, за даними оглядів, проведених під час розробки «Настанови ВООЗ з лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу» 2018 р., – це такі небажані явища, що класифікують за ступенем 3 (тяжкі), ступенем 4 (загрожують життю чи обмежують життєдіяльність) або ступенем 5 (смерть, пов’язана з небажаним явищем), або які призвели до передчасної зупинки застосування препарату. Також СНЯ часто визначаються як небезпечні явища, що призводять до смертельного наслідку або створюють загрозу для життя, госпіталізації або подовження її терміну, персистуючого або значного обмеження життєдіяльності чи виникнення вродженої аномалії *(11)*. Ведення випадків виникнення СНЯ може вимагати припинення прийому препарату, який міг спричинити подібне явище.

**Ступінь тяжкості захворювання** у пацієнтів віком понад 14 років зазвичай визначають за наявністю каверн, двостороннього захворювання на рентгенограмі грудної клітки або бактеріовиділення у мазку (*див.* Додаток 9). Ступінь тяжкості захворювання у пацієнтів віком менше 15 років зазвичай визначають за наявністю каверн, двостороннього захворювання на рентгенограмі грудної клітки або позалегеневих форм захворювання, окрім лімфаденопатії (пухлина периферійних вузлів або ізольована пухлина середостіння без стиснення) *(9)*. При визначенні ступеня тяжкості захворювання у дітей можна ще звернути увагу на випадки істотної недостатності харчування (визначається за синдромом або показниками), прогресуючої імуносупресії або наявність позитивних результатів бактеріологічного дослідження на туберкульоз (мазок, Xpert MTB/RIF, посів).

**Тест на медикаментозну чутливість (ТМЧ)** означає проведення тестування *in vitro* за допомогою або методів фенотипування для визначення чутливості, або молекулярних технік для виявлення мутацій, що зумовлюють медикаментозну резистентність *(7, 8)*.

# короткий огляд

Штами туберкульозу (ТБ) з лікарською стійкістю (ЛС-ТБ) важче піддаються лікуванню, ніж чутливий до лікарських засобів ТБ, загрожуючи світовому прогресу в досягненні цілей стратегії Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) щодо подолання ТБ. Таким чином, існує критична потреба у розробленні нових рекомендацій щодо лікування та допомоги пацієнтам з ЛС-ТБ, заснованих на найбільш свіжих та вичерпних доказових даних. З огляду на це, «Зведена настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу» відповідає потребам ВООЗ щодо інформування медичних працівників країн-учасниць про заходи з покращення лікування ЛС-ТБ.

З 2011 по 2018 рр. ВООЗ було розроблено та видано стратегічні рекомендації щодо лікування та догляду за пацієнтами з ЛС-ТБ, засновані на доказових даних. Ці рекомендації було представлено у декількох документах ВООЗ та відповідних додатках (*див.* Вставку), зокрема у публікації ВООЗ «Настанова із лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу» (оновлення 2018 р.), виданій у грудні 2018 р. Стратегічні рекомендації у кожній з цих настанов було розроблено скликаними ВООЗ групами з розробки настанов (ГРН) із використанням підходу GRADE (системи градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) для підсумовування доказових даних та визначення стратегічних рекомендацій, а також надання відповідних коментарів. ГРН складалися з міждисциплінарних груп зовнішніх експертів із досвідом щодо різних аспектів програмного та клінічного менеджменту ЛС-ТБ, а також осіб, що зазнали впливу цього захворювання. Методи, використані для розробки рекомендацій, було визначено відповідно до вимог Комітету ВООЗ із перегляду настанов (КПН), і КПН наглядав за розробкою кожної з настанов.

|  |
| --- |
| **Вставка. Настанови ВООЗ із лікування ТБ, включені до «Зведеної настанови ВООЗ з лікування лікарсько-стійкого туберкульозу»**  Настанова з програмного менеджменту лікарсько-стійкого туберкульозу: оновлення 2011 р.  Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva, World Health Organization. 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).  Застосування бедаквіліну при лікуванні мультирезистентного туберкульозу: тимчасові стратегічні рекомендації.  The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2013 (WHO/HTM/TB/2013.6).  Застосування деламаніду при лікуванні мультирезистентного туберкульозу: тимчасові стратегічні рекомендації.  The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2014 (WHO/HTM/TB/2014.23).  Застосування деламаніду при лікуванні мультирезистентного туберкульозу у дітей та підлітків: тимчасові стратегічні рекомендації.  The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14).  Настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу: оновлення 2016 р.  WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva, World Health Organization. 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4).  Настанова з лікування та догляду пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом: оновлення 2017 р.  Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care: 2017 update. Geneva, World Health Organization. 2017 (WHO/HTM/TB/2017.05).  Настанова ВООЗ із лікування ізоніазид-резистентного туберкульозу. Додаток до настанови ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу.  WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7).  Настанова ВООЗ із лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу: оновлення 2018 р.  WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. Geneva, World Health Organization. 2018 (WHO/CDS/TB/2018.15). |

Представлену зведену настанову, що містить всеосяжний перелік рекомендацій ВООЗ з лікування та догляду при ЛС-ТБ, виведено з восьми керівних документів ВООЗ, які вона відтепер замінює. До складу зведеної настанови увійшли рекомендації із розробки політик щодо схем лікування ізоніазид-резистентного ТБ (Hрез-ТБ), а також мультирезистентного та рифампіцин-резистентного ТБ (МР/Риф-ТБ), включаючи довгострокові та короткострокові схеми для лікування МР/Риф-ТБ, культуральний моніторинг пацієнтів на лікуванні, терміни початку антиретровірусної терапії (АРТ) у пацієнтів з МР/Риф-ТБ, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), застосування хірургічного лікування для пацієнтів, що отримують лікування мультирезистентного ТБ (МРТБ), а також оптимальні моделі з надання підтримки та догляду пацієнтам.

Нижче наведено повний перелік з 29 стратегічних рекомендацій, зібраних у 8 розділах. Нові рекомендації будуть доповнені подальшими порадами щодо їхнього впровадження та внесені до переглянутої версії практичного посібника ВООЗ із впровадження протитуберкульозної програми.

**Короткий огляд рекомендацій  
з лікування та догляду при ЛС-ТБ**

| **Розділ** | **Рекомендація** |
| --- | --- |
| 1. Схеми для лікування ізоніазид-резистентного туберкульозу | 1.1. У пацієнтів із підтвердженим Нрез-ТБ рекомендовано проводити лікування із застосуванням рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду та левофлоксацину протягом 6 міс (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  1.2. У пацієнтів із підтвердженим Нрез-ТБ не рекомендовано застосування у схемах лікування стрептоміцину або інших ін’єкційних препаратів (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |
| 2. Склад довгострокових схем лікування мультирезистентного туберкульозу | 2.1. У пацієнтів з МРТБ до довгострокових схем лікування слід включати усі три препарати групи А та щонайменше один препарат групи В, починаючи лікування якнайменше з чотирьох ПТП, які ймовірно будуть ефективними, та застосовуючи принаймні три препарати після припинення прийому бедаквіліну[[1]](#footnote-1). Якщо використовують лише один або два препарати групи А, то слід включити обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена лише з препаратів груп А та В, тоді для доповнення слід додати препарати групи С (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.2. Канаміцин та капреоміцин не слід застосовувати при лікуванні пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.3. Левофлоксацин або моксіфлоксацин рекомендовано застосовувати при лікуванні пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).  2.4. Бедаквілін рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ віком від 18 років (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Бедаквілін також можна включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ віком від 6 до 17 років (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.5. Лінезолід рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).  2.6. Клофазимін та циклосерін або теризидон можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.7. Етамбутол можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.8. Деламанід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком від 3 років (умовна рекомендація, середня якість доказових даних).  2.9. Піразинамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.10. Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)[[2]](#footnote-2).  2.11. Амікацин можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком від 18 років, коли проведено ТМЧ та забезпечено надійні заходи з моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином на тих самих умовах (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.12. Етіонамід або протіонамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ лише якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми (умовна рекомендація проти використання, дуже низька якість доказових даних).  2.13. Парааміносаліцилову кислоту можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ тільки якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми (умовна рекомендація проти використання, дуже низька якість доказових даних).  2.14. Клавуланову кислоту не слід включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ (наполеглива рекомендація проти використання, низька якість доказових даних)2. |
| 3. Тривалість довгострокових схем лікування МРТБ | 3.1. Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах за більшості випадків рекомендовано загальну тривалість лікування протягом 18–20 міс; тривалість лікування можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  3.2. Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах за більшості випадків після визначення культуральної конверсії рекомендована загальна тривалість лікування становить 15–17 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  3.3. Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах із застосуванням амікацину або стрептоміцину за більшості випадків рекомендовано проведення інтенсивної фази лікування протягом 6–7 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |
| 4. Застосування стандартизованої короткострокової схеми лікування мультирезистентного туберкульозу | 4.1. Пацієнтам з МР/Риф-ТБ, які раніше не проходили курс лікування довше одного місяця із застосуванням препаратів другого ряду, що використовують у короткострокових схемах лікування МРТБ, або в яких було виключено резистентність до фторхінолонів та ін’єкційних препаратів другого ряду, замість довгострокових схем можна призначати короткострокові схеми лікування МРТБ тривалістю 9–12 міс (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). |
| 5. Моніторинг реакції пацієнта на лікування мультирезистентного туберкульозу із застосуванням культурального дослідження | 5.1. У пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах для моніторингу реакції на лікування рекомендовано проведення культурального дослідження мокротиння на додачу до мікроскопії мокротиння (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Бажано повторювати культуральне дослідження мокротиння щомісяця. |
| 6. Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів на схемах протитуберкульозних препаратів другого ряду | 6.1. Починати АРТ рекомендовано в усіх пацієнтів з ВІЛ та ЛС-ТБ, що потребують застосування ПТП другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4 якомога раніше (протягом перших восьми тижнів) після початку протитуберкульозної терапії (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |
| 7. Хірургічні втручання у пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом | 7.1. У пацієнтів з Риф-ТБ або МРТБ вибіркову часткову резекцію легені (лобектомію або клиноподібну резекцію) можна проводити одночасно із застосовуванням рекомендованої схеми лікування МРТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |
| 8. Надання допомоги та підтримки пацієнтам з мультирезистентним/ рифампіцин-резистентним туберкульозом | 8.1. Рекомендовано забезпечити проведення просвітницьких заходів та консультування щодо захворювання й формування прихильності до лікування для пацієнтів, які проходять курс лікування ТБ (наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).  8.2. Рекомендовано запропонувати комплекс втручань з формування прихильності до лікування[[3]](#footnote-3) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, разом з вибором варіанту проведення терапії[[4]](#footnote-4) (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).  8.3. Рекомендовано запропонувати один або декілька з наступних заходів щодо формування прихильності до лікування (комплементарних та не взаємовиключних) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, або надавачам медичних послуг:  а) відстеження[[5]](#footnote-5) та/або контроль за прийомом лікарських засобів із застосуванням цифрових технологій[[6]](#footnote-6) (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних);  б) матеріальна підтримка пацієнта[[7]](#footnote-7) (умовна рекомендація, помірна якість доказових даних);  в) психологічна підтримка пацієнта[[8]](#footnote-8) (умовна рекомендація, низька якість доказових даних);  г) навчання персоналу[[9]](#footnote-9) (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).  8.4. Рекомендовано пропонувати пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, наступні варіанти нагляду за лікуванням:  а) рекомендовано DOT на рівні громади або за місцем проживання, на відміну від DOT у закладі охорони здоров’я або лікування без нагляду (умовна рекомендація, помірна якість доказових даних);  б) рекомендовано DOT під наглядом надавачів медичних послуг без медичної освіти, які пройшли відповідне навчання, або медичними працівниками, на відміну від DOT під наглядом членів родини або лікування без нагляду (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних);  в) VOT може замінити DOT у разі доступності технологій відеозв’язку, якщо можливо належним чином організувати та забезпечити все необхідне для цього нагляду надавачам медичних послуг та пацієнтам (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  8.5. Пацієнти з МРТБ мають проходити лікування переважно амбулаторно, а не за моделями, що переважно передбачають госпіталізацію (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  8.6. Рекомендовано впровадження децентралізованої моделі лікування пацієнтів з МРТБ, на відміну від централізованої (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказових даних). |

# Рекомендації та коментарі

## Розділ 1. Схеми для лікування ізоніазид-резистентного туберкульозу

|  |
| --- |
| **Рекомендації**  1.1. У пацієнтів із підтвердженим Нрез-ТБ рекомендовано проводити лікування із застосуванням рифампіцину (R), етамбутолу (E), піразинаміду (Z) та левофлоксацину (Lfx) протягом 6 міс (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  1.2. У пацієнтів із підтвердженим Нрез-ТБ не рекомендовано застосування у схемах лікування стрептоміцину (S) або інших ін’єкційних препаратів (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |

**Обґрунтування та доказові дані**

Рекомендації цього розділу дають відповідь на одне запитання PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcomes – населення, втручання, компаратор, результати) (*див.* Додаток 1).

|  |
| --- |
| ***Запитання PICO 1 (Нрез-ТБ, 2018 р.)***  Якими повинні бути склад та тривалість схеми лікування у пацієнтів з ізоніазид-резистентним ТБ (крім МРТБ) для підвищення ймовірності успіху лікування та зниження ризиків порівняно із призначенням схеми із застосуванням рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу протягом 6 міс або більше? |

Для лікування пацієнтів з Hрез-ТБ застосовували рифампіцин, етамбутол та піразинамід із додаванням ізоніазиду або без нього ((H)REZ) *(14–16)*. Під час розробки даної настанови було переглянуто доказові дані щодо схеми лікування (H)REZ із порівнянням різної тривалості її застосування, наприклад, порівняння шестимісячної схеми із довгостроковою. Крім того, при проведенні огляду доказових даних особливу увагу було приділено визначенню, чи можна покращити результати лікування пацієнтів з Hрез-ТБ, що отримують схеми лікування (H)REZ різної тривалості, додаванням фторхінолонів або стрептоміцину.

Доказові дані, що використовували для визначення складу й тривалості схем, переважно було отримано з аналізу індивідуальних даних пацієнтів (ІДП), зібраних з 33-х баз даних із аналізованою популяцією у 5418 пацієнтів з Hрез-ТБ (*див.* також розділ «Методи» онлайн-Додатку 6). Усі дані, що використовували для розробки цієї настанови, було отримано з обсерваційних досліджень, проведених у різних умовах (26% – в Азії, 33% – в Європі, 31% – у Південній й Північній Америці та 6% – у Африці)[[10]](#footnote-10) *(17)*. За аналізом ІДП, схеми лікування пацієнтів містили рифампіцин, етамбутол, піразинамід, стрептоміцин, ізоніазид та фторхінолони. Таким чином, можна винести рекомендації лише для схем, що містять ці протитуберкульозні препарати (ПТП).

***Тривалість застосування схеми (H)REZ.*** За результатами проведеного аналізу, в якому порівнювали схеми лікування (H)REZ тривалістю 6 міс та понад 6 міс, було визначено, що 6-місячна схема (H)REZ мала вищі показники ймовірної ефективності лікування порівняно зі схемою тривалістю понад 6 міс. За даними подальшого аналізу, було відзначено відсутність статистично значущої відмінності між результатами лікування пацієнтів за схемою 6REZ та >6REZ. Оскільки дані не охоплювали застосування переривчастого дозування 6-місячних та >6-місячних схем, не можна зробити жодних висновків щодо порівняння переривчастих та щоденних схем лікування. Ефект тривалості застосування піразинаміду у схемі (H)REZ було розглянуто у контексті максимального зниження тривалості використання цього препарату. Скорочення застосування у лікуванні піразинаміду до <3 міс було пов’язано з гіршим результатом лікування, навіть при додаванні стрептоміцину (скориговане співвідношення шансів (aOR) 0,4; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,2–0,7). У 118 пацієнтів на фторхінолон-вмісних схемах, що отримували піразинамід <4 міс, відзначено вищі показники успіху лікування, ніж у пацієнтів, що отримували 6(H)REZ, проте відмінність не була статистично значущою.

***Тривалість застосування левофлоксацину.*** У підвибірці з 241 пацієнта на схемі (H)REZ із додаванням фторхінолонів медіанна тривалість застосування фторхінолонів становила 6,1 місяця (інтерквартильний розмах (IQR) 3,5; 8,4), а для пацієнтів на схемі REZ – 9,0 місяця (IQR 7; 11). Таким чином, схоже, що тривалість лікування в обсерваційних дослідженнях, з яких було отримано ІДП, базувалася на завершенні 6-місячного лікування фторхінолонами.

***Виникнення медикаментозної резистентності.*** За даними аналізу, посилення резистентності до рифампіцину було нижче у пацієнтів, які отримували лікування за схемою 6(H)REZ (0,6%), ніж у пацієнтів, що отримували лікування за схемою >6(H)REZ (4,3%). Це могло бути спричинено специфікою відбору та розподілу пацієнтів за схемами лікування. Наприклад, наявність екстенсивного захворювання (каверн, двостороннього захворювання або персистенції у мазку) була дещо вищою серед пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням тривалих схем (>6(H)REZ); проте загалом кількість спостережень для кожного порівняння була малою, а ефект не був статистично значущим (aOR 0,2; 95% ДІ 0,02–1,70).

***Побічні реакції.*** Дані щодо виникнення побічних реакцій не оцінювали через недостатню стандартизованість (розбіжності у звітності). ГРН також було розглянуто два звіти, що містили дані пацієнтів зі США, та проведено детальне оцінювання щодо побічних реакцій, за даними якого існує ймовірність ризику виникнення надмірної гепатотоксичності при застосуванні комбінації 6(H)REZ *(18)*. Виникнення медикаментозно-індукованої гепатотоксичності є доволі поширеним явищем при застосуванні ПТП. Також виникнення такої побічної реакції було відзначено в осіб, що отримували рифампіцин та піразинамід для лікування латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) протягом двох місяців. У цих пацієнтів відзначено набагато вищу кількість виникнення випадків гепатотоксичності, ніж в осіб, що отримували профілактичну терапію лише ізоніазидом *(19)*. Невідомо, чи відрізняється ризик виникнення гепатотоксичності між застосуванням 6REZ та 6HREZ.

***Додавання фторхінолонів.*** У пацієнтів з Hрез-ТБ вищі показники ефективності лікування було відзначено при застосуванні схем (H)REZ із додаванням фторхінолонів, ніж у пацієнтів, що проходили більш тривале лікування із застосуванням схем (H)REZ без додавання фторхінолонів (aOR 2,8; 95% ДІ 1,1–7,3). У пацієнтів, що отримували лікування із додаванням фторхінолонів до схеми (H)REZ, було відзначено нижчі показники смертності (aOR 0,4; 95% ДІ 0,2–1,1). Рівень виникнення додаткової резистентності з прогресією до МРТБ також був нижчим при додаванні фторхінолонів до схеми >6(H)REZ (aOR 0,10; 95% ДІ 0,01–1,2), хоча й за невеликих абсолютних показників, а 0,5% (1/221) пацієнтів, що отримували лікування за схемою >6(H)REZ із додаванням фторхінолонів, набули резистентність до рифампіцину порівняно з 3,8% (44/1160) пацієнтів, що не отримували фторхінолони. Залишкові викривлення могли підвищити цей показник. Таким чином, силу доказових даних було знижено через невизначеність, чи були застосовані фторхінолони на початку лікування, або лише після отримання результатів тесту на медикаментозну чутливість (ТМЧ) (на другому місяці лікування або пізніше).

***Додавання стрептоміцину.*** За даними аналізу, додавання стрептоміцину (до третього місяця лікування) до схеми (H)REZ із застосуванням піразинаміду тривалістю менше 4 міс призвело до зниження ймовірної ефективності лікування (aOR 0,4; 95% ДІ 0,2–0,7); цей ефект частково може бути спричинений залишковим викривленням. Додавання стрептоміцину суттєво не скоротило показники смертності (*див.* також онлайн-додатки 7 та 8). Не виявлено даних щодо застосування інших ін’єкційних препаратів (наприклад, канаміцину, амікацину, капреоміцину) для лікування Hрез-ТБ.

***Результати лікування.*** Під час проведення аналізу загальних результатів лікування для кожної зі схем було виявлено інші обмеження, пов’язані з розподілом пацієнтів у цих дослідженнях (відбір пацієнтів, розподіл для лікування за конкретними схемами, тяжкість захворювання). У пацієнтів з кавернозним захворюванням, персистенцією у мікроскопії мазку та наявністю попереднього лікування ТБ при застосуванні схеми >6(H)RE із додатковим призначенням піразинаміду протягом 3 міс та стрептоміцину протягом 1–3 міс було відзначено гірші результати лікування (*див.* онлайн-додаток 7; «Настанова ВООЗ із лікування ізоніазид-резистентного туберкульозу. Додаток до настанови ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу» 2018 р.). Проте через обмежену кількість обсерваційних досліджень виникли певні складнощі щодо визначення чітких висновків на підставі тяжкості захворювання на ТБ або впливу інших супутніх захворювань при застосуванні цієї схеми. В процесі розробки рекомендацій ГРН було проведено оцінювання загального балансу між перевагами та ризиками застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин із визначенням цінностей та вподобань, враховуючи справедливість, прийнятність та здійсненність, окрім врахування клінічних результатів щодо потенційного ризику підвищення рівня токсичності (*див.* онлайн-додатки 7 та 8). ГРН дійшла висновку, що застосування протягом 6 міс схеми REZ із додаванням фторхінолонів призводило до кращих показників ефективності лікування (із додаванням ізоніазиду або без нього). Відмінність між схемою 6(H)REZ та довгостроковою схемою >6(H)REZ була помірною, дещо на користь 6-місячної схеми (відмінність не була статистично значущою). ГРН визнано факт неможливості врахування всіх можливих розбіжностей щодо призначень при порівнянні 6-місячної та довгострокової схем (H)REZ. Як приклад (хоча дані щодо стадії захворювання не було систематично зареєстровано в усіх пацієнтів), існує можливість призначення схеми >6(H)REZ у більшої кількості випадків екстенсивного захворювання, що призвело до негативних наслідків лікування у цій групі пацієнтів (враховуючи ступінь тяжкості захворювання), на перевагу від застосування 6-місячної схеми.

ГРН було визнано застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин безпечним, особливо з огляду на гепатотоксичність, пов’язану з подовженим застосуванням піразинамід-вмісних схем, що складаються з багатьох препаратів. Проте скорочення тривалості лікування із застосуванням піразинаміду до 3 міс або менше було пов’язано з гіршими результатами лікування, принаймні при призначенні схем лікування Hрез-ТБ без фторхінолону. Крім того, застосування стрептоміцину в цих схемах було пов’язано з відсутністю значних додаткових переваг. Застосування стрептоміцину та інших ін’єкційних препаратів також було пов’язане з підвищенням рівня виникнення серйозних небажаних явищ (СНЯ) *(20–22)*. Виходячи з цього, ГРН визнала, що поточні дані свідчать на користь застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин без стрептоміцину або будь-якого іншого ін’єкційного препарату для випадків лікування Hрез-ТБ за умови відсутності іншої вагомої причини для уникнення застосування цієї схеми (наприклад, наявність деяких форм множинної резистентності).

ГРН також було відзначено значну прихильність пацієнтів до застосування 6-місячної схеми, ймовірності досягнення належних результатів лікування без виникнення подальшого рецидиву, і, особливо, призначення схеми без використання ін’єкційних препаратів. Члени ГРН визнали, що застосування схеми 6(H)REZ ймовірно підвищить рівень надання справедливих послуг з охорони здоров’я, враховуючи відносно невелику вартість компонентів схеми (порівняно з рекомендованими схемами для лікування МР/Риф-ТБ), а також підвищить ймовірність одужання значної кількості пацієнтів. Потенційні перешкоди щодо впровадження схеми можна подолати за рахунок виключення стрептоміцину та інших ін’єкційних препаратів.

Хоча під час проведення аналізу не було враховано особисті витрати пацієнтів, ГРН погодилася, що підвищення рівня діагностичної спроможності стосовно виявлення резистентності до ізоніазиду буде корисним. За даними аналізу моделювання, проведеного для оновлення «Настанови з програмного менеджменту лікарсько-стійкого туберкульозу» 2011 р., призначення ТМЧ всім пацієнтам перед лікуванням з використанням швидких тестів на резистентність до ізоніазиду та рифампіцину було найкращою стратегією щодо запобігання смертності та попередження виникнення МРТБ *(23)*. За даними моделювання також відзначено, що застосування швидких тестів для визначення резистентності як до ізоніазиду, так і до рифампіцину, під час проведення діагностики, є найбільш економічною стратегією тестування будь-якої групи пацієнтів за різних умов, навіть при найнижчому рівні резистентності у пацієнтів з ТБ (МРТБ у >1% та резистентність до ізоніазиду (крім МРТБ) у >2%).

Загалом ГРН було відзначено, що призначення схеми 6(H)REZ-левофлоксацин може бути практичним за більшості випадків лікування   
ЛС-ТБ. Крім того, застосування схеми на основі препаратів тільки у пероральних лікарських формах може підвищити практичну здійсненність. На основі наявних доказових даних під час обговорення співвідношення переваг та ризиків, цінностей та вподобань пацієнтів й інших кінцевих користувачів, ГРН було досягнуто загальної згоди щодо сприятливого прогнозу впровадження схеми лікування Hрез-ТБ, заснованої на наведених вище рекомендаціях. Незважаючи на відсутність чітких доказових даних щодо переваг внаслідок додавання ізоніазиду до цієї схеми, комбінований препарат з фіксованим дозуванням (КПФД) з чотирьох компонентів – (H)REZ – може бути зручнішим як для пацієнта, так і для медичної служби, оскільки виключається необхідність застосування окремих препаратів.

Відповідно до загальновизначеного ведення й догляду за пацієнтами з ЛС-ТБ, фундаментальним принципом є ретельний відбір пацієнтів. Перед призначенням схеми (H)REZ-левофлоксацин дуже важливим є виключення резистентності до рифампіцину за допомогою рекомендованих ВООЗ методів генотипування або фенотипування *(24, 25)*. Рекомендовано так само виключити резистентність до фторхінолонів і, за можливості, піразинаміду до початку лікування для попередження ризику виникнення додаткової медикаментозної резистентності (*див.* також «Впровадження рекомендацій» у цьому розділі).

Емпіричне лікування Hрез-ТБ зазвичай не рекомендовано. За умови наявності вагомої підозри щодо наявності Hрез-ТБ (наприклад, близькі контакти з випадками Hрез-ТБ та активною формою ТБ, але без лабораторного підтвердження Hрез-ТБ), застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин можна починати до лабораторного підтвердження резистентності до ізоніазиду, за умови підтвердженого виключення резистентності до рифампіцину. Якщо за результатами ТМЧ буде виявлено чутливість до ізоніазиду, застосування левофлоксацину слід припинити, залишаючи схему 2HREZ/4HR. Для інших пацієнтів, в яких Hрез-ТБ виявлено після початку лікування за схемою 2HREZ/4HR, застосування препаратів компоненту (H)REZ слід продовжити (або знов додати піразинамід чи етамбутол), а левофлоксацин додати після виключення резистентності до рифампіцину.

Терміни призначення схеми (H)REZ-левофлоксацин зазвичай обмежуються необхідністю завершення левофлоксацин-вмісної схеми через 6 міс застосування. Таким чином, коли діагностику щодо Hрез-ТБ проводять після початку лікування ТБ за схемою з препаратів першого ряду, пацієнт може отримувати (H)REZ понад 6 міс на момент завершення лікування. Якщо підтвердження резистентності до ізоніазиду виявлено пізніше, під час лікування за схемою 2HRZE/4HR (наприклад, на 5-му місяці лікування, у фазі продовження), то клініцисту потрібно вирішити, виходячи з оцінювання стану пацієнта, чи доцільним буде початок 6-місячного курсу лікування за схемою (H)REZ-левофлоксацин.

Додавання левофлоксацину до (H)REZ рекомендовано в усіх пацієнтів з Hрез-ТБ, за винятком наступних випадків: 1) неможливість виключення резистентності до рифампіцину; 2) наявність підозрюваної або підтвердженої резистентності до левофлоксацину; 3) підтверджена непереносність фторхінолонів; 4) наявність підозрюваного або підтвердженого ризику подовження інтервалу QTc; 5) вагітність або період грудного вигодовування (не є абсолютним протипоказанням). У випадках Hрез-ТБ, коли застосування фторхінолонів не є можливим, все одно можна призначати лікування за схемою 6(H)REZ.

За наявності підозрюваної або підтвердженої додаткової резистентності (особливо до піразинаміду) відповідні схеми лікування слід призначати індивідуально. При перегляді доказових даних для цієї настанови не було визначено окремих рекомендацій щодо таких випадків.

За можливості, тестування щодо резистентності до ізоніазиду має містити також інформацію про конкретні мутації, пов’язані з ізоніазидом (*katG* або *inhA*). До того ж, корисним буде визначення загального статусу ацетилятора носіїв[[11]](#footnote-11) на рівні країни або регіону, враховуючи його можливий вплив щодо призначення схем лікування *(26)*.

Зараз знаходяться у розробці діагностичні платформи з високою пропускною спроможністю (як альтернатива лінійним зонд-аналізам (LPA)), за допомогою яких можливим буде одночасне виявлення ТБ і резистентності до рифампіцину та ізоніазиду. Оціночні дослідження цих методів діагностики ще тривають.

**Зауваження щодо підгруп**

***Діти.*** За даними проведеного огляду ІДП, лише 2% пацієнтів з Hрез-ТБ були дітьми, тому проведення окремого оцінювання впливу на педіатричних пацієнтів було неможливим. Проте немає заперечень щодо можливості екстраполювання результатів та рекомендацій для дорослих на дітей, враховуючи, що компоненти схеми були стандартними педіатричними лікарськими засобами для лікування ТБ протягом багатьох років.

***Пацієнти з екстенсивним захворюванням.*** Хоча, за даними аналізу ІДП, не виявлено доказових даних щодо тривалості подовженого лікування, пролонгація схеми 6(H)REZ-левофлоксацин більше ніж на 6 міс може розглядатися в індивідуальному порядку для призначення пацієнтам з екстенсивним захворюванням, яке визначають наявністю каверн та персистенції бактеріологічно-позитивного мокротиння на 3-му місяці або пізніше (за культуральним дослідженням або мікроскопією) *(27)*. Пролонгація лікування може підвищити ризик виникнення небезпечних явищ у деяких випадках (*див.* також «Моніторинг та оцінювання» у цьому розділі).

***ВІЛ-позитивні особи.*** Вплив довгострокового протитуберкульозного лікування у ВІЛ-позитивних пацієнтів на АРТ та без неї досліджували серед пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом *(28)*. За даними цього дослідження, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що не перебували на АРТ та отримували протитуберкульозне лікування протягом 6 міс, відзначено вищу у 2,4 разу частоту виникнення рецидивів порівняно з пацієнтами, в яких лікування було подовжено до 9 міс. У пацієнтів з лікарсько-чутливим ТБ, що перебували на АРТ, не відзначено значного позитивного впливу внаслідок застосування рифампіцин-вмісних схем більше ніж 6 міс *(29)*. У поточному аналізі лише обмежена кількість пацієнтів отримували АРТ; проте у пацієнтів з коінфекцією ТБ/ВІЛ пріоритетним був початок АРТ протягом 8 тижнів від початку протитуберкульозної терапії (незалежно від кількості клітин CD4) відповідно до настанови ВООЗ *(30)*. Таким чином, застосування 6-місячної схеми (H)REZ-левофлоксацин рекомендовано для лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів.

***Позалегеневе захворювання.*** Окремі дані щодо пацієнтів із позалегеневим Hрез-ТБ відсутні. Ймовірно, склад запропонованої схеми буде ефективним навіть для таких пацієнтів. Проте лікування пацієнтів із позалегеневим ТБ слід планувати у тісній співпраці з відповідними спеціалістами, зокрема інфекціоністами й неврологами, для прийняття рішень щодо індивідуальної тривалості лікування та допоміжного догляду.

**Впровадження рекомендацій**

***Сценарії випадків.*** Впровадження зазначених рекомендацій потребує призначення схеми (H)REZ-левофлоксацин лише пацієнтам, у яких підтверджено резистентність до ізоніазиду та виключено резистентність до рифампіцину. Бажаним також є проведення тестування щодо резистентності до фторхінолонів та, за можливості, до піразинаміду перед початком лікування. Схему лікування Hрез-ТБ застосовують у наступних випадках.

*Hрез-ТБ підтверджено до початку лікування ТБ.* Лікування за схемою (H)REZ-левофлоксацин слід починати негайно. Якщо є стійка підозра щодо встановлення такого діагнозу (наприклад, близький контакт з підтвердженим випадком Hрез-ТБ), але результати ТМЧ все ще очікуються, можна починати лікування за цією схемою. Якщо за результатами ТМЧ, проведеного на початку лікування, буде виявлено чутливість до ізоніазиду, застосування левофлоксацину слід припинити та продовжити лікування за схемою 2HREZ/4HR до її завершення.

*Hрез-ТБ підтверджено після початку лікування за схемою 2HREZ/4HR.* Це стосується пацієнтів з недіагностованою резистентністю до ізоніазиду на початку лікування або пацієнтів, в яких розвинулася резистентність до ізоніазиду пізніше, протягом лікування за схемою першого ряду. У таких випадках слід провести швидке молекулярне тестування резистентності до рифампіцину (або повторити це тестування). Після виключення резистентності до рифампіцину призначають повний 6-місячний курс лікування за схемою (H)REX-левофлоксацин. Тривалість визначається необхідністю прийому левофлоксацину протягом 6 міс, що зазвичай потребує прийому супутніх препаратів першого ряду протягом більш тривалого часу.

Якщо виявлено резистентність до рифампіцину, то в пацієнта слід розпочати лікування МРТБ за рекомендованою схемою (*див.* наступні розділи цієї настанови).

***Діагностичні спроможності.*** Загальна мета лікування ТБ полягає у досягненні безрецидивного одужання всіх пацієнтів, припиненні передачі *M. Tuberculosis* та запобіганні набуття (або розширення) додаткової медикаментозної резистентності. Загалом, у світі Hрез-ТБ є більш поширеним, ніж МРТБ. Усі країни мають докладати зусиль для переходу до загального тестування для виявлення резистентності як до ізоніазиду, так і до рифампіцину, на початку лікування ТБ, а також для забезпечення ретельного відбору пацієнтів для призначення лікування за схемою (H)REX-левофлоксацин[[12]](#footnote-12). Для належного впровадження цих рекомендацій необхідним є долучення мінімального обсягу діагностичних досліджень: проведення швидкого молекулярного тестування на резистентність до рифампіцину перед початком лікування за схемою для Hрез-ТБ, та, бажано, виключення резистентності до фторхінолонів за допомогою проведення рекомендованих ВООЗ тестувань.

Застосування швидких молекулярних тестів, таких як Xpert MTB/RIF і LPA, є бажаними при проведенні відбору пацієнтів для лікування за схемою (H)REZ-левофлоксацин.

За даними нагляду щодо ЛС-ТБ, резистентність до фторхінолонів у пацієнтів з рифампіцин-чутливим ТБ є зазвичай низькою в усьому світі *(31)*. Проте під час впровадження у країні рекомендації з лікування Hрез-ТБ наявність національних даних щодо поширеності резистентності до фторхінолонів, зокрема проведення таргетованого чи повногеномного секвенування для виявлення конкретних мутацій, пов’язаних з резистентністю до фторхінолонів *(32)*, може допомогти у виборі стратегії тестування.

За наявності підозрюваної або підтвердженої додаткової резистентності (наприклад, як до фторхінолонів, так і до піразинаміду), відповідні схеми лікування можуть потребувати індивідуального планування із призначенням інших ПТП другого ряду. Під час проведення поточного огляду не виявлено додаткових доказових даних щодо ефективних схем для лікування пацієнтів з полірезистентним захворюванням.

Для максимального підвищення рівня прихильності до лікування та раннього виявлення осіб, що не реагують на лікування (наприклад, пацієнтів з позитивною персистенцією мокротиння у культуральному дослідженні або мазку), необхідним є надання підтримки та проведення постійного моніторингу. За умови відсутності реакції на лікування, показане повторне проведення ТМЧ до рифампіцину та фторхінолонів, бажано за допомогою Xpert MTB/RIF або LPA. Наявність задокументованого набуття резистентності до рифампіцину або фторхінолону при застосуванні схеми лікування Hрез-ТБ свідчить про необхідність повного перегляду клінічного й мікробіологічного статусу пацієнта та відповідної зміни схеми лікування.

Левофлоксацин запропоновано як фторхінолон першого вибору у схемі лікування Hрез-ТБ з ряду причин. По-перше, цей препарат має краще описаний профіль безпечності порівняно з іншими фторхінолонами, та його найчастіше застосовували у дослідженнях, розглянутих під час розробки цієї настанови. По-друге, левофлоксацин має менше відомих взаємодій з іншими препаратами порівняно з моксіфлоксацином (Mfx). Наприклад, пікова концентрація у плазмі крові та експозиція до моксіфлоксацину істотно знижується при поєднанні з рифампіцином *(33)*, але при застосуванні левофлоксацину про такий ефект не повідомлялося, ймовірно, через здатність левофлоксацину проходити обмежений цикл метаболізму та у незміненому вигляді виводитися з сечею *(34)*. Крім того, хоча він може впливати на кліренс ламівудину, але на відміну від моксіфлоксацину, немає протипоказань щодо його застосування з іншими антиретровірусними препаратами *(35)*.

Додавання левофлоксацину до (H)REZ рекомендовано у пацієнтів з Hрез-ТБ, за винятком наступних випадків:

* неможливість виключення резистентності до рифампіцину (наприклад, невідома чутливість до рифампіцину; невизначені/ помилкові результати тестування Xpert MTB/RIF);
* підозрювана або визначена резистентність до левофлоксацину;
* визначена непереносність фторхінолонів;
* підозрюваний або визначений ризик подовження інтервалу QT[[13]](#footnote-13);
* вагітність або період грудного вигодовування (не є абсолютним протипоказанням).

Якщо було пізно підтверджено резистентність до ізоніазиду (наприклад, через 5 міс після початку лікування за схемою 2HREZ/4HR), то рішення щодо початку 6-місячної схеми (H)REZ-левофлоксацин за цих умов залежить від клінічного стану пацієнта та мікробіологічного статусу.

Якщо застосування левофлоксацину є неможливим через токсичність або резистентність, то пацієнт може отримувати лікування за альтернативною схемою 6(H)REZ. За результатами огляду доказових даних, проведеного для підготовки цієї настанови, не рекомендовано заміняти левофлоксацин на ін’єкційний препарат. Під час проведення огляду доказових даних не було визначено вплив інших ПТП другого ряду на ефективність лікування.

***Додавання ізоніазиду.*** Не виявлено чітких доказових даних, які свідчили б про те, що додавання ізоніазиду приносить користь або шкоду пацієнтам. З огляду на зручність для пацієнтів та спрощення прийому, для лікування Hрез-ТБ можна застосовувати КПФД з чотирьох компонентів HREZ[[14]](#footnote-14) разом із левофлоксацином.

Хоча застосування ізоніазиду у високих дозах (10–15 мг/кг/добу у дорослих) не було оцінено у проведеному огляді через недостатню кількість даних, ГРН було розглянуто можливість ефективності підвищення дозування ізоніазиду у збалансованих за показниками маси тіла КПФД залежно від типу молекулярних мутацій. За даними огляду доказових даних *in vitro*, при виявленні специфічних мутацій *inhA* (за відсутності будь-яких мутацій *katG*) підвищення дози ізоніазиду, ймовірно, буде ефективним; таким чином, можна розглядати призначення ізоніазиду з підвищенням до максимальної дози – до 15 мг/кг/добу. У випадку виникнення мутацій *katG*, які найчастіше призводять до більш розширеної резистентності, застосування ізоніазиду навіть у високих дозах призведе до менш ймовірної ефективності *(36)*[[15]](#footnote-15).

***Дозування.*** Хоча при проведенні аналізу ІДП не було виявлено доказових даних щодо визначення частоти дозування, переривчастого або розділеного дозування при застосуванні схеми 6(H)REZ-левофоксацин слід уникати *(29, 37, 38)*. За відсутності повної інформації щодо оптимального дозування препарату рекомендовано визначення дози левофлоксацину із врахуванням маси тіла[[16]](#footnote-16).

***Взаємодія препаратів.*** Левофлоксацин може потенційно впливати на кліренс ламівудину (підвищення концентрації ламівудину), проте відсутні протипоказання щодо його застосування з іншими антиретровірусними препаратами та необхідність коригування дози *(35)*. Слід уникати прийому левофлоксацину з пероральними бівалентними катіон-вмісними сполуками (наприклад, антацидами), бо це може вплинути на його абсорбцію *(7)*. Відсутні обмеження щодо одночасного застосування препарату та вживання молочних продуктів.

***Подовження лікування більше ніж на 6 міс.*** Такий варіант можна розглянути для лікування пацієнтів з екстенсивним кавернозним захворюванням або повільною конверсією до негативної мікроскопії чи культурального дослідження. Щодо останнього випадку, слід виключити набуття додаткової резистентності до рифампіцину, а також, за можливості, резистентності до фторхінолонів та піразинаміду. При лікуванні таких пацієнтів необхідно проводити ретельний моніторинг та спостереження.

***Вартість.*** У рамках цього огляду не проводили аналіз клініко-економічної ефективності. У таблиці 1.1 наведено приблизну вартість повного курсу лікування із застосуванням препаратів різних схем для дорослих на основі вартості продукції, закупленої через GDF *(39)*. Застосування КПФД, навіть у частині схеми, скорочує витрати. Препарати для схеми 6HREZ-левофлоксацин мають вартість втричі вищу, ніж для схеми 2HREZ/4HR із застосуванням КПФД HREZ. Очікується, що лікування Hрез-ТБ із врахуванням цих рекомендацій значною мірою не підвищить оперативні витрати.

**Таблиця 1.1. Орієнтовна вартість препаратів, що застосовують  
у схемах для лікування Hрез-ТБ, порівняно з 6-місячною схемою  
ПТП першого ряду (лише ціна препаратів)\***

|  |  |
| --- | --- |
| **Схема** | **Приблизна вартість тільки препаратів, US $\*** |
| 2HREZ/4HR | 31,9 (22,36) |
| 6HREZ | 104,4 (47,8) |
| 6REZ-Lfx | 122,26 |
| 6HREZ-Lfx | 125,8 (68,7) |
| 9HREZ-Lfx | 186,8 (102,5) |

**Примітка.** \**Джерело:* GDF *(39)*. Ціни вказано станом на 16 березня 2018 р. для одного дорослого з масою тіла 60 кг. Ціни в дужках відбивають вартість, за якою схема частково або повністю запропонована у формі КПФД.

***Прихильність.*** Хоча при проведенні аналізу ІДП було виявлено обмежену кількість даних щодо використання стратегії прихильності до лікування (наприклад, лікування під безпосереднім наглядом – DOT, самостійний прийом препаратів або лікування без нагляду), покращення показників ефективності лікування, ймовірно, було пов’язано з підвищенням рівня підтримки пацієнтів, зокрема надання підтримки з прихильності до лікування (наприклад, за допомогою цифрових технологій) або впровадження інших рекомендованих ВООЗ заходів *(29)*. На відміну від схем для лікування чутливого ТБ та МРТБ рекомендована схема для лікування Hрез-ТБ не має інтенсивної та підтримувальної фази, що спрощує проведення та моніторинг лікування.

**Моніторинг та оцінювання**

При лікуванні пацієнтів за схемою (H)REZ-левофлоксацин слід проводити моніторинг лікування з використанням розкладів відповідного клінічного та лабораторного тестування. Критерії, що використовують для визначення результату лікування, є тими самими, що й при лікуванні чутливого ТБ *(12)*. Відсутність відповіді або невдачу лікування слід відстежувати за допомогою ТМЧ для визначення резистентності до рифампіцину та, за можливості, до фторхінолонів і піразинаміду. Для обмеження ризику набуття додаткової резистентності слід уникати додавання поодиноких ПТП у пацієнтів із визначеним позитивним статусом при проведенні мікроскопічного або культурального дослідження після 2 міс лікування, в осіб, у яких не відзначено позитивної клінічної реакції, та у пацієнтів з відсутніми недавніми результатами ТМЧ.

Як і при застосуванні будь-яких інших ПТП та схем, необхідно вживати заходи для забезпечення швидкого виявлення та належного ведення СНЯ. Проведення постійного клінічного моніторингу є надзвичайно важливим для всіх пацієнтів, що отримують таку схему, особливо спостереження за функцією печінки, враховуючи гепатотоксичний потенціал пролонгованого застосування піразинаміду. За можливості, в усіх пацієнтів слід проводити тестування для визначення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ або глутамат оксалоацетат трансамінази – SGOT) щомісяця. За умови неможливості проведення моніторингу всіх пацієнтів, що отримують лікування Hрез-ТБ, наполегливо рекомендовано щомісяця проводити моніторинг пацієнтів з високим ризиком, наприклад, пацієнтів із коінфекцією вірусного гепатиту або надмірним вживанням алкоголю в анамнезі. Додатково, з метою запобігання виникненню потенційних токсичних ефектів етамбутолу у дітей та належного ведення таких випадків (наприклад, ретробульбарний неврит), необхідним є дотримання правильного дозування, рекомендованого у педіатрії. Ранні ознаки токсичності етамбутолу можна перевіряти у старших дітей шляхом розрізняння ними червоного та зеленого кольорів. За наявності ризику виникнення ретробульбарного невриту, моніторинг щодо його виявлення можна проводити на ранніх етапах *(40)*.

## Розділ 2. Склад довгострокових схем лікування мультирезистентного туберкульозу

|  |
| --- |
| **Рекомендації**  2.1. У пацієнтів з МРТБ до довгострокових схем лікування слід включати усі три препарати групи А та мінімум один препарат групи В, починаючи лікування якнайменше з чотирьох ПТП, які ймовірно будуть ефективними, та застосовуючи принаймні три препарати після припинення прийому бедаквіліну (Bdq). Якщо використовують лише один або два препарати групи А, слід включити обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена лише з препаратів груп А та В, тоді для доповнення слід додати препарати групи С (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.2. Канаміцин і капреоміцин не слід застосовувати при лікуванні пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.3. Левофлоксацин або моксіфлоксацин рекомендовано застосовувати при лікуванні пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).  2.4. Бедаквілін рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ віком від 18 років (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Бедаквілін також можна включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ віком від 6 до 17 років (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.5. Лінезолід (Lzd) рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).  2.6. Клофазимін (Cfz) та циклосерін (Cs) або теризидон (Trd) можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.7. Етамбутол можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.8. Деламанід (Dim) можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком від 3 років (умовна рекомендація, середня якість доказових даних).  2.9. Піразинамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.10. Іміпенем-циластатин (Imp-CIn) або меропенем (Mpm) можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)[[17]](#footnote-17).  2.11. Амікацин (Am) можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком від 18 років, коли проведено ТМЧ та забезпечено надійні заходи з моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином на тих самих умовах (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  2.12. Етіонамід (Eto) або протіонамід (Pto) можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ лише якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми (умовна рекомендація проти використання, дуже низька якість доказових даних).  2.13. Парааміносаліцилову кислоту (PAS) можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ тільки якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми (умовна рекомендація проти використання, дуже низька якість доказових даних).  2.14. Клавуланову кислоту не слід включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ (наполеглива рекомендація проти використання, низька якість доказових даних)17. |

**Обґрунтування та доказові дані**

Цей розділ охоплює схеми лікування МРТБ тривалістю довше, ніж короткострокові схеми лікування МРТБ протягом 9–12 міс, описані в розділі 4. Рекомендації цього розділу надають відповідь на два запитання PICO (*див.* Додаток 1).

|  |
| --- |
| ***Запитання PICO 2 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)***  Застосування яких окремих препаратів ймовірніше покращить результат лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ в умовах призначення довгострокової схеми відповідно до рекомендацій ВООЗ[[18]](#footnote-18)?  ***Запитання PICO 3 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)***  Чи буде безпечним покращення результатів лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, коли ефективних препаратів в інтенсивній фазі лікування менше або більше п’яти? |

Рекомендації щодо розробки довгострокових схем лікування МРТБ опубліковані ВООЗ чимало років тому та впроваджені у багатьох країнах світу *(2, 6, 14)*. Рекомендації в цьому розділі охоплюють всі форми МР/Риф-ТБ, включаючи лікування пацієнтів з чутливістю до ізоніазиду, з додатковою резистентністю до ізоніазиду (наприклад, МРТБ), резистентністю до інших препаратів першого (полірезистентністю) або другого (наприклад, туберкульоз з широкою медикаментозною резистентністю – ТБ-ШМР) ряду. ВООЗ рекомендовано в усіх пацієнтів з ТБ – як у дітей, так і у дорослих, в яких діагностовано штами, резистентні до рифампіцину, – починати лікування за схемою МРТБ. У попередній настанові 2016 р. було наведено умовні рекомендації щодо складання довгострокових схем лікування МРТБ щонайменше з п’яти ефективних препаратів для інтенсивної фази лікування – піразинаміду та чотирьох ПТП другого ряду (*див.* таблицю 2.1) *(6)*. Для подальшого посилення схеми можна розглядати додавання ізоніазиду у високих дозах та/або етамбутолу. Враховуючи доступність та підвищення рівня застосування нових препаратів бедаквіліну і деламаніду останнім часом, доступність моксіфлоксацину і лінезоліду завдяки істотному зниженню вартості, а також зміни у рекомендованому складі й тривалості довгострокових схем порівняно з попередніми роками, було прийнято рішення щодо актуальності перегляду складу схем у поточному оновленні настанови.

Імовірність успіху лікування пацієнтів з МРТБ при застосуванні довгострокових схем залежить від факторів співвідношення пацієнт/штам (зокрема ступінь захворювання, шаблони резистентності, супутні захворювання), а також рівня доступу до медичної допомоги (наприклад, схеми з достатньою кількістю ефективних препаратів, якість лікарських засобів, ведення небажаних явищ та інші заходи з підтримки пацієнта). Відомо, що застосування довгострокових схем лікування МРТБ із достатньою кількістю ефективних препаратів підвищує ймовірність одужання та знижує ризик смертості серед дорослих та дітей *(42–45)*. Складання довгострокових схем визначається вибіркою окремих препаратів, які вважаються ефективними, а також потребою комбінувати достатню кількість препаратів для максимізації імовірності безрецидивного одужання без підвищення рівня токсичності. Схеми можуть бути стандартизованими (фіксованими) або індивідуалізованими під потреби пацієнта. Довгострокові схеми зазвичай тривають 20 міс або більше; рекомендації щодо їхньої тривалості наведено далі у розділі 3.

Перед проведенням дискусії ГРН ВООЗ повідомила про необхідність збирання даних окремих пацієнтів з МР/Риф-ТБ, з результатами лікування включно *(46)*. За даними метааналізу індивідуальних даних пацієнтів (МА ІДП), дорослих та дітей, що проходили лікування МРТБ із застосуванням довгострокових схем, було проведено порівняння ефективності результатів лікування, зокрема складу схем *(42–44)*. Доказова база ефективності багатьох препаратів, що застосовують у схемах лікування МРТБ, переважно спирається на дані обсерваційних досліджень, лише деякі дані було отримано з рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Як наслідок, загальна достовірність доказових даних часто зазначається як низька або дуже низька. Джерела даних, використаних ГРН для відповіді на два запитання PICO цього розділу, наведено нижче (додаткові дані щодо використаних методів та планів аналізу *див.* в онлайн-додатках 6 та 9).

***Запитання PICO 2 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.) (вибір окремих препаратів).*** Насамперед, щоб проаналізувати ефективність або невдалість лікування, рецидив або смерть по окремих препаратах, використовували основний МА ІДП 2018 р., під час проведення якого було розглянуто 13 104 випадки з 53 досліджень у 40 країнах. ІДП за 2018 р. містять нові дані за останні роки з декількох країн, зокрема велику кількість даних з Південної Африки, де багато пацієнтів отримували лікування за бедаквілін-вмісними схемами. Далі, щоб проаналізувати небезпечні явища, які призвели до повного припинення застосування окремого препарату у довгострокових схемах, використовували додаткову вибірку ІДП (5450 випадків з 17 досліджень) та дані з 10 інших досліджень, в яких повідомлялось про небезпечні явища, пов’язані лише із застосуванням бедаквіліну (n=130), лінезоліду (n=508) або карбапенемів (n=139).

Окремо ГРН також було проведено оцінювання неопублікованих результатів випробовування Фази ІІІ 213 для деламаніду *(47)*, даних щодо безпеки й фармакологічного впливу з неопублікованих педіатричних досліджень бедаквіліну (Фаза ІІ TMC207-C211 та Фаза I/II IMPAACT P1108) та деламаніду (Фаза I 242-12-245, Фаза I 242-12-232, Фаза II 242-12-233) (*див.* онлайн-додаток 9). Додатково було проведено пошук літератури щодо результатів досліджень з лікування пацієнтів із застосуванням інших препаратів, не зазначених у настанові 2016 р. (наприклад, перхлозон, інтерферон-гамма та сутезолід).

***Запитання PICO 3 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.) (ймовірно ефективна кількість препаратів).*** Для проведення аналізу щодо ефективності або невдачі лікування, виникнення рецидивів або смертельних наслідків при застосуванні оптимальної рекомендованої кількості препаратів, які можна включати до складу довгострокових схем, було розглянуто додаткову вибірку ІДП (8957 пацієнтів з 47 досліджень), дані з якої було використано для наведеного вище запитання PICO 2 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.). З них у 3570 пацієнтів з 16 досліджень була наявною інформація щодо дати початку й завершення застосування окремих препаратів, по яких повідомлялося про тестування медикаментозної чутливості; у 5387 пацієнтів з 31 дослідження була наявною інформація щодо окремих препаратів, застосовуваних як у схемах інтенсивної фази лікування, так і у фазі продовження, а також інформація про результати тестування медикаментозної чутливості. Враховуючи, що це запитання спрямоване на визначення кількості препаратів як у інтенсивній фазі, так і у фазі продовження, пацієнтів, які не отримували ін’єкційний препарат, або пацієнтів, в яких не було визначено початкову інтенсивну фазу лікування, було виключено (n=476). Пацієнтів, в яких було зазначено «вилікувані» або «лікування завершене», але лікування тривало менше 18 міс (мінімальна тривалість довгострокових схем лікування, рекомендованих ВООЗ раніше), також було виключено (n=346). Для запитання PICO 3 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.) у випадках, коли були доступні результати ТМЧ, препарати було визначено як «ефективні», якщо результати свідчили про чутливість, і «неефективні», якщо результати показували резистентність. За умови відсутності результатів ТМЧ, було визначено дві ситуації.

1. Якщо поширеність резистентності до одного препарату була <10% у визначеній популяції (в одній країні або місці дослідження, якщо воно розташовувалося в тій самій країні, або загалом, якщо локальні дані були недоступними), препарат вважали ефективним. Це стосується наступних препаратів: теризидон, лінезолід, клофазимін, бедаквілін, карбапенеми та деламанід.
2. Якщо поширеність резистентності до одного препарату була ≥10% у визначеній популяції (в одній країні або місці дослідження, якщо воно розташовувалося в тій самій країні, або загалом, якщо локальні дані були недоступними), то, за відсутності результатів ТМЧ, використовували розрахункові результати ТМЧ. Якщо розрахунковий результат ТМЧ показував чутливість, препарат вважали ефективним; якщо розрахунковий результат ТМЧ показував резистентність, то препарат вважали неефективним. Це стосується наступних препаратів: піразинамід, етамбутол, ін’єкційні препарати другого ряду, фторхінолони, парааміносаліцилова кислота, етіонамід або протіонамід. Наступні препарати не входили до підрахунку кількості препаратів із ймовірною ефективністю (незалежно від будь-якого наявного результату ТМЧ): ізоніазид (зокрема у високих дозах), рифампіцин, рифабутин, тіоацетазон (T), амоксіцилін-клавуланат або макролідні антибіотики.

Під час перегляду доказових даних та формулювання рекомендацій ГРН було враховано, що настанова має охоплювати також і підгрупи, які не було охоплено належним чином при проведенні МА ІДП 2018 р., зокрема дітей. За відсутності доказових даних щодо дітей на них екстраполювали доказові дані щодо дорослих. На основі найкращих наявних доказових даних було сконструйовано рекомендації щодо схем лікування із високим рівнем безрецидивного одужання, низьким рівнем ризику смертельних наслідків та появою додаткової резистентності. ГРН було враховано педіатричний МА ІДП з МРТБ по 975 клінічно діагностованих або бактеріологічно підтверджених випадках легеневого або позалегеневого ТБ, які використовували для визначення рекомендацій з лікування у 2016 р. *(44)*. Дітей з ТБ-ШМР було виключено з аналізу (n=36), оскільки їхні схеми лікування не вважалися порівнюваними зі схемами інших пацієнтів з МРТБ, а їхня кількість була занадто низькою для проведення незалежного аналізу. На час компіляції цієї вибірки даних до її складу не входили жодні РКД, а загальна достовірність оцінювання впливу на основі цих доказових даних вважається дуже низькою.

**Коментарі**

ГРН окремо було проведено оцінювання кожного препарату, який застосовували у довгострокових схемах МРТБ, у контексті впливу на результати лікування, використовуючи переважно оцінювання впливу з МА ІДП 2018 р. та випробування 213 (деламанід) для запитання PICO 2 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.) (*див.* у додатках 7 та 8 відповідні підсумкові доказові дані за системою GRADE для кожного препарату, а також якість цих доказових даних). Після проведення ретельного оцінювання співвідношення переваг та ризиків було визначено рекомендації щодо кожного препарату та класифіковано їх за трьома групами (*див.* таблиці 2.1–2.3):

* **група A:** фторхінолони (левофлоксацин та моксіфлоксацин), бедаквілін та лінезолід визнано високоефективними; наполегливо рекомендовано включати їх до всіх схем, за винятком наявності протипоказань;
* **група B:** клофазимін та циклосерін або теризидон умовно рекомендовано як препарати другого вибору;
* **група C:** усі інші препарати, які можна застосовувати, коли неможливим є застосування препаратів груп А та В; препарати групи С класифіковано за співвідношенням переваг та ризиків, які зазвичай є очікуваними при застосуванні кожного з них.

Інші препарати, що не входять до груп А, B та С:

* канаміцин та капреоміцин, при застосуванні яких відзначено гірші результати лікування, не можуть бути рекомендовані для використання у схемах МРТБ;
* гатіфлоксацин (Gfx) та ізоніазид у високих дозах застосовували для лікування дуже невеликої кількості пацієнтів, а тіоацетазон взагалі не застосовували; на сьогодні відсутні лікарські форми гатіфлоксацину гарантованої якості через їх відкликання з ринку внаслідок занепокоєння щодо виникнення дисглікемії; тіоацетазон навряд чи входитиме до складу сучасних довгострокових схем, на сьогодні він відсутній у лікарських формах гарантованої якості; ізоніазид у високих дозах може бути застосований при лікуванні пацієнтів з підтвердженою чутливістю до ізоніазиду (*див.* нижче частину «Зауваження щодо підгруп»);
* клавуланову кислоту можна включати до схеми лікування МР/Риф-ТБ лише як супутній препарат до карбапенемів (іміпенем-циластатину та меропенему), при цьому її слід призначати з кожною дозою карбапенему, але вона не може вважатися додатковим ефективним ПТП.

Надання рекомендації щодо застосування перхлозону, інтерферону гамма або сутезоліду є неможливим через відсутність даних щодо фінальних результатів лікування у відповідних дослідженнях пацієнтів.

Стосовно використання бедаквіліну у пацієнтів молодше 18 років, враховуючи, що профілі залежності експозиція–реакція (профілі ефективності) можуть бути екстрапольовані з дорослих на дітей, ГРН дійшла висновку, що дози, визначені для дітей та підлітків у двох дослідженнях (Фаза II TMC207-C211 та Фаза I/II IMPAACT P1108; *див.* онлайн-додаток 9), не створюють такої експозиції, яка підвищить ризик неефективності лікування у пацієнтів віком 6–17 років. Ризик безпечності у дітей віком від 6 років, залучених до випробування – всі вони мали ВІЛ-негативний статус та обмежену експозицію до інших лікарських засобів, пролонгуючих інтервал QT – не перевищує цього показника в дорослих. Варіабельність, пов’язана з обмеженим обсягом вибірки, не дозволяє прокоментувати залежність експозиція–реакція (щодо безпечності). ГРН також дійшла висновку, що співвідношення користь/ризик щодо використання бедаквіліну у пацієнтів від 6 до 17 років подібні до таких показників у дорослих, але й наголосила, що перш ніж оновлювати ці рекомендації до більш наполегливих, необхідно зібрати більше даних.

Стосовно використання деламаніду у дітей віком молодше 6 років ГРН було прийнято рішення, що на основі аналізу даних у дорослих, а також даних фармакології та безпечності, екстраполювання ефективності й безпечності слід обмежити лише дітьми віком від 3 до 5 років, але не поширювати на дітей віком молодше трьох років (*див.* онлайн-додаток 9). Профілі експозиції у дітей віком 3–5 років були порівнюваними з такими у дорослих та не перевищували такі у дітей віком понад 6 років, в яких попередня ГРН, скликана ВООЗ, вже рекомендувала застосування деламаніду *(4, 5)*. На основі наданих лабораторних і кардіологічних даних не було виявлено сигналів небезпеки, відмінних від тих, які спостерігали у дітей віком 3–5 років. Проте ГРН мала певні сумніви щодо практичної можливості надання правильної дози дітям віком 3–5 років, враховуючи, що особлива лікарська форма, яку застосовували у випробуваннях (25 мг), не буде доступною у найближчому майбутньому, а наявні таблетки для дорослих (50 мг) не є біоеквівалентними. Таким чином, складно проводити маніпуляції з препаратом без загрози щодо його ефективності.

**Таблиця 2.1. Групи препаратів, рекомендованих  
до застосування у довгострокових схемах лікування МРТБа**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Групи препаратів та їх призначення** | **Препарат** | |
| **Група А**  Включення всіх трьох препаратів | левофлоксацин або | Lfx |
| моксіфлоксацин | Mfx |
| бедаквілінб, в | Bdq |
| лінезолідг | Lzd |
| **Група B**  Додавання одного чи обох препаратів | клофазимін | Cfz |
| циклосерін або | Cs |
| теризидон | Trd |
| **Група С**  Додавання для завершення складу схеми та за умови неможливості застосування препаратів груп А та B | етамбутол | E |
| деламанідв, д | Dim |
| піразинаміде | Z |
| іміпенем-циластатин або | Ipm-CIn |
| меропенемж | Mpm |
| амікацин | Am |
| (або стрептоміцин)з | (S) |
| етіонамід або | Eto |
| протіонаміди | Pto |
| парааміносаліцилова кислотаи | PAS |

**Примітка.** аЦя таблиця стане у нагоді при розробці індивідуалізованих, довгострокових схем лікування МРТБ (склад рекомендованих короткострокових схем МРТБ переважно стандартизований; *див.* розділ 4). Препарати групи С наведено за низхідним порядком звичайної пріоритетності застосування. МА ІДП 2018 р. для довгострокових схем не включав пацієнтів, які отримували тіоацетазон, та мав замало пацієнтів, що отримували гатіфлоксацин та ізоніазид у високих дозах, для проведення виваженого аналізу. Надання рекомендацій щодо застосування перхлозону, інтерферону гамма або сутезоліду є неможливим через відсутність даних щодо фінальних результатів лікування у відповідних дослідженнях пацієнтів (*див.* онлайн-додаток 9).

бДоказових даних щодо безпечності й ефективності застосування бедаквіліну довше 6 міс та у дітей віком до 6 років було недостатньою для проведення огляду. Застосування бедаквіліну поза цими обмеженнями має спиратися на передові практики застосування поза межами показань *(48)*.

вДоказових даних щодо супутнього застосування бедаквіліну та деламаніду було недостатньо для проведення огляду.

гПри застосуванні лінезоліду протягом щонайменше 6 міс відзначено підвищення ефективності лікування, хоча застосування може бути обмежене через токсичність. Аналіз пропонує використання лінезоліду протягом усього періоду лікування для оптимізації ефекту (приблизно 70% пацієнтів, що отримували лінезолід, приймали його довше 6 міс, а 30% – протягом 18 міс або всього періоду лікування). На основі додатково проведеного аналізу ІДП неможливо спрогнозувати наслідки раннього припинення застосування лінезоліду.

дДоказових даних щодо безпечності й ефективності застосування деламаніду довше 6 міс та у пацієнтів віком до 3 років було недостатньо для проведення огляду. Застосування деламаніду поза цими обмеженнями має спиратися на передові практики застосування поза межами показань *(48)*.

еПіразинамід вважається ефективним препаратом лише за наявності результатів ТМЧ з підтвердженням чутливості до нього.

жКожну дозу іміпенем-циластатину та меропенему слід призначати з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарській формі в комбінації з амоксіциліном. Амоксіцилін-клавуланову кислоту не вважають додатковим ефективним ПТП, її не можна призначати без іміпенем-циластатину або меропенему.

зЗастосування амікацину та стрептоміцину слід розглядати лише за наявності результатів ТМЧ з підтвердженням чутливості до цих препаратів, а також проводити ретельний моніторинг щодо зниження слуху із застосуванням аудіометрії. Стрептоміцин може розглядатися лише за неможливості застосування амікацину (недоступний або встановлено резистентність) та за наявності результатів ТМЧ з підтвердженням чутливості до нього (резистентність до стрептоміцину неможливо виявити методами молекулярних LPA другого ряду, тому слід проводити ТМЧ за методом фенотипування). Канаміцин та капреоміцин на сьогодні не рекомендовано для застосування у схемах лікування МРТБ.

иЕфективність цих препаратів зазначено лише при застосуванні у схемах, що не містять бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну або деламаніду, тому їх застосування можливе лише за відсутності інших варіантів складання схем.

**Таблиця 2.2. Відносний ризик невдачі лікування або виникнення рецидиву та смертельного наслідку (на противагу ефективному лікуванню) у популяції всіх пацієнтів, яким призначено лікування   
(за даними МА ІДП 2018 р. щодо застосування довгострокових схем лікування МРТБ та даними випробування 213 щодо застосування деламаніду)[[19]](#footnote-19)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Препарат** | | **Невдача або рецидив порівняно з ефективним лікуванням** | | **Смертність порівняно з ефективним лікуванням** | |
| **Кількість пролікованих** | **Скориговане співвідношення шансів (95% ДІ)** | **Кількість пролікованих** | **Скориговане співвідношення шансів (95% ДІ)** |
| **A** | Левофлоксацин або моксіфлоксацин | 3143 | 0,3 (0,1–0,5) | 3551 | 0,2 (0,1–0,3) |
| Бедаквілін | 1391 | 0,3 (0,2–0,4) | 1480 | 0,2 (0,2–0,3) |
| Лінезолід | 1216 | 0,3 (0,2–0,5) | 1286 | 0,3 (0,2–0,3) |
| **B** | Клофазимін | 991 | 0,3 (0,2–0,5) | 1096 | 0,4 (0,3–0,6) |
| Циклосерін або теризидон | 5483 | 0,6 (0,4–0,9) | 6160 | 0,6 (0,5–0,8) |
| **C** | Етамбутол | 1163 | 0,4 (0,1–0,3) | 1245 | 0,5 (0,1–0,3) |
| Деламанід | 289 | 1,1 (0,4–2,8)\* | 290 | 1,2 (0,5–3,0)\* |
| Піразинамід | 1248 | 2,7 (0,7–10,9) | 1272 | 1,2 (0,1–0,3) |
| Іміпенем-циластатин або меропенем | 206 | 0,4 (0,2–0,7) | 204 | 0,2 (0,1–0,3) |
| Амікацин | 635 | 0,3 (0,1–0,5) | 727 | 0,7 (0,4–1,2) |
| Стрептоміцин | 226 | 0,5 (0,1–0,3) | 238 | 01 (0,0–0,4) |
| Етіонамід або протіонамід | 2582 | 1,6 (0,5–5,5) | 2750 | 2,0 (0,8–5,3) |
| Парааміноса-ліцилова кислота | 1564 | 3,1 (0,1–0,3) | 1609 | 1,0 (0,6–1,6) |
| **Інші** | Канаміцин | 2946 | 1,9 (1,0–3,4) | 3269 | 11 (0,5–21) |
| Капреоміцин | 777 | 2,0 (0,1–0,5) | 826 | 1,4 (0,7–2,8) |
| Амоксіцилін-клавуланова кислота | 492 | 1,7 (1,0–3,0) | 534 | 2,2 (1,3–3,6) |

**Примітка.** \*Значення нескоригованих коефіцієнтів ризику наведено за даними дослідників випробування 213 на 24-му місяці.

Стосовно запитання PICO 3 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.), дані аналізу свідчать, що при застосуванні сучасних довгострокових схем лікування МРТБ ризик невдачі лікування, виникнення рецидиву та смертності були порівнюваними з початком лікування із застосуванням чотирьох, п’яти або шести препаратів із прогнозованою ефективністю. Також, за даними аналізу, у пацієнтів з трьома препаратами у фазі продовження – очікувана ситуація, якщо лікування починають з використання чотирьох препаратів та припиняють застосування ін’єкційного препарату наприкінці інтенсивної фази, – відзначено не гірший результат, ніж у пацієнтів з чотирма препаратами у фазі продовження. Враховуючи підвищення ймовірності виникнення небажаних явищ, взаємодії препаратів та збільшення добової кількості таблеток для прийому внаслідок збільшення кількості препаратів у схемі, бажано призначати пацієнтам мінімально необхідну кількість препаратів для досягнення належного рівня безрецидивного одужання. При визначенні мінімальної рекомендованої кількості препаратів ГРН було враховано також аналітичні дані щодо вмісту ін’єкційних препаратів у схемах, водночас повністю усвідомлюючи, що майбутні довгострокові схеми надалі частіше будуть безін’єкційними. Крім того, було важливо врахувати ситуації, коли припиняють застосування більше ніж одного препарату після перших місяців лікування через показання (застосування бедаквіліну та деламаніду зазвичай припиняють через 6 міс після початку лікування) або переносність (особливо лінезолід; таблиця 2.3), внаслідок чого більшу свою тривалість схема міститиме на два ключові препарати менше, ніж на початку. Проте, за даними аналізу ІДП 2018 р., відзначено 300 випадків лікування із задокументованою інформацією щодо тривалості застосування лінезоліду щонайменше протягом одного місяця в дозі переважно 600 мг/добу. Близько 30% осіб отримували лінезолід лише   
1–3 міс, проте понад 30% отримували його більше 18 міс, і ці пацієнти мали найнижчі показники неефективності лікування, втрати з-під нагляду та смертності. За даними графіку тривалості застосування лінезоліду та неефективності лікування, оптимальна тривалість використання становила близько 20 міс, що відповідає загальній тривалості довгострокової схеми лікування МРТБ (хоча такий аналіз не враховує систематичну похибку виживаності, коли пацієнти, що пройшли повний курс лікування, більш ймовірно матимуть успішний результат, враховуючи смертельні випадки та втрату з-під нагляду, які відбулися раніше). Чітку залежність між виникненням такого типу небезпечних явищ та тривалістю застосування визначити неможливо, хоча у деяких випадках було зареєстровано виникнення оптичної невропатії, щодо якої є дані про асоціацію з довготерміновим застосуванням лінезоліду *(49)*, тоді як гематологічну токсичність реєстрували незалежно від тривалості застосування.

**Таблиця 2.3. СНЯ у пацієнтів на довгострокових  
схемах лікування МРТБ\***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Абсолютний ризик СНЯ | |
| Медіана, % | 95% ДІ |
| Бедаквілін | 2,4 | 0,7; 7,6 |
| Моксіфлоксацин | 2,9 | 1,4; 5,6 |
| *Амоксіцилін-клавуланова кислота* | 3,0 | 1,5; 5,8 |
| Клофазимін | 3,6 | 1,3; 8,6 |
| Етамбутол | 4,0 | 2,4; 6,8 |
| Левофлоксацин | 4,1 | 1,9; 8,8 |
| Стрептоміцин | 4,5 | 2,3; 8,8 |
| Циклосерін/теризидон | 7,8 | 5,8; 10,9 |
| *Капреоміцин* | 8,4 | 5,7; 12,2 |
| Піразинамід | 8,8 | 5,6; 13,2 |
| Етіонамід/протіонамід | 9,5 | 6,5; 14,5 |
| Амікацин | 10,3 | 6,6; 17,0 |
| *Канаміцин* | 10,8 | 7,2; 16,1 |
| Парааміносаліцилова кислота | 14,3 | 10,1; 20,7 |
| *Тіоацетазон* | 14,6 | 4,9; 37,6 |
| Лінезолід | 17,2 | 10,1; 27,0 |

**Примітка.** \*З мережевого метааналізу на основі підгруп («arm-based network») для додаткової вибірки ІДП 2016 р., в яких були повідомлення про небезпечні явища, що призвели до припинення застосування ПТП (27 досліджень) або класифікації до СНЯ 3–5-го ступеня (3 дослідження). Кількість даних для оцінювання ризиків застосування деламаніду, іміпенем-циластатину та меропенему була недостатньою. Препарати, що не входять до груп А, В або С, виділено курсивом.

У висновках ГРН рекомендовано, за можливості, складати схеми з усіх трьох препаратів групи А та щонайменше одного препарату групи В, починаючи лікування мінімум з чотирьох ПТП з прогнозованою ефективністю та використовуючи у лікуванні принаймні три препарати після припинення застосування бедаквіліну. Якщо застосовують лише один або два препарати групи А, слід включити обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена лише з препаратів груп А та В, то для доповнення слід додати препарати групи С. У пацієнтів, що мають прогнозований ризик припинення застосування двох препаратів групи А до завершення лікування (наприклад, наявність супутніх захворювань, що може призвести до дострокового припинення застосування бедаквіліну та лінезоліду через ризики для здоров’я), рекомендовано починати лікування за схемою з п’яти ефективних препаратів замість чотирьох. Очікується, що такі рекомендації застосовуватимуться до переважної більшості пацієнтів з МРТБ, зокрема до осіб з додатковою резистентністю до фторхінолонів або інших препаратів.

**Зауваження щодо підгруп**

***МР/Риф-ТБ окремо або з додатковою резистентністю.*** Більш тривале застосування схеми ймовірніше буде ефективним, якщо її склад визначено на основі надійних даних щодо чутливості до препарату. Створення довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ за наявності додаткової резистентності (зокрема ТБ-ШМР) виконується подібно до такого в інших пацієнтів з МРТБ. Бажано, щоб всі пацієнти з МРТБ проходили тестування, як мінімум, на резистентність до фторхінолонів перед початком лікування МРТБ. Якщо розглядається варіант застосування скороченої схеми або схеми з амікацином, слід провести швидке тестування для ін’єкційних препаратів другого ряду. Проведення інших тестів на резистентність до таких препаратів, як бедаквілін, деламанід, лінезолід, піразинамід, та визначення подібних мутацій, найчастіше пов’язаних з резистентністю до ізоніазиду та етіонаміду/протіонаміду, теж можуть допомогти під час вибору схеми (наприклад, виключення короткострокової схеми) та її складу. На сьогодні немає затверджених швидких тестів для визначення резистентності до піразинаміду, а проведення ТМЧ за методом фенотипування може потребувати декількох тижнів до появи надійного результату, і таким чином рішення щодо включення або заміни піразинаміду може відтермінувати початок лікування на декілька тижнів. В багатьох випадках результати ТМЧ до інших препаратів, які часто застосовують при лікуванні МРТБ, не є достатньо надійними для визначення складу схеми. Через це можуть знадобитись інші складові для визначення ймовірної ефективності (*див.* частину «Впровадження рекомендацій»). Якщо протитуберкульозні програми ще не мають можливості проводити ТМЧ, необхідно швидко її нарощувати, та докласти зусиль для забезпечення доступу до затверджених швидких молекулярних тестів. Поки не з’явиться можливість проведення ТМЧ до препаратів другого ряду, зокрема до бедаквіліну, лінезоліду та клофазиміну, рішення щодо лікування мають покладатися на ймовірність резистентності до препаратів, визначену на основі клінічної історії пацієнта та даних епіднагляду в країні або регіоні.

***Риф-ТБ.*** Пацієнти (діти або дорослі) без резистентності до ізоніазиду мають проходити лікування за рекомендованою схемою для МРТБ: довгостроковою схемою лікування МРТБ із додаванням ізоніазиду або короткостроковою схемою лікування МРТБ у відповідних пацієнтів (*див.* також розділ 4). Хоча ізоніазид у високих дозах не входить до груп А–С через рідкісність його застосування у сучасних довгострокових схемах для лікування дорослих з МР/Риф-ТБ, його все ж таки можна застосовувати у пацієнтів із підтвердженою чутливістю або за наявності мутацій, які зазвичай не призводять до повної резистентності до ізоніазиду. За даними огляду доказових даних ВООЗ 2016 р., ізоніазид у високих дозах є важливим компонентом педіатричних схем, і на основі цих даних проекстрапольовано його застосування у дорослих *(44)*. У цьому аналізі застосування ізоніазиду у високих дозах призводило до успіху лікування у дітей із підтвердженим МРТБ (aOR 5,9; 95% ДІ 1,7–20,5; p=0,007).

***Діти.*** При проведенні огляду ІДП 2018 р. на довгострокових схемах переважно було охоплено дорослих пацієнтів, лише 181 пацієнт з 13 104 (1,4%) був молодше 15 років. Проте рекомендації ВООЗ щодо застосування довгострокових схем лікування МРТБ придатні для дітей так само, як і для дорослих. Більшість препаратів, що застосовують у довгострокових схемах, входили до схеми лікування МРТБ протягом тривалого часу у подібних комбінаціях як для дорослих, так і для дітей. ГРН рекомендовано застосування бедаквіліну у дітей віком від 6 років, а деламаніду – від 3 років (*див.* раніше у цьому розділі частину «Коментарі»). Відтворити експозицію деламаніду, досягнуту в дослідженні з тестування спеціальних таблеток із дозуванням 25 мг у дітей віком 3–5 років, ймовірно буде складно, зважаючи на те, що така лікарська форма не є біоеквівалентною таблетованому деламаніду із дозуванням 50 мг для дорослих, а це єдина форма, доступна в передбачуваному майбутньому (*див.* документи, на основі яких було розроблено оновлення настанови 2018 р., у додатку 9). Також існують побоювання, що таблетка для дорослих може кришитися під час спроб її розділити, а вміст її надзвичайно гіркий та неприємний. Також розділення, розчавлювання або розчин таблетки із дозуванням 50 мг може змінювати її біоеквівалентність. Деламанід піддається окисленню і тепловому впливу, тому зберігання фрагментів таблетки для пізнішого використання ймовірно спричинить отримання меншого обсягу активної речовини із невизначеними продуктами окислення. Уникання ін’єкційно-вмісних схем є особливо актуальним при лікуванні дітей, зокрема дітей наймолодшого віку з легким перебігом захворювання, що визначається відсутністю недостатності харчування, серйозних форм позалегеневого захворювання, кавітації на радіографії грудної клітки або ВІЛ-інфекції. Втрата слуху може незворотно вплинути на набуття мовлення та здатність навчатися у школі, тому впродовж застосування амікацину або стрептоміцину у дітей дуже важливим є проведення регулярної аудіометрії (рекомендації 2018 р., переважно спрямовані на дорослих).

***Позалегеневий ТБ і туберкульозний менінгіт.*** Рекомендації ВООЗ щодо довгострокових схем при лікуванні МРТБ стосуються також і пацієнтів з позалегеневим захворюванням. Може виникнути потреба у корекції залежно від специфіки локалізації захворювання. Лікування МР/Риф-ТБ менінгіту найкраще визначати за ТМЧ штаму інфекції з урахуванням характеристик ПТП, що проходять гематоенцефалічний бар’єр. Левофлоксацин та моксіфлоксацин добре проникають до центральної нервової системи (ЦНС) *(50)*, так само як і етіонамід/протіонамід, циклосерін/теризидон, лінезолід та іміпенем-циластатин *(51, 52)*. Судомні напади можуть бути більш поширеним явищем у дітей із менінгітом при лікуванні іміпенем-циластатином (для випадків менінгіту у дітей більш пріоритетним є застосування меропенему). Ізоніазид у високих дозах та піразинамід також можуть досягати терапевтичних рівнів у спинномозковій рідині, і є ефективними за умови чутливості штамів; парааміносаліцилова кислота та етамбутол не проникають належним чином до ЦНС і не вважаються ефективними препаратами для лікування МРТБ менінгіту. Амікацин та стрептоміцин проникають до ЦНС лише за наявності запалення оболонок мозку. Існує незначна кількість даних щодо проникнення клофазиміну, бедаквіліну або деламаніду до ЦНС.

***Вагітність.*** Застосування амікацину, стрептоміцину, протіонаміду та етіонаміду зазвичай протипоказано при вагітності. Після змін, внесених до оновленої настанови 2018 р., очкується більш обмежене застосування цих препаратів у майбутніх довгострокових схемах. Дані щодо безпеки застосування бедаквіліну й деламаніду під час вагітності та грудного вигодовування є обмеженими. В таких випадках рекомендовано індивідуалізувати довгострокову схему, включивши до її складу компоненти з більш визначеним профілем безпечності застосування. Результати лікування, вагітності та післяродовий нагляд за вродженими аномаліями мають ретельно документуватися, оскільки це допомагатиме у визначенні майбутніх рекомендацій щодо лікування МРТБ при вагітності.

***ВІЛ-інфекція.*** Склад схеми лікування МРТБ зазвичай істотно не відрізняється для людей, які живуть із ВІЛ (ЛЖВ). Проявивши уважність, можна уникнути небагатьох взаємодій між препаратами (наприклад, бедаквіліну та ефавіренцу) *(35)*. Тіоацетазон, який на сьогодні вже не рекомендовано для застосування, не слід призначати пацієнтам із позитивним або невідомим ВІЛ-статусом через ризик виникнення синдрому Стівенса–Джонсона і токсичного епідермального некролізу у ЛЖВ. У поодиноких випадках, коли тіоацетазон вважається частиною лікування, наявність ВІЛ-інфекції має бути належним чином виключено.

**Впровадження рекомендацій**

Нові рекомендації свідчать про істотні зміни у попередніх підходах до лікування МР/Риф-ТБ. Призначення повністю пероральних схем має стати пріоритетним у більшості пацієнтів, оскільки ін’єкційні препарати більш не вважають пріоритетними для планування довгострокових схем лікування МРТБ. Повномасштабна реалізація лікування МРТБ у програмних умовах є практично здійсненною, що продемонстровано глобальним розширенням використання стандартизованих та індивідуалізованих схем лікування МРТБ у країнах із низьким, середнім та високим рівнем доходу по всьому світу, зокрема протягом останнього десятиріччя *(41)*. Хоча у поточну редакцію настанови внесено важливі зміни щодо груп препаратів та складу довгострокових схем лікування МРТБ, виникнення нездоланних складнощів при практичному впровадженні цих рекомендацій не очікується. Зміни у вартості схем та необхідність забезпечення ресурсів згідно нових вимог щодо моніторингу можуть вплинути на швидкість впровадження нових рекомендацій у програми, проте вони не мають заважати покращенню доступу до життєво необхідного лікування для більшої кількості пацієнтів. Всі рекомендовані для застосування препарати доступні через GDF, більшість з них також доступна у вигляді генериків з підтвердженою якістю та за доступною ціною. Бедаквілін вже доступний останні декілька років через донорську програму (до березня 2019 р.), а для країн з низьким рівнем доходів існує домовленість з виробником щодо зниження цін. За винятком карбапенемів та бедаквіліну для дітей, останній «Орієнтовний перелік основних лікарських засобів», розроблений ВООЗ (2017), включає всі препарати, необхідні для довгострокових схем. У серпні 2018 р. ВООЗ спільно з основними технічними та фінансовими партнерами створили Робочу групу на підтримку переходу країн до нових рекомендацій з лікування МРТБ, яка розпочала роботу з розробки та впровадження ресурсу у формі відповідей на часто виникаючі запитання *(53)*. Робоча група виступає ініціатором щодо впровадження реформ, необхідних країнам для прийняття та реалізації нових настанов і рекомендацій, зокрема щодо підтримки перегляду планів закупівлі, підготовки та розширення можливостей лікарів, медсестер, лабораторних працівників, фармацевтів та інших медпрацівників.

Дана настанова наголошує на важливості рекомендації попереднього видання, яка полягає в тому, що в усіх пацієнтів необхідно проводити тестування штаму МР/Риф-ТБ на чутливість до препаратів, запланованих до включення у схему, для забезпечення максимальної ефективності лікування. Доступ до швидкого діагностичного тестування, яке може надійно визначити резистентність до фторхінолонів та амікацину, допоможе клініцистам у вирішенні питання щодо можливості застосування у пацієнта короткострокових схем лікування МРТБ та визначення, які саме препарати мають входити до довгострокової схеми лікування МРТБ (для цього можна використовувати дослідження резистентності генотипу *Mycobacterium tuberculosis* до препаратів другого ряду – GenoType MTBDRsl LPA). GenoType MTBDRsl можна використовувати у дітей та дорослих в якості як прямого, так і непрямого тесту (для позалегеневих зразків). Тоді як мутації, що спричинюють виникнення резистентності до фторхінолонів, виявлені за результатами аналізу MTBDRsl, мають високий рівень кореляції з фенотиповою резистентністю до офлоксацину та левофлоксацину, кореляція з моксіфлоксацином (та гатіфлоксацином) є менш вираженою, а включення моксіфлоксацину до схеми лікування МРТБ краще визначати за результатами ТМЧ, проведеного методом фенотипування. При впровадженні нових рекомендацій з розробки схем дуже важливим є одночасне підвищення доступу до ТМЧ для препаратів, щодо яких є надійні методи тестування, а також розроблення та поширення ТМЧ для новіших препаратів. З іншого боку, потенційно життєво необхідне лікування не слід відтерміновувати на момент очікування всіх результатів ТМЧ. Емпіричне лікування за схемою, що має високу прогнозовану ефективність, необхідно розпочинати одразу, і вносити в нього корективи у міру появи результатів ТМЧ.

Одним із важливих спостережень під час проведення МА ІДП 2018 р. для довгострокових схем є те, що коли за результатом ТМЧ визначено резистентність до препарату, краще цей препарат замінити. Це стосується також і лікарських засобів, що за будь-яким застосованим методом ТМЧ визначені які ненадійні у контексті прийняття клінічних рішень. Хоча результати ТМЧ є важливими для визначення більш ефективного лікування, для ряду компонентів схем вони будуть неоднозначними (наприклад, для циклосеріну, стрептоміцину, етамбутолу). Показник «ймовірність ефективності» зазвичай оцінюють у програмних умовах, спираючись на один або декілька наступних факторів: 1) підтверджена чутливість у конкретного пацієнта; 2) підтверджена чутливість у можливого джерела інфікування; 3) відсутність резистентності до іншого препарату, що утворює перехресну резистентність із визначеними лікарськими засобами; 4) рідкість застосування препарату у визначеному регіоні (ймовірно, через низькі рівні медикаментозної резистентності за даними епіднагляду); 5) препарат раніше не застосовували у схемі невдалого лікування конкретного пацієнта. За наявності неоднозначного прогнозу щодо ефективності застосування певного препарату, його все одно можна включати до схеми, проте варто ставити його додатковим до цільової кількості необхідних препаратів, враховуючи дані клінічного порівняння щодо переваг додавання препарату над ризиком виникнення додаткової токсичності, кількості таблеток або інших недоліків. Планування схеми вимагає врахування відносних переваг та ризиків для конкретного пацієнта, зокрема взаємодії між препаратами (наприклад, пріоритетність застосування левофлоксацину над моксіфлоксацином для обмеження ризику сукупного подовження інтервалу QT).

Очікується, що більшість пацієнтів можуть проходити лікування на початку із застосуванням схеми з чотирьох ефективних препаратів, застосування одного з яких – зазвичай бедаквіліну – буде припинено на   
6-му місяці. Оскільки необхідною є наявність у схемі принаймні трьох ефективних препаратів після припинення застосування бедаквіліну через 6 міс, у разі припинення застосування ще одного препарату через токсичність, його слід замінити іншим препаратом. Препарат для заміни обирають або з групи В (за винятком випадків, коли і клофазимін, і циклосерін/теризидон вже включено), або з групи С. Вибір препарату з групи С визначається порядком ранжування препаратів та індивідуальними характеристиками пацієнта й місцевими умовами. В окремих ситуаціях може бути доцільним починати з п’яти препаратів замість чотирьох для попередження необхідності проведення заміни препарату після початку лікування, а саме: 1) застосування двох з чотирьох препаратів ймовірно буде припинено до кінця лікування, наприклад, бедаквіліну – через 6 міс, а лінезоліду – достроково через токсичність; 2) відсутність надійного ТМЧ для одного або декількох препаратів схеми, проте за досвідом загальний рівень резистентності до цього препарату у популяції є високим; 3) препарати, що входять до схеми, малоймовірно призведуть до одужання (наприклад, лише два препарати з групи А та В входять до схеми лікування).

Враховуючи умовний характер рекомендацій щодо використання короткострокової схеми лікування МРТБ, може знадобитися індивідуальний підхід у прийнятті рішення спільно медпрацівником та пацієнтом про застосування довгострокової схеми лікування, навіть якщо пацієнту вже призначено лікування МРТБ за скороченою схемою. Наприклад, за наявності неоднозначних результатів ТМЧ або відсутності доступу до LPA другого ряду; недоступність клофазиміну або іншого компоненту; пріоритетність застосування безін’єкційної схеми або необхідність через стан пацієнта розпочинати лікування до завершення початкового тестування. Якщо прийнято рішення про неможливість застосування короткострокової схеми лікування МРТБ, дані пацієнта необхідно повторно оцінити щодо можливості призначення довгострокової схеми лікування МРТБ. Зазвичай, пацієнта, в якого розпочато застосування короткострокової схеми лікування МРТБ, можна потім перевести на довгострокову схему, якщо в цьому виникне потреба. Проте, пацієнтів, що знаходилися на довгостроковій схемі чотири тижні, зазвичай не можна переводити на короткострокову схему.

При оновленні даних рекомендацій також було змінено дозування на основі маси тіла для препаратів, що застосовують для лікування МРТБ у дітей та дорослих (*див.* Додаток 2). Дозування було оновлено на основі досвіду як членів ГРН, так і даних, отриманих при проведенні консультацій з іншими спеціалістами різних галузей. Вони ґрунтуються на найновіших даних щодо оптимального застосування цих препаратів *(54)*. Рекомендовано максимально дотримуватись визначених дозувань. Маніпуляції з таблетками (розділення, розчавлювання, розчинення у воді) за рамками показань мають бути зведені до мінімуму через порушення біодоступності[[20]](#footnote-20).

**Моніторинг та оцінювання**

Пацієнти на довгострокових схемах лікування МРТБ мають проходити моніторинг безпеки та реакції на лікування із належним плануванням проведення надійного клінічного та лабораторного тестування *(7, 11)*. До пацієнтів на будь-яких типах схем лікування МРТБ слід застосовувати систему ВООЗ з проведення активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів (aDSM) для забезпечення належних заходів щодо моніторингу та швидкого реагування на небезпечні явища – паралельно з моніторингом результатів лікування. Може знадобитись проведення електрокардіографії, якщо у перспективі очікується впровадження більшої кількості схем із застосуванням двох або трьох препаратів, що ймовірно подовжують інтервал QT при одночасному використанні. Коли до схеми включають певні препарати, необхідно також забезпечити доступність аудіометрії та спеціальних біохімічних тестів. Лікування під час вагітності із післяпологовим наглядом за вродженими аномаліями допоможе визначити майбутні рекомендації щодо лікування МРТБ при вагітності.

В оновленій настанові 2018 р. наведено окрему рекомендацію із застосування культурального дослідження та мікроскопії для моніторингу бактеріологічної реакції під час лікування (*див.* розділ 5 щодо запитання PICO 7). Протягом останнього десятиріччя проведено стандартизацію системи епіднагляду за бактеріологічним статусом, медикаментозною резистентністю та результатами лікування *(12, 13)*. Систематичний моніторинг виявлення небезпечних явищ під час та після завершення лікування було впроваджено у протитуберкульозні програми нещодавно, і його вдосконалення у багатьох країнах ще триває. Загалом у світі обґрунтування впровадження моніторингу переважно визначається частим використанням нових або перепрофільованих препаратів у схемах лікування МРТБ, подекуди у комбінаціях, щодо яких є обмежений досвід застосування. Лише невелика кількість програм на постійній та стандартизованій основі збирає дані щодо небажаних явищ таким чином, щоб їх можна було використовувати для надійного порівняння ефекту між схемами в одній або декількох країнах. На противагу цьому, дані щодо стандартних підходів нагляду за медикаментозною резистентністю шляхом проведення постійного моніторингу діагностичних ТМЧ (зокрема з використанням секвенування) *(55)* та проведення щорічного підсумовування результатів лікування за когортами пацієнтів були опубліковані у нормативних документах ВООЗ вже багато років тому *(56)*. Постійна пропаганда більш широкого застосування ТМЧ для препаратів, по яких існують надійні методи дослідження, а також розвиток інших методів дослідження для новіших лікарських засобів, зокрема використання секвенування, стануть важливим супутником рекомендацій щодо лікування у цій настанові.

|  |
| --- |
| **Підтримка пацієнтів**  ГРН наголошує на важливості надання підтримки пацієнтам для завершення призначеного лікування. Високий рівень успіху, досягнутий в обох підгрупах випробування Фази ІІІ для деламаніду (*див.* підсумок доказових таблиць для оновлення 2018 р. в онлайн-додатку 7), свідчить про критичну важливість забезпечення прихильності до прийому препаратів й утримання на ньому задля зменшення кількості випадків невдачі лікування та зведення до мінімуму показників смертності. Перед початком лікування МРТБ усі пацієнти належним чином мають бути проконсультовані та поінформовані щодо можливості брати участь у прийнятті рішень щодо свого лікування. Довідкові матеріали для пацієнтів мають відбивати нові зміни для надання їм відповідної інформації щодо варіантів лікування, потенційних ризиків та переваг. Соціальна підтримка для створення прихильності до лікування є дуже важливою в контексті забезпечення пацієнт-орієнтованого підходу до надання допомоги. Впровадження системи aDSM при будь-якому лікуванні МРТБ є стандартом догляду, який рекомендовано застосовувати для покращення раннього виявлення медикаментозних ускладнень, а також для отримання вичерпної інформації щодо безпечного застосування препаратів у глобальному сенсі. Слід також забезпечити рівність у питаннях охорони здоров’я, попереджуючи ситуації, коли застосування схем із додатковими витратами для пацієнта та служб надання допомоги (наприклад, дорожчі лікарські засоби чи спеціалізовані послуги) порушують баланс рівності надання цих послуг на користь тих осіб та служб, що мають кращі ресурси, за рахунок більш маргіналізованих груп населення. Системи охорони здоров’я мають прагнути гарантувати доступ до лікування відповідно до потреби та незалежно від рівнів доходу та соціального статусу. |

## Розділ 3. Тривалість довгострокових схем лікування мультирезистентного туберкульозу

|  |
| --- |
| **Рекомендації**  3.1. Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах за більшості випадків рекомендовано загальну тривалість лікування протягом 18–20 міс; тривалість лікування можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  3.2. Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах у більшості випадків після визначення культуральної конверсії рекомендована загальна тривалість лікування становить 15–17 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  3.3. Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах із застосуванням амікацину або стрептоміцину за більшості випадків рекомендовано проведення інтенсивної фази лікування протягом 6–7 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |

**Обґрунтування та доказові дані**

Цей розділ охоплює схеми лікування МРТБ більшої тривалості, ніж короткострокові схеми лікування МРТБ протягом 9–12 міс, розглянуті у розділі 4. Рекомендації цього розділу дають відповідь на три запитання PICO (*див.* Додаток 1):

|  |
| --- |
| ***Запитання PICO 5 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)***  Якою повинна бути загальна тривалість лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, для досягнення безпечного покращення результатів лікування – коротше чи довше двадцяти місяців?  ***Запитання PICO 6 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)***  Якою повинна бути мінімальна тривалість лікування після культуральної конверсії у пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, для отримання найкращих результатів лікування?  ***Запитання PICO 4 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)***  Чи безпечним є покращення результатів лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, при тривалості інтенсивної фази менше або більше восьми місяців? |

Дані рекомендації оновлюють рекомендації настанови ВООЗ 2011 р. (*див.* «Визначення основних термінів» для пояснення терміну «інтенсивна фаза»). У 2011 р. для більшості пацієнтів з МРТБ було рекомендовано тривалість інтенсивної фази лікування у 8 міс, а для пацієнтів, які раніше не проходили лікування, – загальну тривалість лікування протягом 20 міс, проте ця рекомендація була умовною та змінюваною залежно від реакції пацієнта на лікування.

Під час проведення МА ІДП 2018 р. було проаналізовано додаткову вибірку, до якої входили 13 104 пацієнти з 53 досліджень, проведених у 40 країнах, щодо ризику неефективного лікування та виникнення рецидиву порівняно з успіхом, асоційованим із різною тривалістю лікування у наведених вище трьох рекомендаціях (*див.* онлайн-додатки 7 та 8 щодо таблиць GRADE, додаток 9 щодо плану аналізу). У пацієнтів відстежували частоту виникнення рецидиву, і вона була відносно малою. Далі наведено три додаткові вибірки ІДП.

Доказові дані щодо первинного аналізу, використані для *запитання PICO 5 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)*, було взято з додаткової вибірки у 6356 пацієнтів з 51 обсерваційного дослідження. За 6356 ІДП, 5352 пацієнтів проходили лікування за індивідуалізованими схемами лікування МРТБ, а 1004 – за стандартизованими схемами. Із загальної кількості основних ІДП у 13 104 пацієнтів 6748 було виключено з наступних причин: втрата з-під нагляду (n=2261), смертельні наслідки (n=2043), відсутність інформації щодо тривалості лікування (n=230), кількість ймовірно ефективних препаратів була менше п’яти або менше чотирьох плюс піразинамід (n=2072), тривалість лікування була менше 6 міс (n=52), тривалість лікування була понад 36 міс (n=90).

Доказові дані, використані для *запитання PICO 6 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)*, було взято з додаткової вибірки у 4175 пацієнтів з 39 обсерваційних досліджень. Усі з 4175 пацієнтів, крім 3, були на індивідуалізованих схемах. З основного набору даних було виключено 8929 записів з наступних причин: втрата з-під нагляду (n=2261), смертельні наслідки (n=2043), відсутність інформації щодо тривалості лікування (n=230), відсутність інформації щодо культурального дослідження (n=1945), негативний результат культурального дослідження (n=754), відсутність у пацієнта конверсії культури (n=426), кількість ймовірно ефективних препаратів була менше п’яти або менше чотирьох плюс піразинамід (n=1215), тривалість лікування була менше 6 міс (n=4), тривалість лікування була понад 36 міс (n=49), конверсія культури після лікування (n=2).

Для відповіді на *запитання PICO 4 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)* необхідно було проаналізувати різну тривалість інтенсивної фази лікування. Для первинного аналізу використано додаткову вибірку у 3750 пацієнтів з 42 обсерваційних досліджень; з них 2720 пацієнтів проходили лікування МРТБ за індивідуалізованими схемами, а 1030 – за стандартизованими. Із загальної кількості основних ІДП у 13 104 пацієнтів 9354 було виключено з наступних причин: втрата з-під нагляду (n=2261), смертельні наслідки (n=2043), не отримували ін’єкційну форму (n=1094), відсутність інформації щодо тривалості ін’єкційної фази лікування (n=2341), кількість ймовірно ефективних препаратів була менше п’яти або менше чотирьох плюс піразинамід (n=1450), тривалість ін’єкційної фази була понад 20 міс (n=165).

**Зауваження щодо підгруп**

**МР/Риф-ТБ окремо або з додатковою резистентністю.** Під час проведення аналізу для трьох запитань PICO у цьому розділі не виявлено загальних даних щодо невдачі лікування або виникнення рецидивів під час порівняння пацієнтів з МРТБ за наявності або відсутності додаткової резистентності до препаратів другого ряду, зокрема ТБ-ШМР. Для пацієнтів з резистентністю до амікацину та стрептоміцину рекомендація 3.3 не застосовується. Тривалість лікування може становити понад 20 міс у пацієнтів з МР/Риф-ТБ із додатковою резистентністю, залежно від клінічної реакції на лікування.

**Пацієнти на схемах без амікацину/стрептоміцину.** Для пацієнтів на схемах, що не містять ін’єкційних препаратів у інтенсивній фазі, рекомендація 3.3 не застосовується, а тривалість лікування визначається за рекомендаціями щодо загальної тривалості та періоду після визначення культуральної конверсії (наприклад, рекомендації 3.1 та 3.2). За прогнозами, у майбутньому такий підхід застосовуватиметься до все більшої кількості пацієнтів, які проходитимуть лікування лише за пероральними схемами. За даними метааналізу, на основі якого сформульовано рекомендацію 3.3, якщо бедаквілін або інші препарати (наприклад, лінезолід, деламанід) застосовують лише на початковому етапі лікування, цей період не є тотожнім «інтенсивній фазі», якщо не призначено супутній ін’єкційний препарат.

**Особи з екстенсивним ТБ.** Тривалість лікування після визначення культуральної конверсії може бути модифікована відповідно до реакції пацієнта на терапію (наприклад, культуральна конверсія до другого місяця лікування) та інших факторів ризику невдачі лікування або виникнення рецидиву. Це необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів з екстенсивним ТБ.

**Діти.** Дані рекомендації також стосуються лікування дітей. Призначення амікацину або стрептоміцину у дітей слід використовувати лише як крайню міру, коли відсутні інші варіанти лікування, тестування підтверджує чутливість та є можливість проведення моніторингу ототоксичності й нефротоксичності. Враховуючи, що у педіатричній віковій групі більшість пацієнтів можуть бути діагностовані лише клінічно або мати позалегеневу форму захворювання, тривалість лікування переважно визначається рекомендацією 3.1 залежно від реакції на лікування. Для дітей з нетяжкою формою захворювання можна розглянути скорочення загальної тривалості лікування до 18 міс (*див.* «Визначення основних термінів» щодо ступеня тяжкості захворювання).

**Вагітні жінки.** Через потенціальний ризик виникнення тератогенного ефекту ін’єкційні препарати зазвичай протипоказані вагітним жінкам, і, таким чином, рекомендація 3.3 є неактуальною для цієї підгрупи.

**Позалегеневий ТБ та культурально-негативний ТБ.** Позалегеневий МР/Риф-ТБ зазвичай піддається лікуванню із застосуванням подібної комбінації препаратів та тривалості, як і для лікування ТБ легень (*див.* також Розділ 2 щодо специфічних препаратів для лікування туберкульозного менінгіту). Особам із культурально-негативним ТБ може знадобитись інша тривалість лікування, тому рекомендація 3.2 є неактуальною для цієї групи пацієнтів. У таких випадках рекомендовано загальну тривалість лікування 18–20 міс із проведенням моніторингу щодо ефективності лікування не за результатами бактеріологічного дослідження, а за іншими клінічними показниками. Отримання негативного результату культурального дослідження може бути наслідком не істинно негативних показників мокротиння, а неналежним чином проведеного дослідження, що наголошує на важливості надійного забезпечення якості надання лабораторних послуг.

**Впровадження рекомендацій**

До пацієнтів з позитивними результатами культурального дослідження на початку лікування, що приймають амікацин або стрептоміцин, застосовують всі три рекомендації. Для пацієнтів виключно на пероральних схемах лікування МРТБ тривалість лікування визначається за рекомендаціями щодо загальної тривалості та періоду після визначення культуральної конверсії (рекомендації 3.1 та 3.2 відповідно). Щодо загальної тривалості лікування пацієнтів із негативними результатами бактеріологічного дослідження та пацієнтів з більшістю форм позалегеневого ТБ застосовують лише рекомендацію 3.1.

Національні протитуберкульозні програми можуть самостійно вирішувати, що практичніше застосовувати для належного проведення моніторингу загальної реалізації програми: фіксовану тривалість інтенсивної фази (наприклад, 6 міс), загальну тривалість лікування (наприклад, 20 міс) або період після визначення культуральної конверсії (наприклад, 16 міс). Згідно умовних рекомендацій, у певних ситуаціяї (наприклад, тривалий позитивний статус мокротиння) може виникнути потреба у подовженні інтенсивної фази. У випадку виникнення токсичності, асоційованої з ін’єкційним препаратом, виникає потреба у перегляді схеми, а фаза продовження має починатися з відкоригованої схеми лікування. Схеми, які істотно відрізняються від рекомендованих за складом та тривалістю застосування (наприклад, 9-місячна схема, що складається з препаратів груп А та В; *див.* також Розділ 4), можна розглядати в умовах операційного дослідження.

Застосування бедаквіліну та деламаніду протягом 6 міс, що зазвичай рекомендовано даною настановою, показує, як дані лікарські засоби використовувались згідно до більшості перевірених даних про пацієнтів, що відповідає рекомендаціям, які виробники подали до регуляторних органів *(57–59)*. Призначення поза межами рекомендованої тривалості застосування вирішується програмою у кожному окремому випадку і вважається застосуванням поза межами показань *(48)*. Важливо пам’ятати, що на відміну від бедаквіліну та деламаніду, деякі інші препарати, які входять до схем лікування МРТБ (наприклад, фторхінолони, клофазимін), використовуються за межами свого основного призначення, а рекомендований термін застосування у схемах лікування МРТБ часто є набагато тривалішим, ніж запропоновано при основному призначенні. Інші препарати можуть потребувати коротшої тривалості застосування, оскільки тривале призначення пов’язано із виникненням токсичності (особливо це стосується лінезоліду).

В деяких країнах відзначено труднощі, пов’язані із впровадженням та забезпеченням якості культурального дослідження мокротиння, що впливає на дану рекомендацію, оскільки вона покладається на доступність такого дослідження. Ефективність мікроскопії та посіву також залежить від якості зразку мокротиння, тож для отримання валідного результату культурального дослідження необхідно приділяти особливу увагу отриманню належних зразків та транспортуванню їх до лабораторії відповідно до стандартних процедур з підтримки життєздатності мікобактерії ТБ.

Для підвищення ймовірності успіху лікування важливим є запобігання перериванням лікування. Для покращення утримання на лікуванні може знадобитися впровадження заходів з посилення прихильності пацієнта до лікування шляхом надання допомоги у відвіданні медзакладів, візитів медпрацівників до місця проживання пацієнта або за допомогою цифрових технологій для щоденного спілкування *(29)*. Пацієнти, що отримують препарати в ін’єкційній формі, потребують щоденної кваліфікованої допомоги медпрацівника, або навіть госпіталізації на перші місяці, для виконання внутрішньом’язових ін’єкцій.

**Моніторинг та оцінювання**

У пацієнтів на довгострокових схемах лікування МРТБ слід проводити моніторинг щодо безпечності, ефективності або неефективності лікування, використовуючи надійні клінічні та лабораторні дослідження *(7, 11)*. Моніторинг реакції на лікування та виникнення токсичності слід проводити за допомогою регулярного опитування, медичного огляду, радіографічного обстеження грудної клітки, проведення спеціальних досліджень, зокрема аудіометрії, тестів щодо гостроти зору, електрокардіографії та лабораторного моніторингу. Використання мікроскопії мокротиння або культурального дослідження для визначення конверсії бактеріологічного статусу є важливим способом оцінювання реакції; зазвичай, у більшості пацієнтів конверсія до негативного результату відбувається протягом перших декількох місяців лікування. Збереження позитивного статусу мокротиння після цього періоду або наприкінці інтенсивної фази лікування із застосуванням ін’єкційних препаратів є фактором для перегляду схеми та ефективності ТМЧ.

Останнім часом було проведено певну стандартизацію системи епіднагляду за бактеріологічним статусом, медикаментозною резистентністю та результатами лікування *(12)*. Натомість, необхідно посилювати систематичний моніторинг щодо виникнення небажаних явищ протягом лікування та після його завершення у більшості протитуберкульозних програм, враховуючи відносну новизну впровадження активного фармаконагляду у національних протитуберкульозних програмах. У контексті цієї рекомендації, важливим є проведення моніторингу втрати слуху та функції нирок, особливо при застосуванні аміноглікозидів. Впровадження системи aDSM обґрунтовано підвищенням рівня застосування в усьому світі комбінацій нових препаратів або препаратів зі зміненим призначенням у схемах лікування МРТБ. Рівень токсичності певних препаратів може підвищуватись із тривалістю використання (наприклад, ушкодження нервової системи при застосуванні лінезоліду), що може обмежувати тривалість їх застосування, а інколи призводити до повного припинення лікування. Для захисту інтересів кожного окремого пацієнта та формування фундаменту для перегляду локальних і глобальних стратегій наполегливо рекомендовано проводити ретельне збирання точних даних щодо ключових змінних на рівні окремих випадків з використанням електронного реєстру *(60)*.

## Розділ 4. Застосування стандартизованої короткострокової схеми лікування мультирезистентного туберкульозу

|  |
| --- |
| **Рекомендація**  4.1. Пацієнтам з МР/Риф-ТБ, які раніше не проходили курс лікування довше одного місяця із застосуванням препаратів другого ряду, що використовують у короткострокових схемах лікування МРТБ, або в яких було виключено резистентність до фторхінолонів та ін’єкційних препаратів другого ряду, замість довгострокових схем можна призначати короткострокові схеми лікування МРТБ тривалістю 9–12 міс (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). |

**Обґрунтування та доказові дані**

Рекомендації цього розділу дають відповідь на одне запитання PICO (*див.* Додаток 1).

|  |
| --- |
| ***Запитання PICO 1 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)***  Чи застосування короткострокової схеми лікування (9–12 міс) у пацієнтів з МР/Риф-ТБ підвищить ймовірність покращення результатів лікування порівняно із застосуванням довгострокової схеми, рекомендованим у попередніх настановах ВООЗ[[21]](#footnote-21)? |

Зацікавленість у скороченні тривалості лікування МРТБ останнім часом призвела до призначення короткострокових схем лікування пацієнтам як у програмних, так і в дослідницьких умовах *(61–66)*. В умовах призначення таких схем ретельно відібраним пацієнтам з МРТБ, які раніше не отримували препарати другого ряду і не мають резистентних до них штамів, відзначено безрецидивне одужання у понад 85% випадків навіть при впровадженні у програмних умовах. Спираючись на дані обсерваційних досліджень із застосування короткострокових схем у різних країнах Азії та Африки, у 2016 р. ВООЗ було рекомендовано застосування стандартизованої короткострокової схеми лікування МРТБ для певних пацієнтів, що підходять за параметрами відбору *(6)*. На той час ГРН було проведено оцінювання доказових даних і сформульовано рекомендації із застосуванням методу GRADE та наданням їм умовного статусу через низький рівень достовірності даних. Станом на кінець 2017 р., у 62 країнах було впроваджено короткострокові схеми лікування МРТБ; близько 10 000 пацієнтів розпочали лікування за короткостроковими схемами вже того ж року *(41)*.

У жовтні 2017 р. провідні дослідники випробування STREAM надали попередні результати дослідження під час проведення 48-ї Всесвітньої конференції з охорони легеневого здоров’я *(62)*. Перша стадія випробування STREAM була трифазним багатоцентровим міжнародним порівнювальним відкритим РКД із застосуванням стандартизованої схеми лікування МРТБ тривалістю 9–11 міс порівняно з довгостроковими схемами не меншої ефективності, рекомендованими настановою ВООЗ 2011 р.[[22]](#footnote-22). До випробування було залучено пацієнтів з липня 2012 р. по червень 2015 р. в Ефіопії, Монголії, Південній Африці та В’єтнамі: до популяції з призначеним лікуванням (ITT) увійшли 424 особи (n=282 у досліджуваній групі; n=142 у контрольній групі), до модифікованої популяції ІTT – 369 осіб (n=245 у досліджуваній групі; n=124 у контрольній групі). Дані щодо призначення лікування не були прихованими для учасників, надавачів послуг або менеджерів даних. Будь-які тестування у місцевих та референс-лабораторіях, зокрема проведення мікробіологічних тестів, для визначення результатів лікування проводили за «сліпим» методом. Аудіометрію проводили тільки в одному місці. З появою попередніх даних дослідження було проведено публічне обговорення щодо продовження застосування схем у програмних умовах, зокрема в ЛЖВ, серед яких показники смертності у досліджуваній групі були вищими, ніж у контрольній. На основі попередніх результатів ВООЗ було видано офіційний звіт із рекомендацією щодо продовження застосування короткострокової схеми лікування МРТБ поки пізніше, протягом року, не буде оновлено настанову з лікування МРТБ *(67)*. Фінальні результати випробування STREAM були довгоочікуваними, оскільки вони надали додаткову інформацію щодо ефективності та безпеки застосування короткострокових схем. Очікувалось, що ці дані покращать достовірність оцінювання (наприклад, якість доказових даних). У липні 2018 р. фінальні результати випробування STREAM було надіслано до ВООЗ. При проведенні аналізу цих даних було виявлено головне спостереження: при застосуванні як короткострокових, так і контрольних схем було відзначено високий рівень успіху лікування, навіть якщо позитивні результати були дещо вищими при застосуванні контрольної схеми (78,8 порівняно з 79,8% у модифікованих популяціях ІTT). Згідно визначення у протоколі випробування, верхня межа ДІ не досягла 10% після коригування, що свідчить про не меншу ефективність застосування короткострокової схеми (*див.* також таблиці GRADE, які було оновлено за фінальними результатами дослідження, в онлайн-додатку 7).

У лютому 2018 р. ВООЗ було опубліковано загальний запит до національних органів влади та технічних установ щодо надання ІДП із застосування як короткострокових, так і довгострокових схем лікування МРТБ, для отримання додаткових даних та оновлення настанови 2018 р. *(46)*. За результатами цього запиту було зібрано зведені ІДП щодо лікування МР/Риф-ТБ із застосуванням стандартизованих короткострокових схем у період з 2005 по 2017 рр., отримані за даними обсерваційних досліджень або програм боротьби з ТБ у 15 країнах (Бангладеш, Бенін, Буркіна-Фасо, Бурунді, Камерун, Кот-д’Івуар, Центральноафриканська Республіка, Демократична Республіка Конго, Есватіні, Киргизстан, Нігер, Руанда, Таджикистан, Південна Африка та Узбекистан). До основного огляду увійшло 2625 записів із дослідження короткострокових схем та 2717 записів з 39 досліджень пацієнтів на довгострокових схемах лікування МРТБ з окремих ІДП, що використовували для надання відповідей на запитання PICO 2–7 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.) (*див.* описання цих ІДП у відповідному розділі «Від доказів до рішень» в онлайн-додатку 8). При проведенні загального огляду даних було виявлено aOR, що становило 2,0 для невдачі лікування або виникнення рецидиву при застосуванні короткострокової схеми порівняно з довгостроковою схемою та 1,2 – для показників смертності. Ці результати було певною мірою відображено в усіх проведених дослідженнях підгруп: пацієнти, в яких до складу довгострокової схеми входили бедаквілін, лінезолід або деламанід (невдача/рецидив – aOR=9,1; смертність – aOR=1,4); пацієнти-ЛЖВ (2,1; 1,0); пацієнти з резистентністю до піразинаміду та чутливістю до фторхінолону (10,7; 0,3); пацієнти з резистентністю до етіонаміду та чутливістю до фторхінолону (3,9; 1,5); пацієнти з екстенсивним захворюванням (1,2; 1,0). В усіх підгрупах показники прихильності до лікування були вищими при застосуванні короткострокової, ніж довгострокової схеми (різниця показників була статистично значущою), що ймовірно було прямим наслідком скорочення тривалості лікування. Дані щодо прямого порівняння короткострокової схеми з повністю пероральною довгостроковою схемою все ще обмежені, оскільки дотепер довгострокові схеми, що складалися переважно з препаратів груп А та В, застосовували лише в тих пацієнтів, в яких використання короткострокової схеми було неможливим. Дані щодо короткострокових схем, в яких ін’єкційний препарат було б змінено на бедаквілін, на момент підготовки оновлення настанови ВООЗ 2018 р. були відсутніми.

**Зауваження щодо підгруп**

У 2016 р. ВООЗ було вперше видано рекомендації щодо застосування короткострокових схем лікування МРТБ, проте вони вимагали певних критеріїв включення *(6)*. Попереднє лікування із застосуванням препаратів другого ряду довше одного місяця, резистентність до препаратів у схемі, наявність позалегеневого захворювання та вагітність були критеріями виключення. Надання цієї рекомендації передбачало, що пацієнти перед початком лікування повинні бути протестовані *in vitro* на резистентність принаймні до фторхінолонів та ін’єкційного препарату, який планували до застосування у цій схемі. За деяких умов, у пацієнтів без лабораторного підтвердження чутливості, але в яких була дуже малою ймовірність наявності резистентних штамів – за даними клінічних обстежень або нещодавнього репрезентативного епіднагляду, також вважали прийнятним застосування короткострокових схем лікування МРТБ.

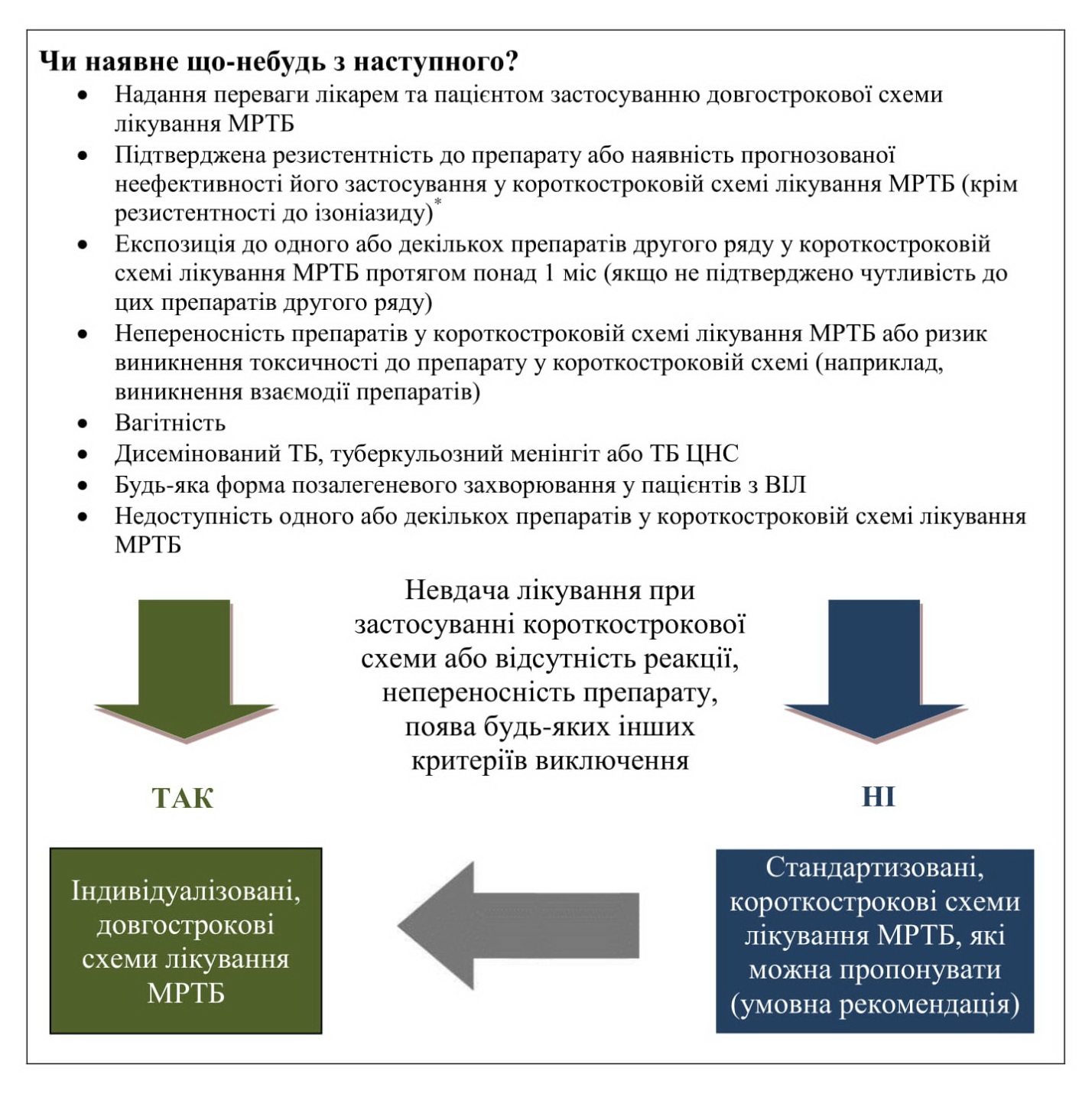
За оглядом доказових даних, проведеним для перегляду настанови 2018 р., відзначено гірші результати лікування у пацієнтів з лабораторно підтвердженою резистентністю до піразинаміду та етіонаміду/протіонаміду порівняно з пацієнтами, що не мали додаткової резистентності. Таким чином, рекомендації 2018 р. підтверджують важливість виключення резистентності до фторхінолонів та ін’єкційних препаратів другого ряду перед розглядом застосування короткострокової схеми лікування МРТБ. Інші тестування, а саме – ТМЧ до піразинаміду та визначення резистентності до ізоніазиду за методом генотипування, також є важливими, і за можливості мають бути проведені.

Рішення про початок лікування нещодавно виявлених пацієнтів, які не мають жодної з наведених нижче характеристик, із застосуванням стандартизованої короткострокової схеми лікування МРТБ має враховувати уподобання пацієнта та клінічні показання (*див.* також рисунок 4.1):

1. резистентність до препарату або наявність прогнозованої неефективності його застосування у короткостроковій схемі лікування МРТБ (крім резистентності до ізоніазиду);
2. експозиція до одного або декількох препаратів другого ряду у схемі довше 1 міс (якщо не підтверджено чутливість до цих препаратів другого ряду);
3. непереносність будь-якого препарату у складі короткострокової схеми лікування МРТБ або ризик виникнення токсичності внаслідок застосування препарату у короткостроковій схемі (наприклад, взаємодія препаратів);
4. вагітність;
5. дисемінований ТБ, туберкульозний менінгіт або ТБ ЦНС;
6. будь-яке позалегеневе захворювання у пацієнтів з ВІЛ.

Нижче наведено рекомендації щодо окремих підгруп, виділені ГРН на основі наявних доказових даних.

***ЛЖВ.*** Третина учасників випробування STREAM мали ВІЛ-позитивний статус, проте їх участь не обмежували за показником кількості клітин CD4. Серед 151 учасника з ВІЛ у двох місцях проведення випробування у Південній Африці відзначено 19 із 24 смертельних випадків. Причина підвищення показників смертності у досліджуваній групі серед ЛЖВ залишається невизначеною, але може бути клінічно значущою ознакою. Під час проведення детального оцінювання експертною комісією причин смерті 33 учасників дослідження (9 з них мали ВІЛ-негативний статус), що померли під час лікування або спостереження, не виявлено жодних ознак того, що застосування короткострокової схеми пов’язано із завданням додаткової шкоди у ЛЖВ через кількість таблеток для прийому, низький рівень прихильності до лікування або взаємодію ПТП з антиретровірусними препаратами. У МА ІДП щодо застосування короткострокових схем серед ЛЖВ (90% з них знаходились на АРТ) ймовірність недотримання режиму лікування та смертельного наслідку були подібними до показників у ВІЛ-негативних пацієнтів. У ЛЖВ можна застосовувати короткострокову схему разом зі своєчасним початком АРТ відповідно до настанови ВООЗ, із проведенням ретельного моніторингу щодо ефективності АРТ та виникнення побічних реакцій. ЛЖВ, що отримують короткострокову схему, можуть потребувати препаратів для профілактики опортуністичних інфекцій, а також підтримки щодо прихильності до лікування, постійного моніторингу та спостереження в ході надання стандартної допомоги при лікуванні ВІЛ.

**Примітка.**\*Оптимальним є проведення тестування штамів пацієнтів з МР/Риф-ТБ на резистентність до фторхінолонів та інших компонентів схеми, незважаючи на запропонований тип схеми лікування МРТБ.

**Рисунок 4.1. Критерії для прийняття рішення щодо застосування короткострокової схеми лікування МРТБ**

***Риф-ТБ без МРТБ.*** У випробуванні STREAM лише 5,8% учасників досліджуваної групи мали чутливість до ізоніазиду. В усіх пацієнтів, як у дітей, так і у дорослих, з Риф-ТБ, в яких не підтверджено резистентність до ізоніазиду, можна застосовувати короткострокову схему лікування МРТБ відповідно до загальних умов її призначення.

***Додаткова резистентність до ізоніазиду та рифампіцину.*** Під час проведення випробування STREAM відзначено ефективність застосування схеми у пацієнтів без резистентності до фторхінолонів та ін’єкційних препаратів другого ряду. Дані випробування STREAM показали високий нескоригований ризик виникнення культуральної реверсії, рецидиву або відсутності конверсії у пацієнтів із базовою резистентністю до піразинаміду та етіонаміду (хоча ці дані не є статистично значущими та не мають широкого ДІ). МА ІДП також показав високий ризик невдачі лікування та виникнення рецидиву у пацієнтів зі штамами, резистентними до піразинаміду та етіонаміду/протіонаміду, порівняно з чутливими штамами. Для пацієнтів, інфікованих штамами з лабораторно підтвердженою резистентністю до складових короткострокової схеми лікування МРТБ, або за наявності вагомих підстав щодо прогнозованої неефективності цих схем (наприклад, контакт пацієнта із особою, що має задокументовану резистентність) не слід застосовувати короткострокові схеми. За відсутності надійних результатів тестування для складових схеми в окремого пацієнта репрезентативні дані щодо загальної поширеності резистентності у визначеній популяції можуть допомогти у прийнятті рішення щодо можливості використання короткострокової схеми. Також рекомендованим є призначення альтернативних схем лікування у регіонах з високою поширеністю резистентності до піразинаміду або етіонаміду. Така невизначеність є однією з причин, через які рекомендації щодо короткострокових схем залишаються умовними. За даними огляду досліджень, відзначено більш високий ризик переривання лікування під час застосування довгострокової схеми, ніж короткострокової, що наголошує на важливості дотримання рекомендації з надання підтримки пацієнтам для завершення лікування за довгостроковими схемами, тим самим підвищуючи ймовірність безрецидивного одужання (*див.* Розділ 2 та 3).

***Діти.*** З випробування STREAM було виключено дітей, проте 78 пацієнтів віком ≤18 років увійшли до МА ІДП 2018 р. щодо застосування короткострокових схем. Вплив короткострокової схеми на результати лікування у дітей та підлітків було важко визначити через малу кількість даних по кожному результату лікування. Хоча немає вірогідної біологічної причини вважати, що ці схеми є менш ефективними у дітей або їх переносність є гіршою, ніж у дорослих, наявність додаткових даних із застосування короткострокових схем у дітей була б корисною. Уникнення застосування ін’єкційно-вмісних схем є особливо актуальним для дітей, зокрема наймолодшого віку, зважаючи на можливу втрату слуху, що негативно вплине на розвиток дитини. Використання ін’єкційних препаратів у дітей має супроводжуватися проведенням регулярної аудіометрії. Проте для дітей з легеневим МР/Риф-ТБ рекомендованим є застосування короткострокових схем лікування МРТБ за тими самими критеріями лікування, що й у дорослих.

***Вагітні жінки.*** У випробуванні STREAM вагітність була критерієм виключення. Застосування двох компонентів короткострокових схем лікування МРТБ – ін’єкційного препарату та етіонаміду (або протіонаміду) – зазвичай протипоказано при вагітності. Виключення цих препаратів з короткострокової схеми лікування МРТБ може поставити під загрозу її ефективність. Таким чином, у вагітних жінок рекомендовано застосовувати індивідуалізовані довгострокові схеми, що складаються з чотирьох або більше ефективних препаратів з нижчим ризиком виникнення тератогенного ефекту.

***Винятково позалегеневе захворювання.*** Результати випробування STREAM були обмежені пацієнтами із легеневою локалізацією, їх не можна екстраполювати на всі окремі форми позалегеневого захворювання. Рекомендовано уникати призначення короткострокових схем у пацієнтів з дисемінованим ТБ або туберкульозним менінгітом, що також стосується ЛЖВ із позалегеневим захворюванням.

***Особи з цукровим діабетом.*** Дані щодо застосування короткострокової схеми в осіб із цукровим діабетом відсутні. Для пацієнтів з цукровим діабетом рекомендовано використовувати ті самі критерії щодо застосування короткострокових схем лікування МРТБ, що й для інших пацієнтів.

**Впровадження рекомендацій**

Застосування короткострокової схеми лікування МРТБ широко відомо у фтизіатричній практиці. Два десятиріччя тому у Бангладеші відзначено перші спроби щодо поступового скорочення тривалості схеми, застосування якої набуло широкого впровадження останнім часом: загальна тривалість лікування становить 9 міс, у 4-місячній інтенсивній фазі застосовують 7 препаратів, а далі, у 5-місячній фазі продовження, – 4 препарати *(63)*. Таку схему, з деякими варіаціями, було успішно впроваджено в умовах обмежених ресурсів, переважно у країнах Африки, але також її застосовували в країнах з високою поширеністю МРТБ (наприклад, у Киргизстані, Таджикистані, Узбекистані). Саме таку схему (4–6Km-Mfx-Cfz-Eto-Z-E-Hh/5Mfx-Cfz-Z-E[[23]](#footnote-23)) було протестовано у першій стадії випробування STREAM, до якої пацієнтів залучали з 2012 по 2015 рр. У 2016 р. ВООЗ було рекомендовано застосування короткострокової схеми лікування МРТБ на основі конкретних критеріїв включення/виключення; з того часу декілька країн впровадили цю схему. Враховуючи переважно стандартизований склад та тривалість, впровадження схеми було відносно легко реалізувати.

Для досягнення високих показників виліковуваності, як в отриманих у випробуванні STREAM, необхідно докласти максимальних зусиль для попередження виникнення додаткової резистентності шляхом проведення ретельного відбору пацієнтів та надання їм ефективної підтримки для забезпечення належної прихильності до лікування. Важливо проводити у пацієнтів тестування на чутливість або резистентність до фторхінолонів та ін’єкційних препаратів другого ряду, які планують до використання, ще до початку застосування короткострокової схеми лікування МРТБ. Пацієнтів зі штамами, резистентними до будь-якої з двох груп препаратів, слід переводити на лікування МРТБ із застосуванням довгострокової схеми. Якщо проведення тестування на чутливість чи резистентність до піразинаміду або інших використовуваних у схемі препаратів є можливим, дуже важливо проводити його перед початком лікування.

Доступність надійних і швидких тестів для виявлення резистентності до ізоніазиду, фторхінолонів та ін’єкційних препаратів допомагає визначити протягом декількох днів, в яких пацієнтів є можливим застосування короткострокових схем лікування МРТБ або які модифікації необхідно внести до довгострокових схем лікування МРТБ, залежно від виявленої резистентності. У пацієнтів з підтвердженим МР/Риф-ТБ може бути використане дослідження MTBDRsl як початковий тест, радше ніж культуральне дослідження або ТМЧ за методом фенотипування, для виявлення резистентності до фторхінолонів та ін’єкційних препаратів другого ряду (умовна рекомендація, низька та середня якість доказових даних для прямого тестування мокротиння) *(32)*. Це стосується тестування як дітей, так і дорослих. Тоді як мутації, що спричинюють резистентність до фторхінолонів, виявлені дослідженням MTBDRsl, високо корелюють із фенотиповою резистентністю до офлоксацину та левофлоксацину, кореляція з моксіфлоксацином та гатіфлоксацином є менш вираженою, а включення моксіфлоксацину до схеми лікування МРТБ краще визначати за результатами проведення ТМЧ за методом фенотипування (цей метод також слід застосовувати для гатіфлоксацину у випадку появи у майбутньому препарату з гарантованою якістю). Якщо лабораторне проведення ТМЧ до фторхінолонів та ін’єкційних препаратів недоступне, клініцисти та менеджери програм з лікування ТБ подекуди мають приймати рішення на основі ймовірної резистентності до цих лікарських засобів, враховуючи клінічну історію пацієнта та нещодавні репрезентативні дані епіднагляду. За допомогою швидкого аналізу MTBDRplus можна визначити наявність обох мутацій *inhA* та *katG*; у цьому випадку як ізоніазид, так і етіонамід, ймовірно, будуть неефективними, що є протипоказанням для призначення короткострокових схем[[24]](#footnote-24). Оскільки швидкі ТМЧ доступні не для всіх препаратів, що використовують у короткострокових схемах (наприклад, при застосуванні піразинаміду доводиться покладатися на тестування за методом фенотипування), то короткострокову схему можна розпочинати у період очікування результатів, а потім, якщо буде виявлено додаткову резистентність, пацієнта можна перевести на довгострокову схему.

Наявні зараз доказові дані щодо ефективності та безпеки призначення короткострокової схеми лікування МРТБ отримані як з місць випробувань, так і з обсерваційних досліджень, де лікування проводили за доволі стандартизованих умов із відносно незначними варіаціями щодо складу схем та тривалості їх застосування. Рекомендацію щодо застосування короткострокової схеми лікування МРТБ наведено за умови, що її склад і тривалість є подібними до використаних у цих дослідженнях. Через це її важко впровадити у країнах, в яких є неможливою закупівля одного або декількох компонентів схеми. Заміна препаратів і подовження/скорочення тривалості їх застосування припускається лише у межах застосованих у дослідженні параметрів (наприклад, гатіфлоксацин замінено на моксіфлоксацин; протіонамід замінено на етіонамід; інтенсивну фазу подовжено до 6 міс за умови відсутності конверсії мокротиння). Даних щодо варіантів короткострокової схеми, в якій ін’єкційний препарат було б замінено на бедаквілін, на момент підготовки оновлення рекомендацій 2018 р. у ВООЗ не повідомлено. Схеми, які істотно відрізняються за рекомендованим складом і тривалістю (наприклад, застосування стандартизованої короткострокової схеми лікування МРТБ протягом   
9–12 міс, у якій ін’єкційний препарат замінено на бедаквілін), можна випробувати в умовах операційного дослідження.

На сьогодні не існує лікарських форм гатіфлоксацину гарантованої якості. У деяких країнах можуть виникнути труднощі при закупівлі двох основних препаратів схеми: клофазиміну та ізоніазиду у стандартній дозі. Крім того, відсутні лікарські форми клофазиміну для дітей молодшого віку, а розділ капсули на менші дози є неможливим, що створює неточність дозування для дітей. Нові таблетки клофазиміну з поділкою у дозі 50 та 100 мг мають спростити дозування як у дорослих, так і у дітей (*див.* Додаток 2). Останнім часом, враховуючи глобальний дефіцит гатіфлоксацину гарантованої якості, у випробуванні STREAM, обсерваційних дослідженнях та програмах лікування ТБ було замінено цей препарат на моксіфлоксацин у високих дозах. Це призвело до підвищення загальної вартості схеми, причому вартість моксіфлоксацину зазвичай складає більше половини загальної вартості препаратів, навіть за умови нещодавнього зниження ціни через доступність більшої кількості генериків. Впровадження цієї настанови на національному рівні має передбачати наявність достатньої кількості препаратів для забезпечення попиту та відсутність переривань у постачанні. Дозування всіх препаратів у короткостроковій схемі залишається відповідним до рекомендацій випробування STREAM *(61)*. ГРН було також переглянуто режими дозування для дорослих і дітей під час оновлення настанови 2018 р. (*див.* Додаток 2).

У випробуванні STREAM зусиллями фахівців клініки, родичів або інших членів громади, залежно від місцевих умов, було впроваджено заходи DOT. За даними випробування STREAM, серед учасників, які померли, прихильність до лікування була нижчою, ніж серед інших учасників випробування. Впровадження DOT запропоновано для надання підтримки пацієнту у завершенні короткострокової схеми лікування МРТБ. З огляду на це, використання пацієнт-орієнтованого підходу *(29)*, зокрема із застосуванням цифрових технологій для підтримки прихильності (наприклад, терапії із підтримкою за допомогою відеозв’язку), може бути доцільним, оскільки останнім часом з’являється все більше доказів щодо ефективності цього підходу *(29)*. Крім того, слід впровадити систему aDSM у країнах, в яких проводять лікування із призначенням короткострокових схем, для своєчасного виявлення, реагування та звітування щодо підозри або наявності виникнення небажаних явищ чи медикаментозної токсичності *(7, 11)*. ВООЗ було опубліковано структуру системи aDSM, в якій додатково наведено перелік заходів щодо реалізації aDSM. Серед елементів, за якими проводиться спостереження aDSM у пацієнтів на короткострокових схемах лікування МРТБ, дуже важливими є надання послуг аудіометрії для визначення рівня слуху та встановлення будь-якої недостатності слуху на початковій стадії для проведення моніторингу втрати слуху з часом.

При застосуванні короткострокової схеми ГРН рекомендовано наступне:

1. спільне прийняття рішення клініцистом та пацієнтом щодо вибору між короткостроковою і довгостроковою схемою;
2. проведення тестування на медикаментозну чутливість до фторхінолонів та ін’єкційних препаратів другого ряду, а за можливості, й до інших компонентів схеми (наприклад, піразинаміду; виявлення мутацій, пов’язаних з резистентністю до ізоніазиду та етіонаміду) перед початком лікування;
3. канаміцин слід замінити на амікацин (на основі доказових даних з порівняльної ефективності цих двох ін’єкційних препаратів) (*див.* розділ 2, запитання PICO 2 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.);
4. спостереження за іншими критеріями виключення.

Застосування короткострокової схеми тривалістю 9–12 міс має чітко визначені переваги для пацієнта та підвищує ймовірність того, що лікування буде завершено і пацієнт раніше повернеться до роботи та соціальної активності. Очікується, що скорочення витрат для пацієнтів і служб охорони здоров’я при застосуванні короткострокових схем сприятиме підвищенню рівня надання справедливих послуг шляхом появи більшого обсягу ресурсів для охоплення більшої кількості пацієнтів. Необхідним є узгодження цих переваг з недоліками застосування ін’єкційно-вмісних схем, враховуючи новіші підходи до лікування.

**Моніторинг та оцінювання**

У пацієнтів, що отримують короткострокову схему лікування МРТБ, слід проводити моніторинг під час лікування, використовуючи відповідні графіки клінічного та лабораторного тестування, які було успішно застосовано у дослідженнях в польових умовах. За можливості, важливо продовжувати спостереження за пацієнтами після завершення лікування для виявлення можливих рецидивів захворювання. За даними проміжних результатів випробування STREAM, рецидив було відзначено у 3,3% пацієнтів досліджуваної групи, що вище за прогнозований показник обсерваційного дослідження, проте за остаточними результатами випробування STREAM не відзначено статистично значущого підвищення кількості випадків реверсії, рецидиву або відсутності конверсії у пацієнтів на короткострокових схемах.

Слід застосовувати систему ВООЗ щодо aDSM для забезпечення належних заходів для швидкого реагування при появі небезпечних явищ, здійснюючи їх моніторинг паралельно з моніторингом результатів лікування. Все ще рекомендовано застосування електрокардіографії, особливо у пацієнтів, що отримують моксіфлоксацин в дозі 800 мг/добу. Також мають бути наявними послуги аудіометрії.

Резистентні мутації до фторхінолонів та ін’єкційних препаратів другого ряду, виявлені за допомогою MDRTBsl, мають вважатися протипоказанням для застосування короткострокової схеми. Наявність обох мутацій *inhA* і *katG* також є протипоказанням для призначення короткострокової схеми. Резистентність до піразинаміду (або будь-якого іншого компоненту короткострокової схеми), що виявлена за допомогою надійного ТМЧ, також вважається критерієм виключення. Проте на сьогодні не існує затвердженого швидкого тесту для виявлення чутливості до піразинаміду. Враховуючи, що може знадобитися декілька тижнів для отримання результату ТМЧ за методом фенотипування (якщо він доступний), отримання результатів цього тесту безпосередньо перед початком лікування не вважається необхідною умовою для початку лікування. Можна розпочинати лікування за короткостроковою схемою до отримання результатів ТМЧ щодо піразинаміду. Якщо результати тесту свідчать про резистентність до препаратів короткострокової схеми лікування МРТБ, клініцист має прийняти рішення щодо переходу на довгострокову схему лікування МРТБ, враховуючи відповідь пацієнта на лікування, а також інші аспекти.

## Розділ 5. Моніторинг реакції пацієнта на лікування мультирезистентного туберкульозу із застосуванням культурального дослідження

|  |
| --- |
| **Рекомендації**  5.1. У пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах для моніторингу реакції на лікування рекомендовано проведення культурального дослідження мокротиння на додачу до мікроскопії мокротиння (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Бажано повторювати культуральне дослідження мокротиння щомісяця. |

**Обґрунтування та доказові дані**

Рекомендації цього розділу дають відповідь на наступне запитання PICO (*див.* Додаток 1).

|  |
| --- |
| ***Запитання PICO 7 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)***  Чи підвищить рівень виявлення відсутності відповіді на лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ, які проходили курс лікування із застосуванням довгострокових або короткострокових схем, складених відповідно до настанов ВООЗ, проведення моніторингу з використанням культурального дослідження щомісяця, на додачу до мікроскопії мокротиння? |

За даними попередніх досліджень, проведення культурального дослідження щомісяця є оптимальною стратегією для найбільш раннього виявлення відсутності відповіді на лікування, що й було умовно рекомендовано ВООЗ у 2011 р. як пріоритетний підхід *(2, 68, 69)*. Очікується, що результати аналізу доказових даних щодо цього питання вплинуть на нинішню редакцію рекомендацій ВООЗ від 2011 р. *(2)*. З того часу відбулися певні зміни у методах лікування МРТБ, наприклад, було впроваджено більш широке застосування фторхінолонів останнього покоління, бедаквіліну та лінезоліду, відзначено тенденцію до більшої тривалості інтенсивної фази та впроваджено використання короткострокової схеми, що може вплинути на швидкість і надійність культуральної конверсії на фазі продовження, коли це запитання PICO стає найбільш актуальним.

Досягнення тривалої бактеріологічної конверсії з динамікою від позитивної до негативної широко використовується для оцінювання реакції на лікування як для медикаментозно-чутливого, так і для ЛС-ТБ. Культуральне дослідження є більш чутливим тестом для бактеріологічного підтвердження ТБ, ніж пряма мікроскопія мокротиння та інші дослідження біологічних зразків. Культуральне дослідження також допомагає при проведенні ТМЧ за методом фенотипування, що є критично важливим під час діагностики ТБ. Проте виконання культуральних досліджень потребує значної логістики та оснащених належним чином лабораторій для обмеження ризику виникнення крос-контамінації, забезпечення належного росту бактерій та відповідності іншим стандартам якості. Крім вимог щодо ресурсів, проведення культурального дослідження потребує певного часу – очікування результатів може тривати тижні або місяці, що істотно контрастує з відносно швидким отриманням результатів прямої мікроскопії (проте мікроскопія не може підтвердити мікобактеріальну життєздатність). Хоча за допомогою молекулярних технік зараз можна провести швидке та надійне діагностування, вони не можуть замінити культуральне дослідження або мікроскопію при проведенні моніторингу бактеріологічного статусу протягом лікування.

Доказові дані, використані для дослідження додаткової цінності культуральних досліджень порівняно із застосуванням лише мікроскопії мокротиння, а також визначення оптимальної частоти моніторингу, було отримано з додаткової вибірки ІДП з Південної Африки, наданих ВООЗ для оновлення 2018 р. Загалом до цієї вибірки було включено дані 26 522 пацієнтів. З них 22 760 записів було виключено з наступних причин: 11 236 – смертельні наслідки або втрата з-під нагляду; 698 – успішний результат, але тривалість лікування становила менше 17,5 місяця; 1357 – наявність у записах менше шести посівів; 1632 – відсутність записів про вихідні культуральні дослідження; 2502 – наявність негативних результатів базових культуральних досліджень; 2920 – негативний результат вихідної мікроскопії мокротиння або відсутність записів про вихідну мікроскопію; 2415 – недостатня кількість даних мікроскопії для порівняння з даними культурального дослідження. Отже, для відповіді на запитання PICO 7 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.) залишилися ІДП 3762 пацієнтів з МР/Риф-ТБ (з них 1,8% були дітьми віком <15 років), що отримували лікування МРТБ між 2010 та 2015 рр. із застосуванням довгострокових схем та мали результати мікроскопічних і культуральних досліджень, які проводили щомісяця протягом лікування. Приблизно 60% з цих пацієнтів мали ВІЛ-позитивний статус. Аналіз зосереджувався на визначенні, чи є необхідним проведення культурального дослідження щомісяця порівняно з мікроскопією мокротиння щомісяця або культуральним дослідженням щодвамісяці, щоб не пропустити невдачу лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ. Також було обговорено ризики невдачі лікування у пацієнтів, що не мають конверсії мокротиння через 6 міс лікування або пізніше (*див.* також «Впровадження рекомендацій» у цьому розділі та таблицю 5.1). За цими даними неможливо визначити результат при набутті (посиленні) додаткової медикаментозної резистентності та оцінити, чи частота проведення культурального дослідження або мікроскопії мала ідентичний вплив на невдачу лікування МРТБ у пацієнтів на короткостроковій схемі протягом 9–12 міс, як передбачено оригінальною версією запитання PICO 7 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.).

При проведенні МА ІДП було порівняно: 1) ефективність цих двох методів, враховуючи чутливість/специфічність; 2) частоту проведення культурального дослідження щомісяця та щодвамісяці із визначенням мінімальної частоти тестування, необхідної для попередження необґрунтованих затримок при будь-якому перегляді лікування. Метою було порівняння двох видів тестування у контексті прогнозу невдачі лікування або виникнення рецидиву.

Було відзначено, що культуральне дослідження, яке проводили щомісяця, мало вищу чутливість, ніж мікроскопія мокротиння, яку теж проводили щомісяця (0,93 проти 0,51), проте дещо нижчу специфічність (0,97 проти 0,99). Так само, при порівнянні культуральних досліджень, що проводили щомісяця та щодвамісяці, у першому випадку чутливість була набагато вищою (0,93 проти 0,73), проте специфічність – дещо нижчою (0,97 проти 0,98). При проведенні культуральних досліджень щомісяця підвищувалась кількість виявлених пацієнтів з істинно позитивним бактеріологічним результатом на 13 осіб на кожну 1000 пацієнтів та скорочується кількість хибнонегативних результатів на 13 випадків на кожну 1000 пацієнтів при порівнянні з проведенням тільки мікроскопії мокротиння. Натомість, за прогностичними даними, проведення культурального дослідження щомісяця призведе до скорочення на 17 випадків на кожну 1000 істинно негативних та підвищення на 17 випадків на кожну 1000 хибнопозитивних результатів невдачі лікування, тобто лікування може бути продовжене у випадку отримання хибнопозитивного або пропущеного істинно негативного результату. Додаткова незручність для пацієнта та програми вважається незначною, оскільки взяття мокротиння та багатьох інших біологічних зразків зазвичай є неінвазивною та загальноприйнятою практикою у багатьох програмах. В умовах проведення тестування щомісяця отримання єдиного хибнопозитивного результату навряд чи завдасть шкоди пацієнту, оскільки рішення щодо лікування зазвичай приймають на підставі двох послідовних позитивних результатів (щоб відзначити продовження позитивного ефекту лікування або виявити реверсію), а вплив одного нетипового тесту триватиме лише до повторення тесту через місяць.

Приблизні ризики відсутності успіху лікування істотно зростали із кожним додатковим місяцем без бактеріологічної конверсії – від 3,6 на кінець 1-го місяця до 45 на 8-му місяці при використанні культурального дослідження (таблиця 5.1). Проте, якщо моніторинг проводять або за допомогою мікроскопії мокротиння, або культурального дослідження, неможливо чітко виявити порогове значення, при якому ризик невдачі лікування зростає настільки, що може бути надійним маркером неефективності схеми. Визначення клініцистом моменту, коли виникає необхідність зміни лікування, має покладатися на його бажання мінімізувати ризик невдачі і, зокрема, мінімізувати ризик пролонгації неефективної схеми.

**Таблиця 5.1. Приблизне співвідношення ризиків (95% ДІ) невдачі лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ без конверсії мокротиння на кінець послідовних місяців лікування порівняно з пацієнтами з конверсією, наведене за типами тестування; МА ІДП для запитання PICO 7  
(Південна Африка, n=3762)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Співвідношення ризиків відповідно до** | **Місяць** | | | | | | | |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** |
| Культурального дослідження | 3,6 | 4,1 | 5,2 | 7,4 | 10,3 | 16,4 | 24,7 | 44,5 |
| (2,11;  5,97) | (2,76;  6,09) | (3,55;  7,55) | (5,00;  10,8) | (6,88;  15,38) | (10,72;  25) | (15,53;  39,20) | (26,53;  74,46) |
| Мікроскопії мокротиння | 1,9 | 2,7 | 3,2 | 4,2 | 6,8 | 10,4 | 16,5 | 28,9 |
| (1,27;  2,73) | (1,82;  3,88) | (2,11;  4,73) | (2,69;  6,48) | (4,19;  10,97) | (6,00;  17,92) | (9,15;  29,77) | (14,87;  56,14) |

При оцінюванні точності тестування було відзначено помірну достовірність, тому ГРН було прийнято рішення, що за звичайних умов культуральне дослідження є більш чутливим при визначенні позитивного бактеріального статусу, ніж мікроскопія мокротиння. Проте загальну якість доказових даних визначено як низьку. Наведені результати можуть варіюватися в окремих пацієнтів або в популяції з профілем, що істотно відрізняється від наявного в аналізі, наприклад, в умовах низької поширеності ВІЛ, у дітей, у пацієнтів з позалегеневими формами захворювання або в осіб, що проходили лікування МРТБ із застосуванням короткострокових схем. 3762 пацієнти, яких було включено до аналізу, мали дуже подібні клінічні характеристики до 22 760 виключених осіб, хоча в них відзначено дещо нижчу ймовірність коінфекції ВІЛ, попереднього лікування або резистентності до препаратів другого ряду. Проте показник невдачі лікування у включених до аналізу осіб становив лише 3%, тоді як у виключених з аналізу – 12,7%.

**Зауваження щодо підгруп**

Рекомендації стосуються будь-яких довгострокових схем незалежно від кількості використаних препаратів груп А, В або С, а також незалежно від наявності ін’єкційної (інтенсивної) фази лікування. ГРН вважає, що наведені висновки можуть стосуватися й інших ключових підгруп пацієнтів.

***Пацієнти віком <15 років*** з МР/Риф-ТБ складали менше 2% МА ІДП, проведеного для запитання PICO 7 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.). Діти молодшого віку зазвичай не можуть спонтанно виділити достатню кількість мокротиння для проведення бактеріологічного дослідження (зазвичай у багатьох з них визначають негативний результат за мікроскопією мокротиння). У таких пацієнтів культуральне дослідження може бути більш чутливим засобом виявлення життєздатних мікобактерій ТБ, навіть якщо у мокротинні або в інших зразках наявною є незначна їх кількість – нижче порогової чутливості прямої мікроскопії. При цьому у дітей, що не можуть відхаркувати, можна брати шлункові аспірати або індуковане мокротиння, проте повторення таких тестів щомісяця може бути неприйнятним.

***Позалегеневе захворювання*** зазвичай є олігобацилярним, а біологічні зразки можуть не містити мікобактерій ТБ або містити незначну їх кількість. В таких ситуаціях при проведенні культурального дослідження існує більша ймовірність виявлення персистентного захворювання, незважаючи на певні складнощі, пов’язані з відбором зразків. Пряму мікроскопію все одно слід проводити, оскільки вона може надати позитивний результат набагато швидше, ніж бакпосів.

***ВІЛ-негативні особи*** з ТБ зазвичай мають більш високу кількість бактерій у мокротинні, тому вищою є вірогідність виявлення мікобактерій ТБ при проведенні мікроскопії мокротиння. В таких ситуаціях різниця чутливості мікроскопії та бакпосіву буде менш вираженою, оскільки менша кількість пацієнтів матимуть підпорогові показники кількості бактерій. Проте попередні дослідження із вибіркою даних з різних регіонів, в яких показник позитивного ВІЛ-статусу був низьким, ще у 2011 р. стали підґрунтям для визначення рекомендацій ВООЗ щодо комбінованого застосування мікроскопії та культурального дослідження, бажано щомісяця.

***Пацієнти на короткостроковій схемі лікування МРТБ*** мають скорочену тривалість інтенсивної фази та загального лікування. Вони отримують 7 препаратів на початковій фазі, і, якщо відповідають критеріям включення/виключення, зазвичай мають більш сприятливий прогноз, ніж при проведенні стандартного лікування МРТБ. Таким чином, пацієнти на короткострокових схемах лікування МРТБ можуть потребувати проведення менш частого моніторингу лікування або моніторингу без культуральних досліджень. Хоча поточний аналіз не включав пацієнтів на короткострокових схемах лікування, ГРН пропонує під час впровадження програми з лікування ТБ із застосуванням цієї схеми частіше проводити культуральне дослідження, особливо після завершення інтенсивної фази лікування, для бактеріологічного підтвердження відповіді на лікування в тих пацієнтів, у яких терапію було завершено без ознак невдачі лікування. Будь-які ознаки рецидиву після припинення лікування також слід виявляти за допомогою проведення мікроскопії мокротиння, культурального дослідження та ТМЧ.

**Впровадження рекомендацій**

Для забезпечення належної лабораторної діагностики ТБ необхідною умовою є взяття якісних зразків мокротиння. Крім того, в лабораторіях має бути достатньо місця для забезпечення якості, безпечності та ефективності надання послуг клієнтам, які проходять тестування, із дотриманням норм безпеки для лабораторного персоналу, пацієнтів та відвідувачів *(70)*. Деякі країни мають певні труднощі, пов’язані із впровадженням та забезпеченням належної якості культурального дослідження мокротиння, що впливає на дану рекомендацію, оскільки вона передбачає доступ до лабораторій з контролем якості для проведення бакпосіву. Мікроскопія мокротиння та культуральне дослідження також залежать від якості зразка мокротиння, тому необхідною умовою для отримання валідного результату культурального дослідження є взяття зразків належної якості із дотриманням стандартів щодо підтримки життєздатності мікобактерії ТБ під час їх транспортування до лабораторії.

При лікуванні пацієнтів з МРТБ у програмних умовах лікар зазвичай покладається не лише на результати бактеріологічних тестів, а й враховує певні маркери відповіді на лікування або прогресування захворювання, зокрема загальний стан пацієнта, поступове підвищення показників маси тіла, динаміку проявів захворювання, показники аналізу крові та результати візуального обстеження (наприклад, рентгенографії грудної клітки). Потенційне використання дослідження Xpert MTB/RIF при проведенні моніторингу реакції на лікування ще має бути визначене *(71, 72)*.

Впровадження більш частого культурального дослідження потребуватиме наявності належних ресурсів як для лабораторій, що проводять тестування, так і для пацієнтів, яким може знадобитися більше часу на відвідування закладів, і, подекуди, оплачувати тестування. Врахування цінностей і вподобань пацієнта є важливими умовою забезпечення більш прийнятного та пацієнт-орієнтованого надання медичних послуг. Розширення моніторингу не слід впроваджувати за рахунок перенавантаження лабораторій або порушення рівності доступу до послуг охорони здоров’я шляхом запозичення ресурсів з інших важливих компонентів програми.

**Моніторинг та оцінювання**

Результати культурального дослідження та мікроскопії мокротиння пацієнтів, що проходять лікування МРТБ, необхідно заносити до Реєстру протитуберкульозної терапії другого ряду, а також до відповідних лабораторних реєстрів *(12)*. Іноді такі реєстри можуть бути складовою частиною електронної лабораторної або пацієнтської інформаційної системи, що істотно полегшує доступ до даних кількох користувачів у реальному часі, а також може сприяти обмеженню виникнення помилок. Для менеджерів програми лікування ТБ важливим є оцінювання записів у Реєстрі протитуберкульозної терапії другого ряду щодо повноти дослідження як культурального, так і мікроскопії мокротиння, виявлення будь-яких розбіжностей між двома способами та визначення, чи результати досліджень або рішення про заміну схеми є когерентними (наприклад, чи достатньою є кількість негативних результатів культуральних досліджень, щоб результат лікування класифікувати як «Курс лікування завершено»?). Занесення до пацієнтських інформаційних систем таких індикаторів ефективності, як показники контамінації, час оброблення та кількість культуральних досліджень без отримання належного результату тестування, допоможе покращити якість медичної допомоги. У випадку повторного отримання позитивного результату культурального дослідження важливим є повторне проведення тестування на медикаментозну чутливість або резистентність.

## Розділ 6. Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів на схемах протитуберкульозних препаратів другого ряду

|  |
| --- |
| **Рекомендації**  6.1. Починати АРТ рекомендовано в усіх пацієнтів з ВІЛ та ЛС-ТБ, що потребують застосування ПТП другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4 якомога раніше (протягом перших восьми тижнів) після початку протитуберкульозної терапії (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |

**Обґрунтування та доказові дані**

Рекомендації цього розділу дають відповідь на одне запитання PICO (*див.* додаток 1).

|  |
| --- |
| ***Запитання PICO 6 (ЛС-ТБ, 2011 р.)***  Чи застосування препаратів із перехресною токсичністю та потенційно адитивним ефектом у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та ЛС-ТБ, що отримують АРТ, призведе до підвищення чи зниження показників одужання або інших результатів лікування порівняно до уникнення застосування таких препаратів[[25]](#footnote-25)? |

Для оцінювання результатів лікування пацієнтів було переглянуто доказові дані 10 досліджень *(73–82)* із спільним застосуванням ПТП другого ряду та антиретровірусних препаратів. Жодні дані не надходили з РКД. Були доступними ІДП 217 пацієнтів із ЛС-ТБ, 127 з них отримували АРТ. Рівень якості доказових даних в окремих обсерваційних дослідженнях варіював від низького до дуже низького.

**Висновки**

Зібрані ІДП з проспективних когортних досліджень показали нижчий ризик смертності, вищу ймовірність одужання та зменшення ознак і симптомів ТБ у пацієнтів на АРТ порівняно з особами, що не приймали антиретровірусні препарати (низька якість доказових даних). Існують доказові дані низької якості по інших результатах, які було визначено як критичні або важливі для прийняття рішень (наприклад, СНЯ при застосуванні препаратів другого ряду для лікування ЛС-ТБ, частота конверсії мокротиння при проведенні мікроскопії або культурального дослідження, взаємодія антиретровірусних препаратів та ПТП, відмова від лікування). Наявні дані не дозволяють оцінити ряд інших важливих наслідків, а саме – уникнення набуття додаткової медикаментозної резистентності, запобігання передачі ТБ, підтримання безрецидивного одужання, встановлення оптимальної тривалості лікування МРТБ, уникнення зайвого лікування МРТБ, скорочення витрат, покращення доступу до отримання відповідних послуг з лікування та догляду.

**Переваги**

Наполеглива рекомендація щодо призначення АРТ базується частково на непрямих доказових даних її застосування у пацієнтів з активною формою ТБ, які свідчать про значний корисний ефект та дуже високий показник смертності, коли АРТ не надається *(83)*, особливо у пацієнтів з вираженою імуносупресією (кількість клітин CD4<50 клітин/мм3) *(84, 85)*. За відсутності інших специфічних даних у пацієнтів з ЛС-ТБ, що отримують ПТП другого ряду, рішення про початок АРТ не має відрізнятися від підходу до лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів із чутливим ТБ. Таким чином, АРТ слід починати незалежно від кількості клітин CD4 якомога скоріше, в ідеалі – на другому тижні, але не пізніше восьмого тижня після початку протитуберкульозної терапії *(83, 86)*.

**Ризики**

Успішне впровадження цієї рекомендації буде залежати від наявності більшої кількості надавачів послуг, які пройшли спеціальну підготовку щодо догляду за пацієнтами з ВІЛ/ЛС-ТБ та взаємодії препаратів. Ймовірно знадобиться значне підвищення рівня доступу пацієнтів до лікування, доступності самого лікування та надання додаткової підтримки для забезпечення прихильності. Потреба у підвищенні рівня інтеграції послуг щодо лікування ВІЛ і ТБ для ефективного ведення пацієнтів та своєчасного виявлення небезпечних явищ протягом лікування потребуватиме більшого обсягу ресурсів. Для зручності користувача до публікації цієї настанови додається таблиця побічних реакцій, що можуть виникнути внаслідок взаємодії антиретровірусних препаратів та ПТП. Оновлена інформація щодо взаємодії антиретровірусних препаратів та ПТП доступна онлайн *(35)*.

**Цінність та переваги**

Високу цінність мають такі результати, як запобігання передчасної смерті та передачі ТБ, а нижчу цінність – ресурси, необхідні для забезпечення доступності АРТ для всіх пацієнтів з коінфекцією МРТБ та ВІЛ.

## Розділ 7. Хірургічні втручання у пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом

|  |
| --- |
| **Рекомендації**  7.1. У пацієнтів з Риф-ТБ або МРТБ вибіркову часткову резекцію легені (лобектомію або клиноподібну резекцію) можна проводити одночасно із застосовуванням рекомендованої схеми лікування МРТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |

**Обґрунтування та доказові дані**

Рекомендації цього розділу дають відповідь на одне запитання PICO (*див.* Додаток 1).

|  |
| --- |
| ***Запитання PICO 4 (ЛС-ТБ, 2016 р.)***  Чи призведе до одужання або інших наслідків застосування наступних двох втручань – затримка початку лікування та вибіркове хірургічне втручання – при лікуванні пацієнтів з МРТБ[[26]](#footnote-26)? |

Хірургічне втручання застосовували для лікування пацієнтів з ТБ ще до початку хіміотерапії. У багатьох країнах воно залишається одним із варіантів лікування ТБ. За багатьох обставин виникають певні труднощі при виборі належних схем лікування МР/Риф-ТБ через ризик виникнення серйозних ускладнень, тож роль пульмонарної хірургії проходить переоцінювання з огляду на скорочення кількості легеневої тканини з невиліковною патологією, зниження рівня бактеріального навантаження і таким чином покращення прогнозу. Для відповіді на це запитання було проведено МА ІДП із врахуванням ефективності різних видів вибіркового хірургічного втручання як додаткового заходу до комбінованої терапії МРТБ *(87)*, а також систематичний огляд і метааналіз на рівні дослідження *(88)* (*див.* онлайн-додаток 7; ЛС-ТБ, 2016 р.). Демографічні, клінічні, бактеріологічні, хірургічні дані та результати лікування пацієнтів з МРТБ були отримані з 26 когортних досліджень з використанням індивідуальних даних дорослих пацієнтів (ІДПд) *(42)*. Підсумки аналізу наведено у таблицях GRADE, що складаються з трьох верств, в яких порівнюють успіх лікування (наприклад, одужання та завершення лікування) із різними комбінаціями невдачі лікування, виникнення рецидиву захворювання, смертельними наслідками та випадками втрати пацієнта з-під нагляду. Два набори таких даних були підготовлені для: 1) часткової резекції легенів; 2) пневмонектомії.

За даними метааналізу на рівні дослідження, в якому було розглянуто всі види хірургічного втручання, відзначено значуще покращення показників одужання та отримання успішних результатів лікування у пацієнтів, в яких проводили хірургічні втручання. Проте, при порівнянні ІДПд, яким проводили часткову резекцію легені та більш радикальну пневмонектомію, з пацієнтами, яких не оперували, було відзначено статистично значущі вищі показники ефективності лікування у тих осіб, в яких проводили часткову резекцію легені. У пацієнтів, в яких проводили пневмонектомію, не відзначено кращих результатів лікування, ніж в осіб, в яких не проводили хірургічного втручання. Відзначено кращий прогноз за умови проведення часткової резекції легені після культуральної конверсії. Цей ефект не відзначено у пацієнтів, які пройшли пневмонектомію. Проте існує декілька суттєвих зауважень щодо отриманих даних. Ймовірною є наявність систематичної похибки, оскільки хірургічне втручання проводили тільки в тих пацієнтів, яких вважали придатними до оперативного втручання. За даними аналізу ІДПд, в жодного пацієнта із коінфекцією ВІЛ не проводили резекцію легені. Таким чином, було не можливо провести оцінювання ефекту хірургічного втручання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з МРТБ. Показники смертності істотно не відрізнялися у прооперованих пацієнтів та осіб, що отримували лише медикаментозне лікування, проте результати можуть бути необ’єктивними, оскільки ризик смертності міг бути набагато вищим серед пацієнтів, яким було призначено хірургічне втручання, але вони не були прооперовані.

**Зауваження щодо підгруп**

Очікується, що відносні переваги хірургічного втручання істотно залежать від охоплених лікуванням популяційних підгруп. За даними проведеного аналізу, не виявлено чіткої диференціації за типами пацієнтів, які найкраще підходять до подібного втручання, або який саме тип інтервенції приніс би найбільше переваг. У середньостатистичного пацієнта, якого вважають придатним для хірургічного втручання, очікуваним є помірний ефект. У прооперованих пацієнтів з ТБ-ШМР шанси на успіх були статистично нижчими порівняно з іншими пацієнтами (aOR 0,4; 95% ДІ: 0,2–0,9). Ймовірно, ці дані є необ’єктивними, враховуючи, що прооперовані пацієнти повинні були мати додаткові фактори ризику отримання незадовільного результату лікування, які неможливо було врахувати.

**Впровадження рекомендацій**

Часткову резекцію легені у пацієнтів з МРТБ слід розглядати лише за наявності належних умов для проведення хірургічного втручання досвідченими хірургами після ретельного відбору кандидатів.

**Моніторинг та оцінювання**

За аналізом ІДП, у випадках проведення хірургічного втручання показники смертності істотно не відрізнялись у прооперованих пацієнтів та осіб, що отримували лише медикаментозне лікування. Для проведення виваженого аналізу кількість даних щодо виникнення небезпечних явищ, хірургічних ускладнень або тривалих наслідків, деякі з яких можуть бути фатальними, була недостатньою. Незважаючи на невідомий обсяг періоперативних ускладнень, ГРН було прийнято рішення, що загалом хірургічне втручання має більше переваг.

## Розділ 8. Надання допомоги та підтримки пацієнтам з мультирезистентним/рифампіцин-резистентним туберкульозом

|  |
| --- |
| **Рекомендації**  8.1. Рекомендовано забезпечити проведення просвітницьких заходів та консультування щодо захворювання й формування прихильності до лікування для пацієнтів, які проходять курс лікування ТБ (наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).  8.2. Рекомендовано запропонувати комплекс втручань з формування прихильності до лікування[[27]](#footnote-27) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, разом з вибором варіанту проведення терапії[[28]](#footnote-28) (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).  8.3. Рекомендовано запропонувати один або декілька з наступних заходів щодо формування прихильності до лікування (комплементарних та не взаємовиключних) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, або надавачам медичних послуг:  а) відстеження[[29]](#footnote-29) та/або контроль за прийомом лікарських засобів із застосуванням цифрових технологій[[30]](#footnote-30) (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних);  б) матеріальна підтримка пацієнта[[31]](#footnote-31) (умовна рекомендація, помірна якість доказових даних);  в) психологічна підтримка пацієнта[[32]](#footnote-32) (умовна рекомендація, низька якість доказових даних);  г) навчання персоналу[[33]](#footnote-33) (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).  8.4. Рекомендовано пропонувати пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, наступні варіанти нагляду за лікуванням:  а) рекомендовано DOT на рівні громади або за місцем проживання, на відміну від DOT у закладі охорони здоров’я або лікування без нагляду (умовна рекомендація, помірна якість доказових даних);  б) рекомендовано DOT під наглядом надавачів медичних послуг без медичної освіти, які пройшли відповідне навчання, або медичними працівниками, на відміну від DOT під наглядом членів родини або лікування без нагляду (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних);  в) VOT може замінити DOT у разі доступності технологій відеозв’язку, якщо можливо належним чином організувати та забезпечити все необхідне для цього нагляду надавачам медичних послуг та пацієнтам (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  8.5. Пацієнти з МРТБ мають проходити лікування переважно амбулаторно, а не за моделями, що переважно передбачають госпіталізацію (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  8.6. Рекомендовано впровадження децентралізованої моделі лікування пацієнтів з МРТБ, на відміну від централізованої (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказових даних). |

**Обґрунтування та доказові дані**

Рекомендації цього розділу дають відповідь на три запитання PICO (*див.* Додаток 1).

|  |
| --- |
| ***Запитання PICO 10 (ЛЧ-ТБ, 2017 р.)***  Чи сприятиме підвищення прихильності до лікування отриманню наведених нижче результатів у пацієнтів з ТБ [[34]](#footnote-34)?  ***Запитання PICO 7 (ЛС-ТБ, 2011 р.)***  Чи проведення амбулаторного лікування у пацієнтів з МРТБ призведе до наведених нижче результатів порівняно зі стаціонарним лікуванням[[35]](#footnote-35)?  ***Запитання PICO 11 (ЛЧ-ТБ, 2017 р.)***  Чи надання децентралізованих послуг з лікування та догляду у пацієнтів з МРТБ призведе до наведених нижче результатів[[36]](#footnote-36)? |

***Результати лікування.*** На сьогодні ВООЗ визначає DOT як проведення нагляду будь-якою особою, що спостерігає за прийомом препаратів пацієнтом у реальному часі. Спостереження за лікуванням не обов’язково має проводити медичний працівник, це може бути друг, родич або надавач послуг без медичної освіти, що надає підтримку або здійснює нагляд за лікуванням. Нагляд за лікуванням можна також забезпечити за допомогою відеозв’язку у реальному часі або відеозапису, проте у цій настанові DOT означає лікування, отримане під безпосереднім наглядом іншої особи. В окремих дослідженнях використовують різне визначення терміну «прихильність до лікування». Проте загалом прихильність визначається як прийом >90% препаратів в умовах безпосереднього спостереження іншою особою.

При підготовці даної настанови було проведено систематичний огляд, що базувався на синтезі даних РКД *(89–96)* та обсерваційних досліджень   
*(97–110)*, причому перевагу надавали результатам РКД. Було проведено порівняння результатів DOT та лікування без нагляду у стандартних умовах без надання послуг з додаткової підтримки прихильності. Послуги DOT надавалися медпрацівником, членом родини або громади вдома, у громаді пацієнта або у медичному закладі. Зазвичай послуги DOT надавали щоденно. Основну увагу ГРН приділила даним РКД із систематичного огляду. Якщо дані РКД були обмеженими або недоступними, проводили аналіз даних обсерваційних досліджень із зазначенням їх результатів, проте такі дані слід інтерпретувати обачливо через їх обмежену кількість у дослідженні, враховуючи, що зв’язок між ними зумовлений різними факторами. Наприклад, у неконтрольованих обсерваційних дослідженнях пацієнтам з більш тяжкою формою захворювання або з вищим ризиком відсутності прихильності до лікування ймовірніше призначали DOT, а пацієнтам з менш тяжкою формою захворювання або меншою ймовірністю порушень режиму – лікування без нагляду. Це також стосувалося вибору місця проведення DOT, надавачів послуг або інших втручань у когортних дослідженнях.

За даними порівняння DOT із лікуванням без нагляду, пацієнти, що отримували послуги DOT, мали вищі показники успішного лікування, прихильності та конверсії мокротиння протягом двох місяців; також дещо знизився показник втрати з-під нагляду та набуття медикаментозної резистентності. Проте пацієнти, що отримували послуги DOT, мали дещо вищий показник рецидиву захворювання. ГРН було відзначено, що загалом недостатньо доказів для визначення чіткої переваги застосування тільки DOT над лікуванням без нагляду або навпаки. Проте було виявлено доказові дані, за якими певні підгрупи пацієнтів (наприклад, ЛЖВ з ТБ) із ризиком відсутності прихильності до лікування ймовірно отримають більше переваг від DOT, ніж інші пацієнти; або впровадження конкретних моделей надання DOT (наприклад, залежно від місця або надавача послуг DOT) ймовірно є більш корисним за інші. Також відзначено, що результати лікування у пацієнтів, які отримували послуги з прихильності до лікування (наприклад, проведення просвітницьких заходів для пацієнтів, навчання персоналу, надання матеріальної та психологічної підтримки, використання трекерів та проведення моніторингу за лікуванням) у поєднанні з DOT або лікуванням без нагляду, істотно покращувалися, порівняно лише з DOT або лікуванням без нагляду (*див.* нижче). Для порівняння DOT та лікування без нагляду у ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ були доступними лише когортні дослідження *(111–127)*, більшість з яких проводили ще до періоду впровадження АРТ або невдовзі після появи початкової АРТ для ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ *(123–126)*. Як зазначено вище, послуги DOT надавалися різними людьми у різних умовах, як у місцях проживання пацієнтів, так і в медичних закладах, подекуди – під час початкової інтенсивної фази та у стаціонарі. У декількох дослідженнях застосовували заохочення або надавали послуги DOT лише пацієнтам, яких вважали особами з високим ризиком втрати з-під нагляду. У ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ, що отримували лікування без нагляду, відзначено нижчі показники ефективності лікування, завершення курсу лікування та одужання, а також вищі показники смертності, невдачі лікування та втрати з-під нагляду. Доказові дані свідчать про отримання більшої переваги від DOT у підгрупі ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ, ніж у загальній групі пацієнтів з ТБ, тому застосування тільки лікування без нагляду не рекомендовано для ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ. Можливо, підвищений рівень взаємодії препаратів або більш тяжка форма захворювання в цій когорті обумовлює отримання більших переваг від DOT, ніж від лікування без нагляду. Під час проведення систематичного огляду також було розглянуто застосування DOT і лікування без нагляду у пацієнтів з МРТБ, проте кількість даних когортного дослідження була обмеженою *(114)*. Було відзначено вищі показники смертності та низького рівня прихильності до лікування й нижчі показники завершення лікування у пацієнтів з МРТБ, що отримували лікування без нагляду, порівняно з особами, що отримували послуги DOT, проте різниця була незначною.

***Надавач послуг DOT.*** Для проведення аналізу впливу надавачів послуг DOT на прихильність до лікування порівняно із лікуванням без нагляду було розглянуто наявні дані РКД *(91, 93–95)* та обсерваційних досліджень *(98, 99, 102, 104, 109, 112, 117, 119, 120, 122, 123, 127)*. Надавачів цих послуг було розподілено на групи медичних працівників, працівників без медичної освіти та членів родини. До групи медичних працівників увійшли робітники різних рівнів системи охорони здоров’я, які проходили медичну підготовку: медсестри, лікарі та медико-санітарні працівники з громади, що пройшли відповідну підготовку. До групи працівників без медичної освіти увійшли вчителі, волонтери з громади та традиційні цілителі. При наданні послуг DOT працівниками без медичної освіти було відзначено вищі показники успішного лікування та одужання, і дещо нижчий рівень показників втрати  
з-під нагляду, ніж при лікуванні без нагляду. Пацієнти, що отримували послуги DOT від членів родини, мали вищі показники успішного лікування і нижчий рівень показників втрати з-під нагляду, ніж пацієнти, що отримували лікування без нагляду. При наданні послуг DOT медичним працівником було відзначено вищі показники одужання та прихильності до лікування і нижчі показники рецидиву й набуття медикаментозної резистентності порівняно із лікуванням без нагляду. Було також проведено порівняння результатів DOT, наданих медичними працівниками та надавачами послуг без медичної освіти. Доступними були лише дані обсерваційних досліджень *(99, 102, 119, 128–132)*. У пацієнтів, які отримували послуги DOT від працівників без медичної освіти (у порівнянні з медичними працівниками), було відзначено дещо вищий рівень ефективності лікування та нижчий рівень смертності, невдачі лікування та втрати з-під нагляду, хоча різниця не була статистично значущою.

Коли послуги DOT надавали члени родини, порівняно з наданням цих послуг медичним працівником, було відзначено вищий рівень показників смертності, втрати з-під нагляду та невдачі лікування й нижчі показники успішного лікування, одужання та прихильності до лікування. Таким чином, хоча при наданні послуг DOT медичними працівниками, надавачами послуг без медичної освіти, що пройшли спеціальне навчання, та членами родини відзначено певні переваги порівняно із лікуванням без нагляду, надання цих послуг навченими працівниками без медичної освіти та медиками є пріоритетним варіантом, тоді як нагляд членом родини є найменш пріоритетним варіантом надання послуг DOT.

***Місце надання послуг DOT.*** За даними РКД та обсерваційних досліджень було проаналізовано, яким чином місце надання послуг DOT впливає на результат лікування. Місця надання цих послуг було розподілено таким чином: у спільноті, за місцем проживання пацієнта або у медичному закладі *(91, 93, 95, 97, 104, 109, 117, 119, 122, 123, 133–170)*. DOT у спільноті або вдома було визначено як DOT, що надається у спільноті близько до місця проживання пацієнта або місця його роботи, тобто місце надання цих послуг знаходилось неподалік від пацієнтів. DOT у медичному закладі визначали як послуги, що надають у центрі охорони здоров’я, клініці або лікарні. Також відзначено окремі випадки, коли послуги DOT надавали медичні працівники у громаді або за місцем проживання пацієнта. При порівнянні місць надання послуг DOT було відзначено, що надання цих послуг саме вдома або у громаді мало вищі показники ефективності лікування, одужання, завершення курсу лікування та конверсії мокротиння на 2-му місяці. Порівняно з DOT у медичному закладі, DOT у громаді або вдома також супроводжувалося нижчими показниками рівня смертності та невдачі лікування. За результатами РКД, при порівнянні DOT у громаді, вдома або у медичному закладі з лікуванням без нагляду значних відмінностей не відзначено. Проте у когортних дослідженнях відзначено вищі показники ефективності лікування та прихильності і нижчі показники втрати з-під нагляду при проведенні DOT у громаді або вдома, ніж при лікуванні без нагляду. За даними обсерваційних когортних досліджень також відзначено нижчі показники ефективності лікування та дещо вищий рівень показників невдачі лікування і втрати з-під нагляду при наданні послуг DOT у медичному закладі, ніж при лікуванні без нагляду. Таким чином, DOT у громаді або за місцем проживання пацієнта є пріоритетнішим варіантом надання цих послуг, ніж DOT у медичному закладі та лікування без нагляду. Поєднуючи доказові дані щодо надавачів послуг DOT та місць надання цих послуг, DOT слід надавати переважно вдома або у громаді із залученням медичного працівника або надавача послуг без медичної освіти, який пройшов спеціальне навчання. Надання послуг DOT у медичному закладі, DOT із залученням членів родини, а також лікування без нагляду, не є пріоритетними варіантами.

***VOT.*** Було оцінено дані тільки двох когортних досліджень, проведених у країнах з високим рівнем доходу; дані щодо країн з низьким або середнім рівнем доходу були відсутні *(171, 172)*. В цих дослідженнях порівнювали особисте надання послуг DOT із VOT, що проводили у реальному часі. У пацієнтів, які отримували VOT, не відзначено статистично значущої різниці у показниках завершення лікування та рівня смертності порівняно з пацієнтами, що отримували особисте DOT. Хоча були певні занепокоєння щодо упередженого характеру та низької достовірності отриманих доказових даних для VOT, оскільки дослідження проводили тільки у країнах з високим рівнем доходів, результати цих двох когортних досліджень свідчать, що надання особистих послуг DOT не було кращим за VOT. DOT є стандартом догляду, дотримання якого прагнуть при впровадженні більшості програм, навіть якщо на практиці багатьом пацієнтам доводиться отримувати лікування без нагляду через нестачу ресурсів. Перевагою використання VOT є потенціальна можливість спостереження за прихильністю до лікування на відстані, навіть коли люди подорожують і не мають можливості відвідувати надавача DOT. VOT також є гнучкішим до розкладів людей, бо пропонує віртуальне спостереження в різні моменти часу протягом дня. VOT може допомогти у досягненні кращого рівня взаємодії з пацієнтами, потребує меншого обсягу витрат та створює меншу незручність порівняно з особистим DOT. VOT можна використовувати як окремий захід, разом із особистим DOT або іншими варіантами прийому лікарських засобів. Наприклад, не очікується, що VOT буде єдиним варіантом нагляду протягом усього курсу лікування. Крім того, технології, необхідні для надання VOT (наявність швидкісного інтернету і смартфону), стають все більш доступними в умовах обмежених ресурсів, а варіанти надання VOT еволюціонують (наприклад, розширені можливості комунікації у реальному часі порівняно із записом відео). Таким чином, у найближчому майбутньому ймовірною є поява доказових даних та досвіду найкращих практик, особливо з поточних РКД. Переваги VOT можуть стати більш явними у міру того, як програми зможуть обирати ті форми VOT, які найкраще відповідають їхнім потребам. Впровадження послуг VOT може бути особливо корисним для зниження рівня навантаження на системи охорони здоров’я у країнах з низьким та середнім рівнем доходів.

***Пакет комбінованих втручань з прихильності до лікування.*** При проведенні огляду впливу комбінованих втручань з прихильності до лікування було проаналізовано дані як РКД, так і обсерваційних досліджень *(137–143, 172–178)*. При порівнянні даних пацієнтів, що отримували комбіновані втручання з прихильності до лікування разом із DOT або лікуванням без нагляду, з особами, що отримували тільки DOT або лікування без нагляду, в пацієнтів, що отримували комбіновані втручання з прихильності до лікування, було відзначено вищий рівень ефективності лікування, прихильності, завершення курсу лікування та одужання, а також нижчий рівень смертності та втрати з-під нагляду. Було впроваджено різні втручання з прихильності до лікування (таблиця 8.1). До їх складу входили різні комбінації навчання пацієнтів, навчання персоналу, надання матеріальної підтримки (наприклад, продукти харчування, грошова винагорода, оплата проїзду, бонуси за досягнення цілей лікування), психологічної підтримки та послуг з консультування. Заходи для прихильності до лікування також включали відстеження (наприклад, візити до місця проживання пацієнта), використання цифрових технологій (наприклад, SMS, телефонні дзвінки) або моніторинг прийому препаратів. Такі заходи слід обирати із врахуванням індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавача послуг та умов їх реалізації.

**Таблиця 8.1. Комбіновані втручання з прихильності до лікування**

|  |  |
| --- | --- |
| **Захід** | **Описання** |
| Навчання пацієнта | Навчання з медичних питань консультування. |
| Навчання персоналу | Навчання, діаграми або наочні нагадування, навчальні та комп’ютерні засоби для нагадування та допомоги у прийнятті рішень. |
| Матеріальна підтримка | Надання продуктів харчування або фінансової допомоги: годування, продуктові набори, харчові добавки, продовольчі купони, проїзні на транспорт, кишенькові гроші, житлові пільги або фінансова винагорода.  Надання такої підтримки стосується непрямих витрат пацієнтів або їх опікунів щодо доступу до медичного обслуговування та, можливо, має на меті пом’якшення наслідків втрати доходу у зв’язку із захворюванням. |
| Психологічна підтримка | Проведення психологічних консультацій або груп взаємодопомоги. |
| Відстеження | Спілкування з пацієнтом, зокрема за допомогою SMS-повідомлень, телефонних дзвінків (голосових повідомлень) або візитів до місця проживання пацієнта. |
| Цифровий моніторинг прийому препаратів | Цифровий прилад для контролю прийому препаратів вимірює час між відкриванням боксу з лікарськими засобами та може мати функцію голосового нагадування або надсилання SMS для нагадування пацієнту про необхідність прийняти препарати із записом часу відкривання боксу. |

***Відстеження та застосування цифрових технологій замість VOT.*** Під час проведення РКД та обсерваційних досліджень використовували різні методи відстеження *(171, 172, 179–191)*. Ці інтервенції могли включати SMS, телефонні дзвінки або автоматичні телефонні нагадування. Пацієнти, що пропустили прийом або не забрали лікарські засоби, отримували лист-нагадування або до місця їх проживання приходив медичний працівник. Для допомоги медичним працівникам у відстеженні пацієнтів також використовували цифровий прилад для прийому лікарських засобів або комп’ютерну систему в клініці. Цифрові прилади для контролю прийому препаратів можуть вимірювати час між відкриттям боксу з таблетками, мати функцію голосового нагадування, реєструвати відкриття боксу або надсилати SMS-повідомлення для нагадування пацієнту про необхідність прийняти ліки. При застосування методів відстеження, відвідування вдома або спілкування за допомогою мобільного телефону (SMS або телефонні дзвінки) відзначено вищі показники ефективності лікування, прихильності до лікування та конверсії мокротиння на 2-му місяці, а також нижчі показники смертності, втрати з-під нагляду та розвитку медикаментозної резистентності. При дослідженні ефективності заходів лише із застосуванням мобільного телефону (SMS або телефонні дзвінки) було виявлено вищі показники ефективності лікування, одужання і конверсії мокротиння на 2-му місяці, а також нижчі показники невдачі лікування, втрати з-під нагляду, неналежної прихильності та несприятливих результатів. При застосуванні моніторингу прийому лікарських засобів відзначено вищі показники прихильності та більш сприятливі результати лікування, а при застосуванні комбінованих втручань з надсиланням SMS та використанням моніторингу прийому препаратів також відзначено вищий рівень прихильності, ніж за відсутності будь-яких втручань. Проте слід зазначити, що для всіх медичних втручань із застосуванням цифрових технологій доступною була лише невелика кількість досліджень. Незважаючи на всі переваги втручань із застосуванням цифрових технологій та методів відстеження, включаючи VOT, все ж необхідно зберегти практику надання безпосередньої підтримки пацієнту із можливістю його взаємодії з медпрацівниками. Тому наведені втручання слід розглядати як засоби, що сприяють кращій комунікації з медпрацівником, але не замінюють інші втручання з формування прихильності до лікування. На практиці очікується, що SMS, телефонні дзвінки та VOT можуть замінити DOT на деякий період часу, але не на весь період лікування, сприяючи створенню пацієнт-орієнтованого підходу до лікування. Втручання із застосуванням мобільних телефонів, трекерів та VOT також сприятимуть розширенню доступу до медичних послуг внаслідок зменшення кількості візитів до клініки або відвідувань пацієнта вдома. Проте можливість пацієнтів брати участь у таких програмах залежить від їх проживання у районах з розвиненою телекомунікаційною інфраструктурою.

***Матеріальна підтримка пацієнтів.*** Вплив матеріальної підтримки було досліджено як у РКД *(150–153)*, так і в обсерваційних дослідженнях *(159, 192–199)*. Такі втручання включали надання харчування під час проведення DOT, забезпечення щомісячними продуктовими купонами, харчовими добавками та вітамінами. Продовольча підтримка пацієнтів та членів їх родин є важливим заохоченням для пацієнтів з ТБ, оскільки це знижує дуже великі для них витрати, пов’язані із захворюванням на ТБ. Надання продуктів харчування може бути не лише заохоченням, оскільки повноцінне харчування покращує результат лікування, підвищуючи імунітет. Іншими видами матеріальної підтримки можуть бути надання фінансової допомоги у вигляді фінансових заохочень, пільгового проїзду, грошової винагороди, житлових пільг або фінансових бонусів за досягнення цілей лікування. У пацієнтів, що отримували матеріальну підтримку, відзначено вищі показники ефективності лікування, завершення курсу лікування та кращі результати конверсії мокротиння, а також нижчі показники невдачі лікування та втрати з-під нагляду для подальшого спостереження, ніж у пацієнтів, що не отримували такої підтримки. Слід зазначити, що усі наведені дослідження проводили у країнах з низьким та середнім рівнем доходів, отже, вірогідно, такі заохочення за подібних умов мали значну цінність для пацієнтів. Проте надання матеріальної підтримки мало б значну цінність навіть для пацієнтів у країнах з високим рівнем доходів, особливо в яких не налагоджено систему соціального забезпечення, адже ТБ – це хвороба бідності. Відповідно до результатів проаналізованих досліджень виявлено, що матеріальну підтримку, зазвичай, надавали найбільш вразливим групам населення, що і сприяло більш справедливому та рівному доступу пацієнтів до медичних послуг. Проте, якщо такі заохочення застосовують несправедливо, проблема нерівного доступу до послуг охорони здоров’я може навпаки погіршитися. Розподіл матеріальної підтримки, певно, залежить від національного контексту та може мати різний вплив в межах країни та між країнами.

***Просвітницька робота або консультування пацієнта.*** За даними огляду результатів РКД *(145–148)* та обсерваційного дослідження *(156*) було проведено аналіз переваг просвітницької роботи з пацієнтами. У пацієнтів, яких належним чином інформували або яким надавали консультації, було відзначено вищі показники щодо ефективності лікування, завершення курсу лікування, одужання та формування прихильності до лікування, а також нижчі показники їх втрати з-під нагляду для подальшого спостереження. Слід зазначити, що у даному контексті «консультування» відноситься до просвітництва, а не до психологічної допомоги. Санітарно-просвітницька робота з пацієнтами може включати проведення усного чи письмового інструктажу медпрацівником або фармацевтом. Такий інструктаж може проводитися одноразово по завершенню інтенсивної фази лікування або під час кожного прийому протягом подальшого спостереження. До інструктажу може бути залученим медпрацівник або представник з соціального оточення та члени родини пацієнта. Необхідно впевнитися, що просвітницьку роботу та консультування проводять відповідно до місцевих культурних норм. Крім того, може знадобитися докладання особливих зусиль при просвітництві пацієнтів з маргіналізованих груп населення.

***Навчання персоналу.*** Навчання персоналу може включати тренінги за принципом «рівний–рівному», надання візуальних засобів, що допоможуть розпочати розмову з пацієнтом, інші засоби, що стануть у нагоді під час прийняття рішень, такі як пам’ятки, а також навчання персоналу лабораторій. Ці втручання було розглянуто як у РКД, так і в обсерваційних дослідженнях *(149, 150, 199, 200)*. При навчанні персоналу відзначено вищі показники ефективності лікування та дещо нижчі показники смертності і втрати з-під нагляду. При навчанні персоналу результати лікування пацієнтів, вірогідно, покращаться, а будь-які можливі прояви стигматизації з боку медпрацівників щодо пацієнта знизяться, оскільки персонал краще розумітиме природу захворювання та лікування ТБ.

***Психологічна підтримка.*** Психологічна підтримка може бути різною та включати групи взаємодопомоги, надання допомоги у припиненні вживання алкоголю та клуби для пацієнтів з ТБ *(137, 155, 201)*. У пацієнтів, що отримували психологічну підтримку, відзначено вищі показники щодо завершення курсу лікування та одужання, а також нижчі показники щодо невдачі лікування та втрати з-під нагляду. Проте у ГРН виникло занепокоєння стосовно чинників, які могли спровокувати конфлікт у цих дослідженнях через ступінь тяжкості захворювання в групах, що отримували підтримку. Крім того, розподіл пацієнтів за групами підтримки не завжди був рандомізованим. Враховуючи ці дані, необхідно також відзначити, що типи надання психологічної підтримки бувають дуже різними та не можуть відповідним чином бути відображеними у даному огляді. Щоб підвищити рівень доступу до послуг охорони здоров’я, психологічну підтримку насамперед слід надавати найбільш вразливим людям з маргіналізованих груп населення.

***Амбулаторне лікування.*** Результати моделей догляду за МРТБ, що переважно базувалися на досвіді амбулаторного лікування, було порівняно із лікуванням в умовах стаціонару. Дані для порівняння було отримано з дослідження щодо економічної ефективності, проведеного у чотирьох країнах: Естонії та Російській Федерації (Томська область) *(202)*, Перу *(203)* та Філіппінах *(204)*. Дизайн цих обсерваційних досліджень не дозволив напряму порівняти результати між моделями надання допомоги. Враховуючи, що жодне з цих досліджень не було РКД, якість доказових даних визначено як дуже низьку. На основі аналізу даних з цих чотирьох країн було визначено моделі економічної ефективності для всіх можливих країн-членів ВООЗ *(205)*.

Особливу увагу було приділено збереженню ресурсів, а також попередженню смертності та передачі МРТБ внаслідок затримки, пов’язаної з діагностикою та стаціонарним лікуванням. Необхідною є наявність резервних закладів для ведення пацієнтів, що потребують стаціонарного лікування. Це може знадобитись для лікування певних груп пацієнтів з особливим ризиком, зокрема дітей під час інтенсивної фази, які потребують постійного нагляду протягом певного періоду лікування.

***Децентралізований догляд.*** З розширенням впровадження Xpert MTB/RIF все більше пацієнтів проходять діагностику та отримують лікування МРТБ. Надання послуг з лікування та догляду у децентралізованих медичних закладах є практичним підходом до розширення масштабів надання допомоги пацієнтам, що потребують лікування МРТБ. Було проведено систематичний огляд для порівняння децентралізованого і централізованого підходів до лікування та догляду у пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим МРТБ та виявлення доказових даних щодо можливого ризику зниження якості лікування та догляду при застосуванні децентралізованого підходу. Було проаналізовано дані обох РКД та обсерваційних досліджень, які здебільшого було проведено у країнах з низьким та середнім рівнем доходів *(201, 206–213)*. За даними проведеного огляду, підтверджено рекомендації попередньої настанови *(2)* щодо переваг амбулаторного лікування над лікуванням у стаціонарі для пацієнтів з МРТБ, але доказові дані стосувалися лише порівняння лікування пацієнтів у лікарнях та за їх межами. В огляді децентралізований догляд було визначено як послуги, що надають у місцевій громаді, де проживає пацієнт, у неспеціалізованих або периферійних медичних закладах із залученням громадських медико-санітарних працівників або медсестер, неспеціалізованих лікарів, волонтерів або осіб з громади, що надають підтримку у лікуванні.

Послуги з догляду можуть надаватися у місцевому закладі, вдома або на робочому місці пацієнта. Крім ін’єкцій під час інтенсивної фази, до послуг з лікування та догляду входить DOT та надання підтримки пацієнту. У цій групі коротку фазу госпіталізації, тривалість якої становила менше 1 міс, застосовували при необхідності призначення інтенсивної фази лікування або у разі виникнення ускладнень лікування. Централізований догляд було визначено як лікування у стаціонарі, коли догляд надавався лише у спеціалізованих закладах або спеціалістами з лікування ЛС-ТБ протягом усієї тривалості інтенсивної фази лікування або до моменту визначення конверсії мокротиння. Після цього пацієнти могли отримувати децентралізований догляд. Централізований догляд зазвичай проводили спеціалізовані лікарі або медсестри, він також міг охоплювати надання послуг у централізованих амбулаторних закладах (амбулаторно-поліклінічні заклади, розташовані у централізованій лікарні або поруч із нею). За даними аналізу, відзначено вищі показники ефективності лікування та скорочення кількості випадків втрати з-під нагляду при наданні послуг з лікування та догляду у децентралізованих умовах, ніж у централізованих. Показники ризику виникнення смертельних наслідків та невдачі лікування мінімально відрізнялись у пацієнтів, що отримували децентралізований та централізований догляд.

Дані щодо небажаних явищ, прихильності до лікування, набуття медикаментозної резистентності та загальних витрат були обмеженими. До переглянутих досліджень було включено як ВІЛ-негативних, так і ВІЛ-позитивних осіб, проте у цих дослідженнях не розподіляли пацієнтів відповідно до ВІЛ-статусу. Було проведено дискусію щодо якості цих даних. ГРН висловила певні занепокоєння, що медичні працівники могли для надання послуг централізованого догляду обирати таких пацієнтів, які, на їхню думку, могли мати гірший прогноз. В жодному з досліджень не проводили контроль щодо ризику такого викривлення.

**Зауваження щодо підгруп**

***Проведення лікування.*** Оглянуті доказові дані не надають змоги зробити висновки щодо переваг DOT порівняно з лікуванням без нагляду та навпаки, у пацієнтів з ТБ під час аналізу підгрупи ЛЖВ з ТБ було відзначено чіткі переваги застосування DOT з огляду на значне покращення результатів лікування. Вірогідно, що застосування DOT не є переважним для усіх пацієнтів, але, ймовірно, таке лікування забезпечить більше переваг у певних підгрупах пацієнтів з ТБ. Окрім ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ, інші фактори або групи пацієнтів, в яких застосування DOT могло б з більшою або меншою вірогідністю вплинути на формування прихильності до лікування, в цьому систематичному огляді не розглядали.

***Децентралізований догляд.*** Децентралізований догляд може не підходити пацієнтам із ТБ важкого ступеня, з надзвичайно інфекційно небезпечними формами захворювання або особам з низьким рівнем прихильності до лікування. Заходи щодо дотримання правил безпеки при лікуванні пацієнтів з МРТБ, особливо із застосуванням схем, що містять нові або експериментальні препарати, мають бути впроваджені також і в амбулаторних умовах. Наведені рекомендації щодо децентралізованого догляду не мають бути перешкодою для госпіталізації, якщо у ній виникає потреба. До проведеного огляду не було включено пацієнтів, що потребували хірургічного лікування.

**Впровадження рекомендацій**

***Комбіновані втручання з прихильності до лікування.*** Лише нагляду за лікуванням, вірогідно, буде недостатньо для забезпечення належних результатів лікування ТБ, тому також необхідним є забезпечення додатковими заходами з покращення прихильності до лікування. Просвітницьку роботу слід проводити з усіма пацієнтами, що проходять курс лікування ТБ. Також можна запропонувати пацієнтам з ТБ пакет інших заходів з формування прихильності до лікування. Такі втручання слід обирати на основі визначення індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавача послуг та умов впровадження. Щодо втручань із застосуванням телефону або відео-зв’язку, небажання використовувати нові технології може значно ускладнити реалізацію програм. Також можуть існувати побоювання щодо захисту особистих даних при використанні телефону, тому слід розглянути застосування шифрування та інших засобів захисту приватного життя. Здійсненність таких втручань залежить від телекомунікаційної інфраструктури, доступності телефону та вартості зв’язку. Багато організацій розпочали такі програми, отже, програми з контролю ТБ можуть скористатися нагодою співпраці та консультування з іншими програмами з надання медичних послуг, які вже мають розвинену інфраструктуру. Безпосередні виконавці (наприклад, національні або місцеві органи влади, партнери у галузі охорони здоров’я) можуть висловлювати небажання сплачувати витрати, пов’язані із заохоченням щодо лікування. Вони можуть схилятися більшою мірою до надання матеріальної підтримки меншим підгрупам, які зазнають особливо високого ризику (наприклад, пацієнти з МРТБ). Проте одним з компонентів Стратегії «Стоп ТБ» *(206)* є забезпечення «соціального захисту та зниження рівня бідності» для пацієнтів з ТБ. Дана настанова наполегливо закликає до впровадження заходів зі «зниження навантаження внаслідок втрати доходу та покриття немедичних витрат на отримання й продовження лікування». Такі запропоновані заходи включають виплату соціальної допомоги, надання продовольчих купонів та продуктових наборів. За даними огляду, переваги надання матеріальної підтримки відповідають компонентам Стратегії «Стоп ТБ» *(206)*. До розподілу матеріальної підтримки необхідно долучити інфраструктуру урядових та/або неурядових організацій, включаючи механізми боротьби із шахрайством (наприклад, надійні та унікальні особисті ідентифікатори) та ведення відповідного обліку, для забезпечення справедливого розподілу матеріальної допомоги серед людей, які найбільше її потребують. Країни мають самостійно обирати найбільш відповідні варіанти заохочень.

***Проведення лікування.*** Проведення DOT на рівні громади або у домашніх умовах має більше переваг, ніж DOT в умовах закладу охорони здоров’я, але надання DOT членами родини не має бути першорядним або єдиним варіантом. DOT краще проводити вдома або на рівні громади за участі призначеного наглядача чи медпрацівника. При проведенні DOT на рівні громади або у домашніх умовах за участі медпрацівника можуть виникати певні труднощі внаслідок необхідності великого штату медпрацівників, а також збільшення вартості трудовитрат та витрат на щоденний проїзд до місця розташування громади або місця проживання пацієнта. Забезпечення DOT на рівні громади або у домашніх умовах призначеним місцевим наглядачем, що пройшов спеціальне навчання, вважається більш доцільним. Також можливим варіантом є поєднання роботи медпрацівника та призначеного наглядача при проведенні DOT на рівні громади або у домашніх умовах. DOT на рівні громади або у домашніх умовах, вірогідніше, буде більш прийнятним та доступним для пацієнтів, ніж інші варіанти DOT. Але при проведенні DOT на рівні громади або у домашніх умовах все ще залишається актуальною проблема стигматизації. Пацієнт, якого регулярно відвідує вдома медпрацівник, може зазнавати соціального остракізму, а відчуття, що за ним постійно наглядають, може провокувати в нього почуття невпевненості. Більш прийнятними можуть бути інші форми DOT (наприклад, нагляд за участі родича або близького друга, які забезпечують емоційну підтримку), проте це все одно не вирішує проблеми стигматизації. Внаслідок складної соціальної родинної динаміки члени родини не завжди є найкращим вибором в якості наглядача за лікуванням, тобто прийнятність такого наглядача необхідно ретельно проаналізувати згідно кожного національного або місцевого контексту. Якщо члени родини наглядають за лікуванням, необхідним є проведення ретельної перевірки таких осіб та інструктажу. Також необхідно забезпечити додатковий нагляд з боку місцевих наглядачів або медпрацівників, оскільки члени родини в якості наглядачів не повинні бути єдиним варіантом при проведенні лікування. Пацієнти все одно потребуватимуть соціальної підтримки, навіть якщо DOT проводять за участі члена родини. На початку лікування медпрацівник повинен врахувати наявність потенційних факторів ризику неналежної прихильності до лікування для прийняти рішення щодо вибору варіанту проведення лікування для пацієнта. У деяких груп пацієнтів, в яких малоймовірним є формування належної прихильності до лікування, можливо, DOT матиме більше переваг, ніж за інших умов. Ще одним фактором, який необхідно враховувати при виборі варіанту проведення лікування, є неспроможність дотримання DOT деякими пацієнтами через їх негнучкий графік роботи або певні сімейні зобов’язання. Будь-який варіант лікування, що пропонують пацієнту, повинен також супроводжуватися наданням відповідної медичної допомоги, включаючи регулярне отримання ПТП, консультації з лікарем або іншими медпрацівниками, за необхідності – безкоштовне лікування ТБ та забезпечення надання пацієнту важливої інформації щодо лікування ТБ.

***Амбулаторне лікування.*** При проведенні моделювання було отримано значну варіабельність витрат. Показник витрат на рік життя з поправкою на інвалідність (DALY), який відзначали в амбулаторній моделі в одних умовах, інколи був вищим, ніж витрати на DALY, відзначені у стаціонарній моделі в інших умовах. Проте відзначений показник витрат DALY був нижчим в амбулаторних умовах, ніж у стаціонарних, в переважної більшості (принаймні 90%) умов, для яких було проведено аналіз економічної ефективності. Варіабельність економічної ефективності залежала від місцевих умов, що обумовлює широкий діапазон показників вартості загальних медичних послуг та інших немедикаментозних витрат. Незважаючи на обмеженість наявних даних, відсутні докази, що заперечували б надання наведеної рекомендації та свідчили б на користь більшої ефективності при застосуванні моделі лікування та догляду в умовах стаціонару.

Загальну економічну ефективність догляду пацієнтів, що отримують лікування МРТБ, можливо покращити в амбулаторній моделі. До переваг слід віднести обмежене використання ресурсів і принаймні таку саме, як і у стаціонарних моделях, кількість смертельних наслідків, виникненню яких вдалося запобігти, серед первинних випадків. Отримані результати базуються на проведенні амбулаторного лікування в умовах клініки (пацієнти відвідують медзаклад); за деяких обставин, амбулаторне лікування вдома (що надається працівником з громади) може допомогти у покращенні показників економічної ефективності. Прогрес щодо скорочення передачі ТБ можна очікувати тільки за наявності належних заходів інфекційного контролю як у місцях проживання пацієнтів, так і в клініці. Потенційний ризик інфікування можна мінімізувати шляхом скорочення перебування або виключення, за можливості, лікування у стаціонарних умовах, зменшення кількості візитів до амбулаторно-поліклінічного закладу, уникнення переповнених кабінетів та очікування у коридорах, а також за рахунок пріоритизації підходів до лікування ТБ у громаді *(214)*. Схему, яку використовували в одному з досліджень щодо амбулаторного догляду, було складено ще за часів відсутності КПФД, тому досягнуті результати були ймовірно гіршими за ті, які можна отримати із застосуванням сучасних схем. Примусова госпіталізація пацієнтів також може мати важливі соціальні та психологічні наслідки, які необхідно враховувати.

Можливим є виникнення перешкод у доступі до амбулаторного догляду в умовах клініки, пов’язаних зокрема із далеким розташуванням закладу та іншими витратами для окремих пацієнтів. Слід уникати перекладання витрат з надавача послуг на пацієнта, що може потребувати відповідних механізмів забезпечення. Хоча очікується, що надання пацієнтам належного лікування скоротить бактеріальне навантаження та передачу ЛС-ТБ, необхідним є впровадження заходів з інфекційного контролю в домашніх та клінічних умовах, і ці заходи повинні стати частиною амбулаторної моделі догляду для скорочення ризику передачі інфекціїу місцях проживання пацієнтів, громадах та клініках. Програми з контролю ТБ можуть розглянути наявність можливого перерозподілу ресурсів від стаціонарного до амбулаторного догляду, щоб провести необхідні зміни у наданні послуг з лікування та догляду. Вибір між цими варіантами вплине на практичну цінність впровадження рекомендації у конкретній програмі.

***Децентралізований догляд.*** Національна програма з лікування ТБ повинна мати стандартизовану настанову із визначенням, в яких пацієнтів можливим є застосування децентралізованого підходу до лікування та догляду. При виборі централізованого чи децентралізованого догляду високе значення має врахування вподобань пацієнта.

Децентралізований догляд для пацієнтів з МРТБ потребує відповідного нагляду за лікуванням, навчання пацієнтів та надання соціальної підтримки, навчання працівників, впровадження заходів з інфекційного контролю та забезпечення якості. У пацієнтів з МРТБ, що отримують децентралізовані послуги, необхідним є визначення оптимальних варіантів нагляду за лікуванням із застосуванням втручань для забезпечення прихильності до лікування, рекомендованих в цьому розділі.

Деякі з досліджень у проведеному огляді були спрямовані на оцінювання витрат на лікування. Проте оцінювання витрат значною мірою відрізнялося, тому надання конкретної рекомендації щодо витрат є неможливим. Вимоги до ресурсів певною мірою варіюватимуться, оскільки існують різні програми з лікування ТБ, тож і вартість таких програм у різних країнах буде різною. ГРН підняла декілька питань, які слід врахувати при впровадженні програмам з лікування ТБ. Хоча госпіталізація зазвичай вважається дорожчою, ніж амбулаторне лікування, вартість амбулаторних програм належної якості теж може бути значною. Крім того, витрати на амбулаторних пацієнтів можуть бути дуже різними та залежати від надаваних послуг. Заходом щодо економії ресурсів, вартим уваги при наданні децентралізованого догляду, є якнайшвидше отримання пацієнтами лікування. Економічні переваги децентралізованого догляду включатимуть виявлення пацієнтів до підвищення ступеня тяжкості захворювання, коли вони потребуватимуть більшого обсягу медичної допомоги, а початок лікування до моменту можливої передачі ТБ оточенню пацієнта може мати переваги для громадського здоров’я.

Якщо пацієнт живе з особою з групи високого ризику, наприклад, з ЛЖВ або з малою дитиною, можуть виникнути певні труднощі при наданні послуг з лікування та догляду пацієнта за домашніх умов. Проте ризик, який з’являється у людей із цих груп, істотно варіюється залежно від того, чи надає програма з лікування ТБ профілактичні препарати людям із груп ризику. Дослідження щодо застосування профілактичних препаратів при МРТБ зараз тривають.

Додатковим питанням щодо реалізації, яке потребує подальшого вирішення, є незаконність у деяких умовах лікування пацієнтів з МРТБ із застосуванням децентралізованого підходу, особливо за необхідності ін’єкційного лікування. Важливим є вирішення подібних правових перешкод.

# Пріоритети дослідження

Під час проведення огляду для оновлення даної настанови було підсумовано наявні доказові дані, проте також було виявлено деякі прогалини у поточних даних щодо лікування МР/Риф-ТБ. При оцінюванні впливу наявних досліджень часто визначали низький або дуже низький показник достовірності, тому більшість рекомендацій у цій настанові є умовними. Деякі прогалини, виявлені у попередніх настановах із лікування ТБ, продовжують існувати *(6)*. Під час визначення доказових даних за системою GRADE було виявлено недостатню кількість досліджень щодо оцінювання пацієнтами, надавачами послуг та іншими зацікавленими сторонами різних варіантів та результатів лікування, а саме: час до визначення конверсії мокротиння, одужання, невдача лікування і рецидив, смертельні наслідки та СНЯ. Пошук шляхів впровадження, аналіз наявних ресурсів, підвищення обсягу витрат, прийнятність, здійсненність, справедливість, врахування цінностей та вподобань пацієнтів і медичних працівників, а також показників якості життя, мають бути релевантними для багатьох пріоритетних питань управління програмою ЛС-ТБ.

Пріоритети дослідження, визначені декількома послідовними оглядами груп з розробки настанови, було поділено за відповідними розділами настанови, хоча більшість з них є взаємопов’язаними.

**Розділ 1. Схеми для лікування ізоніазид-резистентного туберкульозу**

Надання поточних рекомендацій стало можливим завдяки наявності глобальних ІДП щодо Hрез-ТБ. Як і під час проведення інших оглядів ІДП, що стали підґрунтям для визначення попередніх рекомендацій ВООЗ, при проведенні аналізу ІДП щодо Hрез-ТБ було порівняно різні групи пацієнтів із внесенням деяких коректив коваріантів та кращої інтерпретації результатів *(43)*. Для дослідників та національних програм важливим є продовження внесення даних пацієнтів до бази ІДП щодо Hрез-ТБ для можливості їх використання як джерела інформації при розробці майбутніх стратегій.

Слід зазначити, що всі рекомендації були умовними та мали дуже низьку якість доказових даних. Таким чином, необхідним є проведення подальших досліджень для визначення методів покращення стратегії та оптимізації лікування Hрез-ТБ. Нижче наведено визначені ГРН різні пріоритетні напрямки досліджень.

* РКД для оцінювання ефективності, безпечності та переносності схем при лікуванні Hрез-ТБ, а також випадків виникнення додаткової резистентності до інших препаратів, таких як етамбутол або піразинамід (наприклад, полірезистентність).
* Дослідження для визначення потенційних переваг та ризиків лікування із застосуванням ізоніазиду у високих дозах.
* Високоякісні дослідження для оптимізації складу та тривалості схем у дітей і дорослих, особливо при застосуванні ізоніазиду у високих дозах, фторхінолонів та інших препаратів другого ряду, а також скорочення тривалості прийому піразинаміду.
* Дослідження з моделювання для визначення оціночної кількості при емпіричному використанні схеми лікування Hрез-ТБ, враховуючи ризики та переваги.
* Високоякісні дослідження щодо подовженого лікування ВІЛ-позитивних осіб.
* Високоякісні дослідження з оцінювання схеми лікування для позалегеневого або дисемінованого ТБ.
* Практичне розроблення КПФД з REZ (із левофлоксацином або без нього).
* Моніторинг реакції пацієнтів за генотипом резистентності до ізоніазиду (наприклад, мутації *katG* або *inhA*) як в окремого пацієнта, так і за розподілом генотипів у популяції.
* Економічна ефективність різних підходів до ТМЧ, зокрема використання швидких тестів в усіх пацієнтів з ТБ для визначення резистентності як до ізоніазиду, так і до рифампіцину, до початку лікування.
* Узгодження плану лікування з громадами та іншими зацікавленими сторонами (наприклад, з практикуючими лікарями, соціальними працівниками) для дослідження соціально-культурних факторів, які можуть сприяти підвищенню рівня прихильності до лікування та мати вплив на його результати.
* Вплив полірезистентності до фторхінолонів/ізоніазиду на результати лікування.
* Діагностична точність лінійних зонд-аналізів другого ряду для пацієнтів з чутливістю до рифампіцину.

**Розділ 2. Склад довгострокових схем лікування мультирезистентного туберкульозу**

* Оптимальна комбінація препаратів та підходів до складання схеми у дорослих і дітей з МРТБ за наявності або відсутності додаткової резистентності до ключових препаратів.
* Кількість РКД, особливо в яких застосовують нові препарати та схеми, все ще є недостатньою. Публікація результатів перших випробувань третьої фази лікування МРТБ призвела до предметної дискусії щодо клінічної актуальності дизайну і кінцевих точок, вибраних для цього дослідження, що подекуди потребує проведення позапротокольного аналізу даних для дослідження додаткової потенційної цінності експериментальних втручань.
* Включення до РКД ключових підгруп та окреме звітування щодо отриманих в них результатів, особливо у дітей, вагітних жінок та жінок у період годування груддю, а також у ВІЛ-позитивних осіб.
* Дослідження з фармакокінетики та безпеки застосування препаратів для визначення оптимального дозування лікарських засобів (особливо для вагітних) та впливу одночасних маніпуляцій з наявними лікарськими формами.
* Ретельне документування небажаних явищ із стандартизованим фіксуванням даних щодо класу органів, серйозності, тяжкості та достовірності впливу дозволить проводити обґрунтоване порівняння між впливом небажаних явищ та впливом різних препаратів між дослідженнями, підгрупами пацієнтів і різними схемами.
* Визначення мінімальної кількості препаратів та тривалості лікування (особливо у пацієнтів, що раніше проходили курс лікування МРТБ).
* Покращення методів діагностики та якості ТМЧ (наприклад, проведення тестування щодо піразинаміду, а також щодо препаратів, для яких на даний момент не існує швидких молекулярних методів).
* Важливим є проведення подальших досліджень щодо наступних препаратів:
* левофлоксацин: оптимізація дозування (очікуються результати дослідження Opti-Q) *(215)*;
* бедаквілін: можливість застосування у дітей, визначення оптимальних фармакокінетичних властивостей; перегляд аналізу економічної ефективності на основі МА ІДП; оптимізація тривалості застосування у дорослих та дітей;
* лінезолід: оптимізація дозування та тривалості застосування у дорослих та дітей; прогнозування щодо виникнення побічних реакцій;
* клофазимін: оптимізація дозування, особливо для застосування у дітей; будь-яка додаткова користь при використанні ударної дози; доступність методів ТМЧ;
* циклосерін/теризидон: порівняння ефективності цих двох препаратів з визначенням підходів до тестування на чутливість до них; досвід найкращих практик щодо надання психіатричної допомоги особам, в яких застосовують ці препарати;
* деламанід: краще розуміння його впливу при застосуванні у схемах лікування МРТБ, зокрема у дітей (фармакокінетика/ фармакодинаміка – ФК/ФД), ЛЖВ та вагітних жінок; механізми розвитку медикаментозної резистентності; оптимізація тривалості застосування у дорослих та дітей;
* піразинамід: молекулярне тестування на резистентність (з використанням лінійного зонд-аналізу або інших підходів);
* карбапенеми: враховуючи ефективність, визначену при проведенні огляду доказових даних, важливим є подальше дослідження їхнього впливу при застосуванні у схемах лікування МРТБ, зокрема визначення потенційної можливості та економічної ефективності застосування ертапенему (який можна вводити внутрішньом’язово) замість меропенему та іміпенем-циластатину;
* амікацин: безпечність та ефективність прийому тричі на тиждень у високих дозах (приблизно 25 мг/кг/добу) *(54)*.

**Розділ 3. Тривалість довгострокових схем лікування мультирезистентного туберкульозу**

* Визначення факторів, що впливають на оптимальну тривалість лікування (наприклад, попередня історія лікування, базові моделі резистентності, регіон захворювання, вік пацієнта).
* Дослідження стратегій для оптимізації балансу переваг та ризиків залежно від тривалості застосування схем шляхом стратифікації ризиків.

**Розділ 4. Застосування стандартизованої короткострокової схеми лікування мультирезистентного туберкульозу**

* Ефективність та безпека застосування варіантів короткострокової схеми лікування МРТБ, у якій ін’єкційний препарат замінено на пероральний (наприклад, на бедаквілін), а загальну тривалість скорочено до 6 міс або менше.
* Порівняння ефективності цих варіантів короткострокової схеми було б корисним:
* для підгруп пацієнтів, яких систематично виключали з досліджень, або когорт пацієнтів у програмах лікування ТБ в окремих країнах, наприклад, для підгрупи дітей, пацієнтів з додатковою резистентністю, з позалегеневим ТБ, вагітних жінок та жінок у період годування груддю;
* для популяцій, де загальний рівень резистентності до препаратів, крім фторхінолонів та ін’єкційних препаратів другого ряду, є високим (наприклад, резистентність до піразинаміду або ізоніазиду у високих дозах).

**Розділ 5. Моніторинг реакції пацієнта на лікування мультирезистентного туберкульозу із застосуванням культурального дослідження**

* Проспективний аналіз, заснований на прогнозуванні та визначенні біомаркерів невдачі лікування (пов’язаних зі штамом, схемою та носієм), крім результатів бактеріологічної реакції, при формуванні наступних важливих підгруп сприяв би визначенню більшої кількості варіантів лікування із врахуванням економічної ефективності та скорочення часу прийняття рішення:
* пацієнти <15 років;
* пацієнти з позалегеневим ТБ (різні форми);
* пацієнти на короткострокових схемах лікування МРТБ (стандартизовані або повністю пероральні варіанти).
* Також для моніторингу реакції на лікування було б корисно продовжувати оцінювання потенційної ролі швидких молекулярних тестів майбутніх поколінь за межами діагностичних досліджень.
* Слід врахувати технічні складнощі впровадження більш доступних систем із рідкими культурами.

**Розділ 7. Хірургічні втручання у пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом**

* Роль операційного втручання (тобто рішення щодо оперативного втручання та типу хірургічного втручання, типу медикаментозної резистентності) потрібно визначати краще.
* Покращення методів збору, реєстрації та стандартизації даних щодо хірургічних втручань, зокрема щодо тривалого періоду виживаності після операцій.

**Розділ 8. Надання допомоги та підтримки пацієнтам з мультирезистентним/рифампіцин-резистентним туберкульозом**

* Надання послуг з підтримки пацієнтів та впровадження заходів для спостереження за лікуванням, враховуючи особливості кожної окремої популяції.
* Впровадження заходів з підтримки пацієнтів, які є найбільш ефективними у країнах з низьким та середнім рівнем доходу.
* Аналіз економічної ефективності різних типів заохочень.
* Дослідження ефективності VOT у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, оскільки дані щодо країн з високим рівнем доходів вже наявні.
* Визначення найбільш ефективних типів психологічної підтримки.
* Оцінювання ризику передачі ТБ у різних умовах (наприклад, чи вищим є ризик передачі ТБ при лікуванні в умовах стаціонару, ніж в умовах амбулаторно-поліклінічного закладу?).
* Додаткові дослідження щодо економічної ефективності децентралізованої та централізованої моделі надання послуг з лікування та догляду.
* Систематичне збирання та публікація даних щодо децентралізованого догляду. Багато програм з лікування ТБ надають допомогу за децентралізованою моделлю, проте кількість публікацій з цього питання є недостатньою.

# ПодякА

Рекомендації та зауваження у даній настанові є результатом спільної роботи фахівців цілого ряду спеціальностей, що мають досвід у сфері громадського здоров’я, впровадження програм, а також у наданні у медичної допомоги пацієнтам з ЛС-ТБ. ВООЗ висловлює подяку за витрачений ними час та надану підтримку. Оскільки існували окремі ГРН для кожної з настанов, включених до даної зведеної настанови, нижче наведено подяки за окремими настановами ВООЗ.

**Настанова ВООЗ із лікування ізоніазид-резистентного туберкульозу**

***ГРН***

Очолювали ГРН Nancy SANTESSO (спеціаліст із методології GRADE, Канада) і Kelly DOOLEY (клінічний фармаколог, інфекціоніст, США). Крім того, до ГРН входили наступні експерти: Farhana AMANULLAH (педіатр, клінічна практика, Пакістан), Tsira CHAKHAIA (представник пацієнтів і громадянського суспільства, Грузія), Daniela CIRILLO (лабораторний спеціаліст, Італія), Luis Gustavo DO VALLE BASTOS (управління закупівлями і постачанням препаратів, Швейцарія), Philipp DU CROS (програмний менеджер, клініцист, Великобританія), Raquel DUARTE (програмний менеджмент, громадське здоров’я, Португалія), Christopher KUABAN (програмний менеджмент, Камерун), Rafael LANIADO-LABORIN (клініцист (приватний сектор), спеціаліст з громадського здоров’я, Мексика), Gary MAARTENS (фармакологія, Південна Африка), Andrei MARYANDYSHEV (клініцист, Російська Федерація), Ignacio MONEDERO-RECUERO (клініцист, Іспанія), Maria Imelda Josefa QUELAPIO (клініцист, впровадження програм, Нідерланди), Wipa REECHAIPICHITKUL (клініцист, громадське здоров’я, Таїланд), Michael RICH (фахівець з лікування ЛС-ТБ, США), Radojka (Rada) SAVIC (спеціаліст з ФК/ФД, США), Welile SIKHONDZE (програмний менеджер, Свазіленд) та Armand VAN DEUN (мікробіолог, Бельгія).

***Група зовнішнього рецензування (ГЗР)***

ВООЗ висловлює вдячність наступним членам ГЗР за перегляд остаточного варіанту документу та надання важливих зауважень: Charles L. DALEY (клінічний менеджмент, США), Essam ELMOGHAZI (програмний менеджмент, Єгипет), James JOHNSTON (клінічний менеджмент, Канада), Enos MASINI (програмний менеджмент, кінцевий користувач, Кенія), Ingrid OXLEY (представник пацієнтів, Південна Африка), Rohit SARIN (програмний менеджмент, кінцевий користувач, Індія), Simon SCHAAF (педіатр, Південна Африка), Helen STAGG (академік, Великобританія), Carlos A. TORRES-DUQUE (технічна агенція, клініцист, Колумбія), Kitty VAN WEEZENBEEK (технічна агенція, кінцевий користувач, Ніделанди), Irina VASILYEVA (кінцевий користувач, Російська Федерація) та Piret VIIKLEPP (програмний менеджер, Естонія).

***Спостерігачі та зовнішні партнери***

Giovanni Battista MIGLIORI (Центр співпраці ВООЗ із фтизіатрії та пульмонології, Італія), YaDiul MUKADI (Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), США), Payam NAHID (Американське торакальне товариство, США), Timothy RODWELL (FIND, Швейцарія), Mohammed YASSIN (Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Швейцарія).

***Група з проведення систематичного огляду***

ВООЗ висловлює подяку Richard (Dick) MENZIES та Federica FREGONESE (Університет МакГілла, Канада) за проведення систематичних оглядів, координацію аналізу ІДП, розробку профілей доказових даних за системою GRADE під час дискусій, за попередню підготовку та допомогу під час зустрічі ГРН 27 квітня 2017 р.

***Керівний комітет ВООЗ із розроблення настанови***

Наступні співробітники Керівного комітету ВООЗ допомагали у розробці настанови: Dennis FALZON, Medea GEGIA, Christopher GILPIN, Licé GONZÁLEZ-ANGULO, Ernesto JARAMILLO, Linh NGUYEN, Karin WEYER та Matteo ZIGNOL з Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом (ВООЗ/GTB); Meg DOHERTY з Департаменту ВІЛ у ВООЗ; Piero OLLIARO зі Спеціальної програми з дослідження та підготовки щодо тропічних захворювань; Edward KELLEY з Департаменту ВООЗ із надання послуг і безпеки. Проект даної настанови було підготовлено Dennis FALZON, Licé GONZÁLEZ-ANGULO та Alexei KOROBITSYN під керівництвом та наглядом Ernesto JARAMILLO та Karin WEYER і загальним очоленням Mario RAVIGLIONE (директор ВООЗ/GTB). Документ було переглянуто та завершено роботу над ним після отримання коментарів від членів ГРН, ГЗР та Керівного комітету ВООЗ із розроблення настанови, після чого його подали на затвердження КПН у червні 2017 р.

***Фінансування***

ВООЗ відзначає внесок USAID щодо надання фінансової підтримки у процесі розробки настанови (зустрічі ГРН, систематичні огляди, зарплати допоміжної адміністрації ВООЗ та розробка настанови) через грант ВООЗ-ЮСЕЙД (Грант номер GHA-G-00-09-00003/US-2014-827). Об’єднання бази даних ІДП щодо Hрез-ТБ координував Університет МакГілла одночасно з оновленням аналізу ІДП згідно результатів щодо МР/Риф-ТБ[[37]](#footnote-37), яке фінансувало Американське торакальне товариство (АТТ), АТІХ та Центри з контролю та профілактики захворювань США (ЦКЗ). АТТ/ЦКЗ/АТІХ та ВООЗ/GTB узгодили взаємний обмін результатами цих двох оглядів, що стали підґрунтям для перегляду відповідних настанов з лікування ТБ.

**Настанова ВООЗ із лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу: оновлення 2018 р.**

Рекомендації та коментарі, наявні в цьому документі, є результатом дискусій ГРН, проведених під егідою ВООЗ/GTB у Версуа (Швейцарія) з 16 по 20 липня 2018 р. (*див.* онлайн-додаток 3). ВООЗ висловлює подяку численним пацієнтам з МР/Риф-ТБ, дані яких дозволили провести оновлення цієї настанови ВООЗ. ВООЗ також висловлює подяку за внески, зроблені цією Групою напередодні, впродовж та після зустрічі з Holger SCHÜNEMANN (Голова та методолог GRADE), Geraint (Rhys) DAVIES (співголова) та іншими членами ГРН: Eden ABADIANO MARIANO, Susan ABDEL RAHMAN, Sarabjit S CHADHA, Daniela CIRILLO, Fernanda DOCKHORN COSTA JOHANSEN, Bernard FOURIE, Edwin HERRERA-FLORES, Ayuko HIRAI, Alexander KAY, Rafael LANIADO-LABORIN, Lawrence MBUAGBAW, Payam NAHID, Austin Arinze OBIEFUNA, Cristina POPA, Wipa REECHAIPICHITKUL, Maria RODRIGUEZ, Adman Skirry SHABANGU, Sabira TAHSEEN, Carrie TUDOR, Zarir UDWADIA та Andrew VERNON (*див.* онлайн-додаток 4). Також ВООЗ висловлює подяку команді Університету МакГілла (Монреаль, Канада), яка провела систематичний огляд, збір та аналіз ІДП, а саме: Syed ABIDI, Faiz AHMAD KHAN, Jonathon CAMPBELL, Zhiyi LAN та Dick MENZIES.

Також ВООЗ вдячна експертам ГЗР, які надали коментарі щодо проекту документу: Essam ELMOGHAZI, Mildred FERNANDO-PANCHO, Anna Marie Celina GARFIN, Barend (Ben) MARAIS, Andrei MARYANDYSHEV, Alberto MATTEELLI, Giovanni Battista MIGLIORI, Thato MOSIDI, Nguyen Viet NHUNG, Rohit SARIN, Welile SIKHONDZE, Ivan SOLOVIC, Pedro SUAREZ та Carlos TORRES.

Написання даної настанови координували Dennis FALZON (ВООЗ/GTB) та Kerri VINEY (доповідач ВООЗ) під керівництвом та наглядом Ernesto JARAMILLO і Karin WEYER (ВООЗ/GTB) та загальним очоленням Tereza KASAEVA (директор ВООЗ/GTB). Автори відзначають внесок у розробку цієї настанови інших працівників Комітету розроблення настанови ВООЗ: Nicola COCCO, Giuliano GARGIONI, Christopher GILPIN, Licé GONZALEZ-ANGULO, Malgorzata GRZEMSKA, Alexei KOROBITSYN, Corinne MERLE, Fuad MIRZAYEV, Lorenzo MOJA, Piero Luigi OLLIARO, Andreas Alois REIS, Satvinder SINGH та Matteo ZIGNOL. Роботу над документом було завершено після отримання коментарів від членів ГРН, ГЗР та Керівного комітету ВООЗ із розроблення настанови, після чого його подали до затвердження КПН у листопаді 2018 р. відповідно до внутрішніх правил ВООЗ.

ВООЗ висловлює подяку особам, які зробили внесок у збирання даних досліджень та відгукнулись на заклик *(19)*, зокрема співробітникам різних національних програм: Challenge TB (Gunta DRAVICIENE, Mavluda MAKHMUDOVA, Yulia ALESHKINA), проект «Стоп TB» (Carole MITNICK, Francis VARAINE), Johnson&Johnson Services, Inc. (Tine DE MAREZ, Chrispin KAMBILI), Otsuka (Marc DESTITO, Lawrence GEITER, Rajesh GUPTA, Jeffery HAFKIN, Keiso YAMASAKI), випробування STREAM (Sarah MEREDITH, Andrew NUNN, Patrick PHILLIPS, Ira D. RUSEN) та Міжнародний союз із боротьбі з туберкульозом та легеневими захворюваннями (Alberto PIUBELLO, Valérie SCHWOEBEL, Arnaud TREBUCQ) (*див.* також онлайн-додаток 9). Yinyin XIA та Andrei MARYANDYSHEV допомагали з дослідженнями, опублікованими китайською та російською мовами відповідно. Члени Глобальної робочої групи ВООЗ із ФК/ФД ПТП допомогли в оновленні дозувань (*див.* Додаток 2). ВООЗ відзначає внесок АТТ, ЦКЗ, Європейського товариства з респіраторних захворювань та Канадського інституту досліджень охорони здоров’я за підтримку Університету МакГілла у спробі об’єднання записів щодо застосування довгострокових схем у наборі ІДП, використаних для оновлення 2018 р. Настанови ВООЗ з лікування МР/Риф-ТБ *(43)*.

Фінансування для оновлення цієї настанови стало можливим завдяки гранту уряду РФ «Прискорення міжсекторальних дій для подолання глобальної епідемії туберкульозу 2018–2020» (WCCPRD6702601) та гранту UNITAID №2016-10-WHO Tuberculosis 19-2017-е.

**Настанова з програмного менеджменту лікарсько-стійкого туберкульозу: оновлення 2011 р.**

Оновлення настанови з програмного менеджменту ЛС-ТБ координував Dennis FALZON під керівництвом Ernesto JARAMILLO та Léopold BLANC з департаменту ВООЗ «Стоп ТБ». ВООЗ висловлює подяку за внесок також наступним експертам та технічним групам.

***ГРН (сферу досвіду наведено в дужках)***

Jaime BAYONA, Socios En Salud Sucursal, Перу (програмний менеджмент, громадське здоров’я).

José A. CAMINERO, Університетська лікарня о. Гран Канарія, Іспанія, Міжнародний союз із боротьбі з туберкульозом та легеневими захворюваннями, Пас, Франція (клінічна практика).

Charles L. DALEY, National Jewish Health, США (клінічна практика).

Agnes GEBHARD, Фонд KNCV, Нідерланди (програмний менеджмент).

Myriam HENKENS, незалежна міжнародна медична гуманітарна організація «Лікарі без кордонів», Франція (програмний менеджмент).

Timothy H. HOLTZ, Дослідницька програма ВІЛ/ЗПСШ, ЦКЗ США, Регіональний офіс в Азії, Таїланд (епідеміологія, епіднагляд, оцінювання програм).

Joël KERAVEC, Управлінські науки для охорони здоров’я, Бразилія (управління закупівлями та постачанням).

Salmaan KESHAVJEE, Гарвардська медична школа, США (програмний менеджмент, громадське здоров’я).

Aamir J. KHAN, Програма з лікування ТБ лікарні Інду, Пакістан (епідеміологія, програмний менеджмент).

Vaira LEIMANE, Державний центр інфекційних захворювань, Клініка фтизіопульмонології, Латвія (програмний менеджмент, клінічна практика).

Andrey MARYANDYSHEV, Північний державний медичний університет, Архангельськ, Російська Федерація (клінічна практика).

Carole D. MITNICK, Гарвардська медична школа, США (епідеміологія, програмна підтримка).

Gloria NWAGBONIWE, Альянс надії, Нігерія (громадське суспільство).

Domingo PALMERO, відділ пульмонології, лікарня Muñiz, Аргентина (клінічна практика).

Ma. Imelda QUELAPIO, Фонд тропічних захворювань, Філіппіни (програмний менеджмент).

Michael L. RICH, Partners In Health, США (клінічна практика).

Sarah ROYCE, PATH, США (епіднагляд, громадське здоров’я).

Sabine RÜSCH-GERDES, Національний мікобактеріологічний референсний центр, Німеччина (лабораторний спеціаліст).

Archil SALAKAIA, Управлінські науки для охорони здоров’я, США (програмний менеджмент).

Rohit SARIN, Інститут ТБ та супутніх захворювань, Індія (клінічна практика).

Holger SCHÜNEMANN, Університет МакМастера, Канада (голова ГРН, епідеміологія, методологія настанов).

Elena SKACHKOVA, Федеральний центр моніторингу ТБ, Російська Федерація (епіднагляд).

Francis VARAINE, незалежна міжнародна медична гуманітарна організація «Лікарі без кордонів», Франція (клінічний та програмний менеджмент).

***Штаб-квартира ВООЗ (Женева, Швейцарія)***

Департамент «Стоп ТБ»: Léopold BLANC, Dennis FALZON, Christopher FITZPATRICK, Katherine FLOYD, Haileyesus GETAHUN, Malgorzata GRZEMSKA, Christian GUNNEBERG, Ernesto JARAMILLO, Christian LIENHARDT, Fuad MIRZAYEV, Paul NUNN, Mario C. RAVIGLIONE, Delphine SCULIER, Fraser WARES, Karin WEYER, Matteo ZIGNOL.

Департамент ВІЛ: Chris DUNCOMBE, Marco Antonio DE AVILA VITORIA.

***ГЗР (сферу досвіду наведено в дужках для осіб, що не є співробітниками ВООЗ)***

Samiha BAGHDADI, Регіональне бюро ВООЗ для Східного Середземномор’я, Єгипет.

Mercedes BECERRA, Гарвардська медична школа, США (науковець).

Vineet BHATIA, Регіональне бюро ВООЗ для Південно-Східної Азії, Індія.

Masoud DARA, Європейське регіональне бюро ВООЗ, Данія.

Mirtha DEL GRANADO, Американське регіональне бюро ВООЗ, США.

Reuben GRANICH, Департамент ВІЛ у ВООЗ, Швейцарія.

Lindiwe MVUSI, Департамент охорони здоров’я, ПАР (програмний менеджмент).

Nani NAIR, Регіональне бюро ВООЗ для Південно-Східної Азії, Індія.

Norbert NDJEKA, Департамент охорони здоров’я, ПАР (програмний менеджмент, клінічна практика).

Wilfred A.C. NKHOMA, Африканське регіональне бюро ВООЗ, Зімбабве.

Katsunori OSUGA, Західно-тихоокеанське регіональне бюро ВООЗ, Філіппіни.

Hendrik Simon SCHAAF, Департамент педіатрії та дитячого здоров’я, Університет Штеллєнбош та дитяча лікарня Тігерберг, Південна Африка (клінічна практика, МРТБ у педіатрії, епіднагляд).

Catharina VAN WEEZENBEEK, Західно-тихоокеанське регіональне бюро ВООЗ, Філіппіни.

Irina VASILYEVA, Центральний дослідницький інститут фтизіатрії РАМН, Російська Федерація (дослідження, клінічна практика).

Wang Xie XIU, Тянзинські центри з контролю та профілактики захворювань, Китай (епіднагляд).

Richard ZALESKIS, Європейське регіональне бюро ВООЗ, Данія.

***Група огляду доказових даних***

Chunling LU, Carole D. MITNICK (Гарвардська медична школа, Бостон, Масачусетс, США) та Richard A. WHITE (Гарвардська школа громадського здоров’я, Бостон, Масачусетс, США).

Gail KENNEDY, George RUTHERFORD, Karen STEINGART (Університет Каліфорнії, Сан-Франциско, Каліфорнія, США).

Matthew ARENTZ, David HORNE, Patricia PAVLINAC, Judd L. WALSON (Університет Вашингтона, Сієтл, Вашингтон, США).

Melissa BAUER, Richard (Dick) MENZIES, Olivia OXLADE (Університет МакГілла, Монреаль, Квебек, Канада).

Консультант: Patricia WHYTE (Грифінський університет, Квінсленд, Австралія) (розробка настанов).

USAID було надано щедрого фінансування для розробки та публікації оновленої настанови 2011 р.

**Настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу: оновлення 2016 р.**

Рекомендації та коментарі, наведені у цій настанові, є результатом дискусій ГРН, проведених під егідою ВООЗ/GTB у Женеві (Швейцарія) з 9 по 11 липня 2015 р. (*див.* онлайн-додаток 3). ВООЗ також висловлює подяку за внески, зроблені членами ГРН при підготовці, в процесі та після цієї зустрічі, а саме: Holger SCHÜNEMANN (голова та методолог GRADE), Charles L DALEY (співголова), Farhana AMANULLAH, Jose A CAMINERO, Tsira CHAKHAIA, Daniela CIRILLO, Kelly DOOLEY, Luis Gustavo DO VALLE BASTOS, Michel GASANA, Agnes GEBHARD, Armen HAYRAPETYAN, Antonia KWIECIEN, Sundari MASE, Lindsay MCKENNA, Nguyen Viet NHUNG, Maria RODRIGUEZ, James SEDDON, Tom SHINNICK, Alena SKRAHINA, Carlos TORRES-DUQUE (*див.* онлайн-додаток 4). ВООЗ висловлює подяку експертам ГЗР, які надали коментарі при підготовці до цієї зустрічі, а також для проекту документу перед його затвердженням: Chen-Yuan CHIANG, Vaira LEIMANE, Guy MARKS, Norbert NDJEKA, Lee REICHMAN, Rohit SARIN та Dalene VON DELFT.

Написання цієї настанови координували Dennis FALZON (ВООЗ/GTB) та Elizabeth HARAUSZ (консультант) під керівництвом і наглядом Ernesto JARAMILLO та Karin WEYER та загальним очоленням Mario RAVIGLIONE (директор GTB). Автори відзначають внесок Керівного комітету ВООЗ із розроблення настанов у складання цієї настанови: Nathan FORD, Giuliano GARGIONI, Haileyesus GETAHUN, Malgorzata GRZEMSKA, Avinash KANCHAR, Soleil LABELLE, Christian LIENHARDT, Knut LONNROTH, Fuad MIRZAYEV, Linh NHAT NGUYEN, Marco Antonio VITORIA, Fraser WARES, Diana WEIL та Matteo ZIGNOL. Рецензування фінального проекту настанови було проведено наступними працівниками ВООЗ із регіональних бюро: Masoud DARA (Європа), Mirtha DEL GRANADO (Південна та Північна Америки), Daniel KIBUGA (Африка), Hyder KHURSHID (Південно-Східна Азія), Mohammed ABDEL AZIZ (Східне Середземномор’я) та Nobuyuki NISHIKIORI (Західно-тихоокеанський регіон). Роботу з документом було завершено після отримання коментарів від членів ГРН, ГЗР та Керівного комітету ВООЗ із розроблення настанови на початку 2016 р., після чого у березні 2016 р. її було подано до затвердження КПН відповідно до внутрішніх правил ВООЗ. Фінансування щодо оновлення настанови було проведено USAID через консолідований грант USAID-ВООЗ GHA-G-00-09-00003/US-2014-735.

**Настанова з лікування та догляду пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом: оновлення 2017 р.**

Рекомендації та коментарі, наведені у цій настанові, є результатом дискусій ГРН, проведених під егідою ВООЗ/GTB у Женеві (Швейцарія)   
з 11 по 13 лютого 2016 р. ВООЗ із вдячністю відзначає внесок членів ГРН.

Holger SCHÜNEMANN (методолог GRADE) очолював ГРН, якою було зібрано, синтезовано та оцінено доказові дані для перегляду настанови у 2017 р.

ВООЗ висловлює подяку експертам ГРН, які проводили консультування впродовж всього періоду розробки настанови: Si Thu AUNG; Frank BONSU, Jeremiah CHAKAYA, Lucy CHESIRE, Daniela CIRILLO, Poonam DHAVAN, Kelly DOOLEY, Kathy FIEKERT, Mike FRICK, Andrei MARYANDYSHEV, Nguyen Viet NHUNG, Ejaz QADEER, Abdul Hamid SALIM, Simon SCHAAF, Pedro SUAREZ, Carrie TUDOR, Justin Wong Yun YAW.

Слід зазначити, що роботу не було б завершено без внеску АТТ, ЦКЗ та АТІХ, з якими було встановлено домовленість про обмін профілями доказових даних на ранніх етапах та результатами систематичних оглядів лікування лікарсько-чутливого ТБ, що було замовлено ними для оновлення настанови із лікування ТБ АТТ/ЦКЗ/АТІХ[[38]](#footnote-38). Це партнерство також дозволило Керівному комітету ВООЗ налагодити співпрацю з групами дослідників для підготовки та надання профілів доказових даних на зустрічі ГРН. ВООЗ висловлює подяку наступним установам: Університет Каліфорнії (Сан Франциско, США), Університет МакГілла (Монреаль, Канада), Університет Сіднея (Австралія), Блумберзька школа громадського здоров’я Джонса Гопкінса (Балтімор, США) та Університет Британської Колумбії (Ванкувер, Канада). А також співробітникам цих установ: Narges ALIPANAH, Lelia CHAISSON, Gregory FOX, Jennifer HO, James JOHNSTON, Richard MENZIES, Cecily MILLER, Payam NAHID.

ВООЗ висловлює подяку ГЗР, члени якої провели рецензування готового документу: Riitta DLODLO, Celine GARFIN, Vaira LEIMANE, Lee REICHMAN, Rohit SARIN, Dalene VON DELFT, Fraser WARES; а також співробітникам регіональних бюро ВООЗ: Mohamed AZIZ (Східне Середземномор’я), Masoud DARA (Європа), Mirtha DEL GRANADO (Південня та Північна Америки), Hyder KHURSHID (Південно-Східна Азія), Daniel KIBUGA (Африка) та Nobuyuki NISHIKIORI (Західно-Тихоокеанський регіон).

Написання цієї настанови координували GARGIONI, Linh NGUYEN та Elizabeth HARAUSZ під керівництвом Malgorzata GRZEMSKA та загальним очоленням Mario RAVIGLIONE (директор ВООЗ/GTB). ВООЗ відзначає внесок працівників ВООЗ, що входили до складу Керівного комітету з розробки настанови та проводили технічне консультування протягом усього періоду розробки настанови, а саме: Dennis FALZON, Ernesto JARAMILLO, Avinash KANCHAR, Soleil LABELLE, Christian LIENHARDT, Knut LÖNNROTH, Nicola MAGRINI, Fuad MIRZAYEV, Marco VITORIA, Diana WEIL, Karin WEYER та Matteo ZIGNOL. Також відзначено внесок Soleil LABELLE щодо підтримки секретаріату та узгодження декларацій інтересів, а також Annabel BADDELEY та Lana SYED щодо перегляду розділів з лікування та догляду пацієнтів з ТБ/ВІЛ. Natacha BARRAS надала адміністративну підтримку.

Роботу з документом було завершено після отримання коментарів від членів ГРН, ГЗР та Керівного комітету ВООЗ із розроблення настанови на початку 2016 р., після чого у січні 2017 р. її було подано до затвердження КПН відповідно до внутрішніх правил ВООЗ. ВООЗ висловлює подяку USAID за надання фінансової підтримки грантами US-2015-823 та US-2015-827. Складові даної публікації не обов’язково відбивають погляди USAID або уряду США.

# ЛІТЕРАТУРА

1. WHO handbook for guideline development, second edition. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf>, accessed 15 February 2019).
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva, World Health Organization. 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6; <http://whqlibdoc.who.int/>publications/2011/9789241501583\_eng.pdf, accessed 15 February 2019).
3. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2013 (WHO/HTM/TB/2013.6; <http://apps.who.int/iris/>bitstream/10665/84879/l/9789241505482\_eng.pdf, accessed 15 February 2019).
4. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2014 (WHO/HTM/TB/2014.23; <http://apps.who.int/iris/>bitstream/10665/137334/l/WHO\_HTM\_TB\_2014.23\_eng.pdf, accessed 15 February 2019).
5. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance). Geneva, World Health Organization. 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14; <http://apps>.who.int/iris/bitstream/10665/250614/1/  
   9789241549899-eng.pdf, accessed 15 February 2019).
6. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva, World Health Organization. 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4; [http://apps.who.int/iris/bitstream/  
   10665/250125/l/9789241549639-eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/l/9789241549639-eng.pdf), accessed 15 February 2019).
7. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2015 (WHO/HTM/TB/2014.11; <http://apps.who.int/iris/>bitstream/10665/130918/l/  
   9789241548809\_eng.pdf, accessed 15 February 2019).
8. Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Geneva, World Health Organization. 2015 (WHO/HTM/TB/2015.11; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/  
   162712/l/9789241508612\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/l/9789241508612_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
9. Wiseman CA, Gie RR, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF et al. A Proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(4): 347–352.
10. National Institutes of Health (National Cancer Institute). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. U.S. Department of Health and Human Services. 2009 (<https://evs.nci.nih.gov/ftpl/>CTCAE/CTCAE\_4.03/CTCAE\_4.03\_2010-06-14\_QuickReference\_5x7.pdf, accessed 15 February 2019).
11. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. Geneva, World Health Organization. 2015 (WHO/HTM/TB/2015.28; <http://apps.who.int/iris/>bitstream/10665/204465/l/WHO\_HTM\_TB\_2015.28\_eng.pdf, accessed 15 February 2019).
12. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva, World Health Organization. 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2; [http://apps.who.int/iris/bitstream/  
    10665/79199/l/9789241505345\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/l/9789241505345_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
13. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(6): 640–645.
14. Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest*, 2001, 119(6): 1730–1736.
15. Nolan C, Goldberg S. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(11): 952–958.
16. Kim YH, Suh GY, Chung MR, Kim H, Kwon OJ, Lim SY et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*, 2008, 8(1): 6.
17. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(4): 265–275.
18. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(7): 1431–1446.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations-United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2001, 50(34): 733.
20. Voogt GR, Schoeman HS. Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment. *S Afr J Commun Disord*, 1996, 43: 3–6.
21. GQlbay BE, GGrkan OU, Yildiz OA, Onen ZR, Erkekol FO, Baqgioglu A et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med*, 2006, 100(10): 1834–1842.
22. Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, Riekstina У Skripconoka V, Kammerer S et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(3): 275–281.
23. Oxlade O, Falzon D, Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2012, 39(3): 626–634.
24. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Geneva, World Health Organization. 2013 (WHO/HTM/TB/2013.16; [http://apps.who.int/iris/  
    bitstream/10665/112472/l/9789241506335\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/l/9789241506335_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
25. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Geneva, World Health Organization. 2016 (WHO/HTM/TB/2016.121; <http://apps.who.int/iris/bitstr>eam/10665/250586/l/9789241511261-eng.pdf?ua=l, accessed 15 February 2019).
26. Bollela V, Namburete N, Feliciano C, Macheque D, Harrison L, Caminero J. Detection of *katG* and *inhA* mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(8): 1099–1104.
27. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(4): 603.
28. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(8): 1154–1163.
29. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva, World Health Organization. 2017 (WHO/HTM/TB/2017.05; [http://apps.who.int/  
    iris/bitstr](http://apps.who.int/iris/bitstr)eam/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf, accessed 15 February 2019).
30. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, second edition. Geneva, World Health Organization. 2016 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/l/  
    9789241549684\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/l/9789241549684_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
31. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(10): 1185–1192.
32. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2016 (WHO/HTM/TB/2016.07; <http://www.who.int/>tb/publications/lpa-mdr-diagnostics/en/, accessed 15 February 2019).
33. Ramachandran G, Kumar AH, Srinivasan R, Geetharani A, Sugirda R, Nandhakumar В et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. *Indian J Med Res*, 2012, 136(6): 979.
34. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*, 1997, 32(2): 101–119.
35. HIV drug interactions. In: University of Liverpool (website) (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>, accessed 1 March 2019).
36. Lempens R, Meehan CJ, Vandelannoote K, Fissette K, de Ryk R, Van Deun A et al. Isoniazid resistance levels of Mycobacterium tuberculosis can largely be predicted by high-confidence resistance-conferring mutations. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3246.
37. Nahid R, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(7): e147–e195.
38. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7; http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/  
    9789241550079-eng.pdf, accessed 15 February 2019).
39. Global Drug Facility (GDF) Products List. In: Stop TB Partnership (website). Geneva, Stop TB Partnership (<http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_diagnostics.asp>, accessed 15 February 2019).
40. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. Geneva, World Health Organization. 2014 (WHO/TB/2014.03; <http://apps.who.int/iris/>bitstream/10665/112360/l/9789241548748\_eng.pdf, accessed 15 February 2019).
41. Global tuberculosis report 2018. Geneva, World Health Organization. 2018 (WHO/CDS/TB/2018.20; http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/  
    9789241565646-eng.pdf, accessed 15 February 2019).
42. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*, 2012, 9(8): el001300.
43. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. *Lancet*, 2018, 392(10150): 821–834.
44. Harausz ER, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLOS Med*, 2018, 15(7): e1002591.
45. Seddon JA, Hesseling AC, Godfrey-Faussett R, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax*, 2014, 69(5): 458464.
46. WHO/Tuberculosis (TB). Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug- resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis. In: World Health Organization (website) (<http://www.who.int/tb/>features\_archive/public\_call\_treatment\_RR\_MDR\_TB/en/, accessed 1 March 2019).
47. Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in patients with multidrug resistant tuberculosis. In: NIH. US Library of Medicine; ClinicalTrials.gov (website) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>, accessed 1 March 2019).
48. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva,World Health Organization. 2017 (WHO/HTM/TB/2017.20; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258941/l/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf, accessed 15 February 2019).
49. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J*, 2015, 45(l): 161–170.
50. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel JR, Torok ME, Van Wart SA et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(7): 3244–3253.
51. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis*, 2010, 90(6): 375–392.
52. Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(10): 6297–6301.
53. WHO, Global Fund, GDF. Frequently asked questions on the WHO Rapid Communication: key changes to the treatment of multidrug- and rifampicin-resistant TB. 2018 (<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/MDR_RR-TB-TaskForce-FAQs-vl.pdf>, accessed 1 March 2019).
54. Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2018 (WHO/CDS/TB/2018.6; <http://apps>.who.int/iris/bitstream/10665/260440/l/WHO-CDS-TB-2018.6-eng.pdf, accessed 15 February 2019).
55. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex: technical guide. Geneva, World Health Organization/FIND. 2018 (WHO/CDS/TB/2018.19; <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf>, accessed 15 February 2019).
56. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis, fifth edition. Geneva, World Health Organization. 2015 (WHO/TB/2015.13; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/  
    174897/l/9789241549134\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174897/l/9789241549134_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
57. BRIEFING PACKAGE Division of Anti-Infective Products Office of Antimicrobial Products CDER, FDA. SirturoTM (bedaquiline 100 mg tablets) For the treatment of adults (>18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). Applicant: Janssen Research and Development, L.L.C FDA Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting Silver Spring, MD Date: November 28, 2012. (<http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-Bl-01-FDA_Backgrounder.pdf>, accessed 8 March 2019).
58. Sirturo (bedaquiline). In: European Medicines Agency (website) (<http://www.ema.europa>.  
    eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002614/human\_med\_001730.  
    jsp&mid=WC0b01ac058001dl24, accessed 1 March 2019).
59. Deltyba (delamanid). In: European Medicines Agency (website) (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/>human/EPAR/deltyba, accessed 1 March 2019).
60. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control. Geneva, World Health Organization. 2012 (WHO/HTM/TB/2011.22; [http://whqlibdoc.who.int/publications/  
    2012/9789241564465\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564465_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
61. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PPJ, Chiang C-Y et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2014, 15: 353.
62. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results. Geneva, World Health Organization. 2018 (<https://www.who.int/>tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/  
    WHOPositionStatementShorterRegimensSTREAMStagel.pdf, accessed 14 March 2019).
63. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(5): 684–692.
64. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ai’t-Khaled N, Abena Foe JL, Trebucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(5): 517–524.
65. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(10): 1188–1194.
66. Trebucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(1): 17–25.
67. WHO position statement on the use of the shorter MDR-TB regimen. Geneva, World Health Organization. 2018 (WHO/CDS/TB/2018.2; [http://www.who.int/tb/  
    publications/2018/](http://www.who.int/tb/publications/2018/), accessed 15 February 2019).
68. Kurbatova EV, Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, Falzon D et al. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(11): 1553–1555.
69. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J*, 2016, 48(4): 1160–1170.
70. Tuberculosis laboratory biosafety manual. Geneva, World Health Organization. 2012 (WHO/HTM/TB/2012.11; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77949/l/  
    9789241504638\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77949/l/9789241504638_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
71. Friedrich SO, Rachow A, Saathoff E, Singh K, Mangu CD, Dawson R et al. Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(6): 462–470.
72. Jayakumar A, Savic RM, Everett CK, Benator D, Alland D, Heilig CM et al. Xpert MTB/RIF assay shows faster clearance of Mycobacterium tuberculosis DNA with higher levels of rifapentine exposure. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(12): 3028–3033.
73. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schecter G et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(7): 968–975.
74. Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2010, 375(9728): 1798–1807.
75. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14(11): 1700–1706.
76. El Sahly HM, Teeter LD, Pawlak RR, Musser JM, Graviss EA. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. *J Infect*, 2006, 53(1): 5–11.
77. Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, Sture I, Kammerer S, Chen MP et al. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004. *Eur Respir J*, 2010, 36(3): 584–93.
78. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungoussova OS et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J*, 2007, 30(4): 623–626.
79. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Poggi S, Gtiemes Gurtubay J, Alberti F et al. Multidrug-resistant tuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium. *Medicina (Mex)*, 2006, 66(5): 399–404 (Article in Spanish).
80. Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa, 1992–2002. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(10): 1182–1189.
81. Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S, Mankatittham W, Sirinak C, Sattayawuthipong W et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infect Dis*, 2009, 9(1): 42.
82. Jamal LF, Guibu IA, Tancredi MV, Ramalho MO, Vasconcelos GM, Cota IN et al. Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries. In: XV International AIDS Conference, 11–16 July 2004 (Abstract no. ThPeA6953) (<https://gateway.nlm.nih.gov/result_am?query=Reliability%20>and%20usefulness%  
    20of%20TB/HIV%20co-infection%20data%20proceeding%20from%20developing%20 countries&id=102280737&itemnum=l&amhighlight=Yes&amsort=Relevance, accessed 1 March 2019).
83. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents, recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva, World Health Organization. 2010 (<http://apps.who.int/iris/>bitstream/10665/44379/l/9789241599764\_eng.pdf, accessed 15 February 2019).
84. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*, 2010, 362: 697–706.
85. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, QasbaSS et al., for the AIDS Clinical Trials Group Study A5521. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1482–1491.
86. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis. 18th International AIDS Conference Vienna, Austria, 18–23 July 2010 ([www.natap.org/2010/IAS/IAS\_9Lhtm](http://www.natap.org/2010/IAS/IAS_9Lhtm), accessed 1 March 2019).
87. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y et al. Surgery as an Adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(7): 887–895.
88. Harris RC, Khan MS, Martin LJ, Allen V, Moore DAJ, Fielding K et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 262 ([http://bmcinfectdis.  
    biomedcentral.com/articles/10.1186/sl2879-016-1585-0](http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/sl2879-016-1585-0), accessed 1 March 2019).
89. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet*, 1995, 345(8964): 1545–1548.
90. Kamolratanakul В, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999, 93(5): 552–557.
91. MacIntyre CR, Goebel K, Brown GV, Skull S, Starr M, Fullinfaw RO. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(9): 848–854.
92. Tuberculosis Research Centre. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1997, 1(6): 509–517.
93. WalleyJD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet*, 2001, 357(9257): 664–669.
94. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet*, 1998, 352(9137): 1340–1343.
95. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomised controlled trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(6): 550–554.
96. Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomised trial at a tertiary care hospital. *Indian J Med Sci*, 2002, 56(1): 19–21.
97. Akkslip S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothorn Province, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3(12): 1061–1065.
98. Balasubramanian VN, Oommen K, Samuel R. DOT or not? Direct observation of anti-tuberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(5): 409–413.
99. Mathema B, Pande S, Jochem K, Houston R, Smith I, Bam D et al. Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(10): 912–919.
100. Ormerod L, Horsfield N, Green R. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988–2000. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(8): 662–665.
101. Tsuchida K, Koyanagi H. Outcome of directly observed therapy for tuberculosis in Yokohama City, Japan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(8): 730–734.
102. Nirupa C, Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekaran V et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the Revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian J Tuberc*, 2005, 52(2): 73–77.
103. Daniel OJ. Pre-and post-directly observed treatment era in the management of TB: a teaching hospital experience. *Trop Doct*, 2006, 36(3): 163–165.
104. Okanurak K, Kitayaporn D, Wanarangsikul W, Koompong C. Effectiveness of DOT for tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Bangkok, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(7): 762–768.
105. Abassi A, Mansourian AR. Efficacy of DOTS strategy in treatment of respiratory tuberculosis in Gorgan, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*, 2007, 13(3): 664–669.
106. Siemion-Szczesniak I, Kus J. Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis. *Adv Respir Med*, 2009, 77(1): 11–22.
107. Cayla JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, Garda JM et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res*, 2009, 10(1): 121.
108. Zvavamwe Z, Ehlers VJ. Experiences of a community-based tuberculosis treatment programme in Namibia: a comparative cohort study. *Int J Nurs Stud*, 2009, 46(3): 302–309.
109. Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. *BMC Health Serv Res*, 2009, 9(1): 169.
110. Abuaku B, Tan H, Li X, Chen M, Huang X. Treatment default and death among tuberculosis patients in Hunan, China. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42(4): 281–287.
111. Ershova JV, Podewils LJ, Bronner LE, Stockwell HG, Dlamini S, Mametja LD. Evaluation of adherence to national treatment guidelines among tuberculosis patients in three provinces of South Africa. *S Afr Med J*, 2014, 104(5): 362–368.
112. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med*, 1994, 330(17): 1179–1184.
113. Bashar M, Alcabes R, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest*, 2001, 120(5): 1514–1519.
114. Olle-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. The experience of Hopital Albert Schweitzer. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(2): 137–141.
115. Pungrassami R, Johnsen SR, Chongsuvivatwong V, Olsen J. Has directly observed treatment improved outcomes for patients with tuberculosis in southern Thailand? *Trop Med Int Health*, 2002, 7(3): 271–279.
116. Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(5): 561–566.
117. Cavalcante SC, Soares ECC, Pacheco AGF, Chaisson RE, Durovni B, Team DE. Community DOT for tuberculosis in a Brazilian favela: comparison with a clinic model. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(5): 544–549.
118. Radilla-Chavez R, Laniado-Laborln R. Results of directly observed treatment for tuberculosis in Ensenada, Mexico: not all DOTS programs are created equally. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(3): 289–292.
119. Anuwatnonthakate A, Limsomboon R, Nateniyom S, Wattanaamornkiat W, Komsakorn S, Moolphate S et al. Directly observed therapy and improved tuberculosis treatment outcomes in Thailand. *PLoS One*, 2008, 3(8): e3089.
120. Kapella BK, Anuwatnonthakate A, Komsakorn S, Moolphate S, Charusuntonsri R, Limsomboon P et al. Directly observed treatment is associated with reduced default among foreign tuberculosis patients in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(2): 232–237.
121. Vieira AA, Ribeiro SA. Compliance with tuberculosis treatment after the implementation of the directly observed treatment, short-course strategy in the city of Carapicufba, Brazil. *J Bras Pneumol*, 2011, 37(2): 223–231.
122. Ong’ang’o JR, Mwachari C, Kipruto H, Karanja S. The effects on tuberculosis treatment adherence from utilising community health workers: a comparison of selected rural and urban settings in Kenya. *PloS One*, 2014, 9(2): e88937.
123. Das M, Isaakidis R, Armstrong E, Gundipudi NR, Babu RB, Qureshi IA et al. Directly-observed and self- administered tuberculosis treatment in a chronic, low-intensity conflict setting in India. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92131.
124. Alwood K, Keruly J, Moore-Rice K, Stanton DL, Chaulk CR, Chaisson RE. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS*, 1994, 8(8): 1103–1108.
125. Alvarez-Uria G, Midde M, Pakam R, Naik PK. Directly-observed intermittent therapy versus unsupervised daily regimen during the intensive phase of antituberculosis therapy in HIV infected patients. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 937817.
126. Juan G, Lloret T, Perez C, Lopez R, Navarro R, Ramon M et al. Directly observed treatment for tuberculosis in pharmacies compared with self-administered therapy in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(2): 215–221.
127. Cayla JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Valles X, Galdos-TangQis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(4): 458–464.
128. Colvin M, Gumede L, Grimwade K, Maher D, Wilkinson D. Contribution of traditional healers to a rural tuberculosis control programme in Hlabisa, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(9): S86–S91.
129. Singh AA, Parasher D, Shekhavat GS, Sahu S, Wares DF, Granich R. Effectiveness of urban community volunteers in directly observed treatment of tuberculosis patients: a field report from Haryana, North India. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(6): 800–802.
130. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, Jongpaibulpatana J, Anuwatnonthakate A. Effectiveness of and results from directly observed treatment of tuberculosis patients by health-care workers vs. family members, Vachira Phuket Hospital, 2005–2006. *J Health Syst Res*, 2008, 2(2): 1127–1134.
131. Tripathy SK, Kumar R, Sagili KD, Enarson DA. Effectiveness of a community-based observation of antituberculosis treatment in Bangalore City, India, 2010–2011. *Public Health Action*, 2013, 3(3): 230–234.
132. Wilkinson D, Davies GR. Coping with Africa’s increasing tuberculosis burden: are community supervisors an essential component of the DOT strategy? *Trop Med Int Health*, 1997, 2(7): 700–704.
133. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J et al. Evaluation of efficacy of community- based vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. *Trop Med Int Health*, 2003, 8(3): 204–210.
134. Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(10): 1248–1254.
135. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpananthan S, Dlamini E, Newell J et al. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Trop Med Int Health*, 2004, 9(5): 559–565.
136. Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 367(9514): 903–909.
137. Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and «compliance»: lessons from rural Haiti. *Semin Respir Infect*, 1991, 6(4): 254–260.
138. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock В et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(12): 1360–1366.
139. Soares EC, Vollmer WM, Cavalcante SC, Pacheco AG, Saraceni V Silva JS et al. Tuberculosis control in a socially vulnerable area: a community intervention beyond DOT in a Brazilian favela. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(12): 1581–1586.
140. Yassin MA, Datiko DG, Tulloch O, Markos R, Aschalew M, Shargie EB et al. Innovative community-based approaches doubled tuberculosis case notification and improve treatment outcome in Southern Ethiopia. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63174.
141. Chan P-C, Huang S-H, Yu M-C, Lee S-W, Huang Y-W, Chien S-T et al. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients – a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57719.
142. Garden B, Samarina A, Stavchanskaya I, Alsterlund R, Ovregaard A, Taganova O et al. Food incentives improve adherence to tuberculosis drug treatment among homeless patients in Russia. *Scand J Caring Sci*, 2013, 27(1): 117–122.
143. Davidson BL. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest*, 1998, 114(5): 1239–1243.
144. Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk AL, Barnsley J, Arenovich T van Lettow M, et al. A knowledge translation intervention to improve tuberculosis care and outcomes in Malawi: a pragmatic cluster randomized controlled trial. *Implement Sci*, 2015, 10(1): 38.
145. Datiko DG, Lindtjorn B. Health extension workers improve tuberculosis case detection and treatment success in southern Ethiopia: a community randomized trial. *PloS One*, 2009, 4(5): e5443.
146. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, 64(5): 497–505.
147. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. *Respiration*, 2005, 72(4): 375–380.
148. Liefooghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran M-B, De Muynck A. A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3(12): 1073–1080.
149. Baral SC, Aryal Y, Bhattrai R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. *BMC Public Health*, 2014, 14(1): 46.
150. Martins N, Morris R, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. *BMJ*, 2009, 339: b4248.
151. Lutge E, Lewin S, Volmink J, Friedman I, Lombard C. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a pragmatic cluster-randomized controlled trial. *Trials*, 2013, 14(1): 154.
152. Jahnavi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Med J*, 2010, 51(12): 957.
153. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (11): CD006086.
154. Alvarez Gordillo G del C, Alvarez Gordillo JF, Dorantes Jimenez JE. Estrategia educativa para incrementar el cumplimiento del regimen antituberculoso en Chiapas, Mexico. *Rev Panam Salud Publica*, 2003, 14(6): 402–408.
155. Demissie M, Getahun H, Lindtjorn B. Community tuberculosis care through «TB clubs» in rural North Ethiopia. *Soc Sci Med*, 2003, 56(10): 2009–2018.
156. Dick J, Lombard C. Shared vision – a health education project designed to enhance adherence to antituberculosis treatment (planning and practice). *Int J Tuberc Lung Dis*, 1997, 1(2): 181–186.
157. Banerjee A, Harries AD, Mphasa N, Nyirenda ТЕ, Veen J, Ringdal T et al. Evaluation of a unified treatment regimen for all new cases of tuberculosis using guardian-based supervision. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(4): 333–339.
158. Becx-Bleumink M, Wibowo H, Apriani W, Vrakking H. High tuberculosis notification and treatment success rates through community participation in central Sulawesi, Republic of Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(10): 920–925.
159. Dobler CC, Korver S, Batbayar O, Oyuntsetseg S, Tsolmon B, Wright C et al. Success of community-based directly observed anti-tuberculosis treatment in Mongolia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(6): 657–662.
160. Dudley L, Azevedo V, Grant R, Schoeman JH, Dikweni L, Maher D. Evaluation of community contribution to tuberculosis control in Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(9): S48–S55.
161. Maciel ELN, Guidoni LM, Brioshi AR, do Prado TN, Fregona G, Hadad DJ et al. Household members and health care workers as supervisors of tuberculosis treatment. *Rev Saude Publica*, 2010, 44(2): 339–343.
162. Miti S, Mfungwe V, Reijer R, Maher D. Integration of tuberculosis treatment in a community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(9): S92–S98.
163. Moalosi G, Floyd K, Phatshwane J, Moeti T, Binkin N, Kenyon T. Cost-effectiveness of home-based care versus hospital care for chronically ill tuberculosis patients, Francistown, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(9): 180–185.
164. Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. *East Mediterrranean Health J*, 2003, 9(4): 709–717.
165. Wares D, Akhtar M, Singh S. DOT for patients with limited access to health care facilities in a hill district of eastern Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(8): 732–740.
166. Arora VK, Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution – a study from New Delhi. *Indian J Tuberc*, 2003, 50: 143–150.
167. Kironde S, Meintjies M. Tuberculosis treatment delivery in high burden settings: does patient choice of supervision matter? *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(7): 599–608.
168. van den Boogaard J, Lyimo R, Irongo CF, Boeree MJ, Schaalma H, Aarnoutse RE et al. Community vs. facility- based directly observed treatment for tuberculosis in Tanzania’s Kilimanjaro Region. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(12): 1524–1529.
169. Manders AJE, Banerjee A, Van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi FML. Can guardians supervise TB treatment as well as health workers? A study on adherence during the intensive phase. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(9): 838–842.
170. Akhtar S, Rozi S, White F, Hasan R. Cohort analysis of directly observed treatment outcomes for tuberculosis patients in urban Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(1): 90–96.
171. Chuck C, Robinson E, Macaraig M, Alexander M, Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(5): 588–593.
172. Wade VA, Karnon J, Eliott JA, Hiller JE. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: a mixed methods evaluation. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50155.
173. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant’s compliance. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96(3): 365–373.
174. Morisky DE, Malotte CK, Choi R, Davidson R, Rigler S, Sugland В et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q*, 1990, 17(3): 253–266.
175. Drabo M, Zerbo R, Berthe A, Ouedrago L, Konfe S, Mugisho E et al. Implication communautaire aux soins tuberculeux dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso. *Sante Publique*, 2009, 21(5): 485–497.
176. Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, 297(4): 380–386.
177. Hsieh CJ, Lin LC, Kuo BI, Chiang CH, Su WJ, Shih JF. Exploring the efficacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Nurs*, 2008, 17(7): 869–875.
178. Atkins S, Lewin S, Jordaan E, Thorson A. Lay health worker-supported tuberculosis treatment adherence in South Africa: an interrupted time-series study. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(1): 84–89.
179. Iribarren S, Chirico C, Echevarria M, Cardinali D. TextTB: a parallel design randomized control pilot study to evaluate acceptance and feasibility of a patient-driven mobile phone based intervention to support adherence to TB treatment. *J Mob Technol Med*, 2012, 1(4S): 23–24.
180. Krishnaswami KV, Somasundaram PR, Tripathy SR, Vaidyanathan B, Radhakrishna S, Fox W. A randomised study of two policies for managing default in out-patients collecting supplies of drugs for pulmonary tuberculosis in a large city in South India. *Tubercle*, 1981, 62(2): 103–112.
181. Kunawararak R, Pongpanich S, Chantawong S, Pokaew R, Traisathit R, Srithanaviboonchai K et al. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2011, 42(6): 1444–1451.
182. Mohan A, Nassir H, Niazi A. Does routine home visiting improve the return rate and outcome of DOTS patients who delay treatment? *East Mediterr Health J*, 2003, 9(4): 702–708.
183. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. *Indian J Tuberc*, 1993, 40: 185–190.
184. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. *Med Care*, 1994, 32(4): 380–389.
185. Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(4): 313–319.
186. Liu X, Lewis JJ, Zhang H, Lu W, Zhang S, Zheng G et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. *PLoS Med*, 2015, 12(9): e1001876.
187. Bronner LE, Podewils LJ, Peters A, Somnath R, Nshuti L, van der Walt M et al. Impact of community tracer teams on treatment outcomes among tuberculosis patients in South Africa. *BMC Public Health*, 2012, 12(1): 621.
188. Snidal SJ, Barnard G, Atuhairwe E, Amor YB. Use of eCompliance, an innovative biometric system for monitoring of tuberculosis treatment in rural Uganda. *Am J Trap Med Hyg*, 2015, 92(6): 1271–1279.
189. Thomson KA, Cheti EO, Reid T. Implementation and outcomes of an active defaulter tracing system for HIV, prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT), and TB patients in Kibera, Nairobi, Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2011, 105(6): 320–326.
190. Al-Hajjaj MS, Al-Khatim IM. High rate of non-compliance with anti-tuberculosis treatment despite a retrieval system: a call for implementation of directly observed therapy in Saudi Arabia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(4): 345–349.
191. Broomhead S, Mars M. Retrospective return on investment analysis of an electronic treatment adherence device piloted in the Northern Cape Province. *Telemed J E Health*, 2012, 18(1): 24–31.
192. Ngamvithayapong-Yanai J, Luangjina S, Nedsuwan S, Kantipong I, Wongyai J, Ishikawa N. Engaging women volunteers of high socioeconomic status in supporting socioeconomically disadvantaged tuberculosis patients in Chiang Rai, Thailand. *West Рас Surveill Response J*, 2013, 4(1): 34–38.
193. Zou G, Wei X, Witter S, Yin J, Walley J, Liu S et al. Incremental cost-effectiveness of improving treatment results among migrant tuberculosis patients in Shanghai. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(8): 1056–1064.
194. Lu H, Yan F, Wang W, Wu L, Ma W, Chen J et al. Do transportation subsidies and living allowances improve tuberculosis control outcomes among internal migrants in urban Shanghai, China? *West Рас Surveill Response J*, 2013, 4(1): 19.
195. Wei X, Zou G, Yin J, Walley J, Yang H, Kliner M et al. Providing financial incentives to rural-to-urban tuberculosis migrants in Shanghai: an intervention study. *Infect Dis Poverty*, 2012, 1(1): 9.
196. Cantalice Filho JR. Food baskets given to tuberculosis patients at a primary health care clinic in the city of Duque de Caxias, Brazil: effect on treatment outcomes. *J Bras Pneumol*, 2009, 35(10): 992–997.
197. Sripad A, Castedo J, Danford N, Zaha R, Freile C. Effects of Ecuador’s national monetary incentive program on adherence to treatment for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(1): 44–48.
198. Tsai WC, Kung PT, Khan M, Campbell C, Yang WT, Lee TF et al. Effects of pay-for-performance system on tuberculosis default cases control and treatment in Taiwan. *J Infect*, 2010, 61(3): 235–243.
199. Bock NN, Sales RM, Rogers T, DeVoe B. A spoonful of sugar...: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(1): 96–98.
200. Safdar N, Hinderaker SG, Baloch NA, Enarson DA, Khan MA, Morkve O. Childhood tuberculosis deskguide and monitoring: an intervention to improve case management in Pakistan. *BMC Health Serv Res*, 2011, 11(1): 187.
201. Shin S, Livchits V, Connery HS, Shields A, Yanov S, Yanova G et al. Effectiveness of alcohol treatment interventions integrated into routine tuberculosis care in Tomsk, Russia. *Addiction*, 2013, 108(8): 1387–1396.
202. Floyd K, Hutubessy R, Kliiman K, Centis R, Khurieva N, Jakobowiak W et al. Cost and cost-effectiveness of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Estonia and Russia. *Eur Respir J*, 2012, 40(1): 133–142.
203. Suarez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcon E, Rapiti E, Ramos G et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet*, 2002, 359(9322): 1980–1989.
204. Tupasi ТЕ, Gupta R, Quelapio MID, Orillaza RB, Mira NR, Mangubat NV et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Med*, 2006, 3(9): e352.
205. Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug- resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics*, 2012, 30(1): 63–80. Erratum in: *Pharmacoeconomics*, 2012, 30(1): 81.
206. End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/tb/strategy/en/>, accessed 15 February 2019).
207. Сох Н, Hughes J, Daniels J, Azevedo V, McDermid C, Poolman M et al. Community-based treatment of drug-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(4): 441–448.
208. Gler MT, Podewils LJ, Munez N, Galipot M, Quelapio MID, Tupasi ТЕ. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(7): 955–960.
209. Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot В et al. Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(2): 163–171.
210. Musa BM, John D, Habib AG, Kuznik A. Cost-optimization in the treatment of multidrug resistant tuberculosis in Nigeria. *Trop Med Int Health*, 2016, 21(2): 176–182.
211. Sinanovic E, Ramma L, Vassall A, Azevedo V, Wilkinson L, Ndjeka N et al. Impact of reduced hospitalisation on the cost of treatment for drug-resistant tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(2): 172–178.
212. Narita M, Alonso R, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug- resistant tuberculosis in Florida, 1994–1997. *Chest*, 2001, 120(2): 343–348.
213. Ho J, Byrne AL, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*, 2017, 95(8): 584–593.
214. WHO Policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Geneva, World Health Organization. 2009 (WHO/HTM/TB/2009.419).
215. Efficacy and safety of levofloxacin for the treatment of MDR-TB (Opti-Q). In: NIH US Library of Medicine. ClinicalTrials.gov (website) ([https://clinicaltrials.gov/show/  
     NCT01918397](https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397), accessed 1 March 2019).

# Додаток 1. Запитання PICO

**1a. Запитання PICO з Настанови ВООЗ із лікування ізоніазид-резистентного туберкульозу, 2018 р.**

***Запитання 1.*** Якими повинні бути склад та тривалість схеми лікування у пацієнтів з ізоніазид-резистентним ТБ (крім МРТБ) для підвищення ймовірності успіху лікування та зниження ризиків порівняно із призначенням схеми із застосуванням рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу протягом 6 міс або більше?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення** | **Втручання** | **Компаратор** | **Результати** |
| Пацієнти з резистентним до ізоніазиду ТБ:   * з/без мутації *katG* та застосуванням ізоніазиду у звичайних/високих дозах; * з/без мутації *inhA* та застосуванням ізоніазиду у звичайних/високих дозах; * прогнозована неефективність застосування етамбутолу, піразинаміду або ін’єкційних препаратів.   Пацієнти, що раніше проходили лікування ТБ.  Пацієнти з екстенсивним захворюванням.  Пацієнти з ВІЛ.  Пацієнти з ВІЛ на АРТ.  Діти (0–14 років).  Пацієнти з цукровим діабетом. | 6REZ | >6REZ | Завершення курсу лікування або отримання негативних результатів культурального дослідження наприкінці лікування.  Невдача лікування ± рецидив.  Виживаність (або смертельний наслідок).  Виникнення небажаних явищ при застосуванні ПТП (тяжкість, тип, клас органів).  Набуття (посилення) медикаментозної резистентності. |
| 6+RE+2Z+  фторхінолон | 6+REZ |
| 6+REZ+  фторхінолон | 6+REZ |
| 6+REZ+ ін’єкційний препарат | 6+REZ |

**Примітка.** Етамбутол – E; ізоніазид – H; рифампіцин – R; піразинамід – Z.

**1b. Запитання PICO з клінічної Настанови ВООЗ із лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу, оновлення 2018 р.**

***Запитання 1.*** Чи застосування короткострокової схеми лікування (9–12 міс) у пацієнтів з МР/Риф-ТБ підвищить ймовірність покращення результатів лікування порівняно із застосуванням довгострокової схеми, рекомендованим у попередніх настановах ВООЗ[[39]](#footnote-39)?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення** | **Втручання** | **Компаратор** | **Результати** |
| Пацієнти з МР/Риф-ТБ:   * з наявністю/відсутністю попереднього лікування із застосуванням препаратів другого ряду; * з тяжкою формою захворювання (наявність каверни на рентгені); * із додатковою медикаментозною резистентністю (до препаратів першого та другого ряду; наявність специфічних мутацій щодо H, Z, ETO, фторхінолонів, ін’єкційних препаратів тощо); * з попереднім застосуванням етамбутолу, етіонаміду або піразинаміду; * діти (0–14 років) та дорослі (зокрема підлітки віком 10–19 років); * особи з ВІЛ (±АРТ); * вагітні жінки; * особи з цукровим діабетом; * особи з позалегеневим ТБ; * особи з недостатністю харчування. | Тривалість лікування  9–12 міс.  Тривалість застосування ін’єкційного препарату 4–6 міс.  Застосування комбінації препаратів (зазвичай  7 – у інтенсивній фазі та 4–5 – у фазі продовження). | Застосування щонайменше 4 ефективних препаратів другого ряду із додаванням піразинаміду.  Застосування ін’єкційного препарату принаймні 4 міс після культуральної конверсії (при його загальній тривалості застосування 8 міс).  Тривалість повного курсу лікування становить приблизно 20 міс, і щонайменше 18 міс – після визначення конверсії мокротиння.  Застосування ін’єкційного препарату до визначення конверсії мокротиння, після конверсії мокротиння – щонайменше 12 міс. | Визначення культуральної конверсії через 6 міс.  Успішне завершення лікування (або відсутність конверсії мокротиння).  Отримання негативних результатів культурального дослідження наприкінці лікування.  Прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності).  Невдача лікування або виникнення рецидиву.  Виживаність (або смертельний наслідок).  Виникнення побічних реакцій при застосуванні ПТП.  Набуття (посилення) медикаментозної резистентності. |

**Примітка.** Етіонамід – ETO; ізоніазид – H; піразинамід – Z.

***Запитання 2.*** Застосування яких окремих препаратів ймовірніше покращить результат лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ в умовах призначення довгострокової схеми відповідно до рекомендацій ВООЗ[[40]](#footnote-40)?

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Населення** | **Втручання** | | **Компаратор** | **Результати** |
| Пацієнти з МР/Риф-ТБ без резистентності або непереносності препаратів другого ряду.  Пацієнти з МР/Риф-ТБ з резистентністю або непереносністю препаратів другого ряду:   * фторхінолонів, зокрема Ofx та Cpx  (за типом мутації); * ін’єкційних препаратів другого ряду  (обох класів); * фторхінолонів та ін’єкційних препаратів другого ряду (наприклад, ТБ-ШМР± додаткова резистентність); * піразинаміду; * препаратів групи C (Eto, Pto, Cs, Trd, Lzd, Cfz).   Діти (0–14 років) та дорослі (зокрема підлітки віком 10–19 років).  Особи з ВІЛ (±АРТ).  Вагітні жінки.  Особи з цукровим діабетом.  Особи з позалегеневим ТБ.  Особи з недостатністю харчування. | Відповідно до настанов ВООЗ схеми другого ряду включають[[41]](#footnote-41): | | | Визначення культуральної конверсії через 6 міс.  Успішне завершення лікування (або відсутність конверсії мокротиння).  Отримання негативних результатів культурального дослідження наприкінці лікування.  Прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності).  Невдача лікування або виникнення рецидиву.  Виживаність (або смертельний наслідок).  Виникнення побічних реакцій при застосуванні ПТП.  Набуття (посилення) медикаментозної резистентності. |
| фторхінолони (Mfx/Lfx/Gfx) | без фторхінолонів або фторхінолон іншого покоління (Ofx/Mfx/Lfx/Gfx) | |
| ін’єкційні препарати (Km/Am/Cm)[[42]](#footnote-42) | без ін’єкційних препаратів або інший ін’єкційний препарат (Km/Am/Cm) | |
| протіонамід або етіонамід | без протіонаміду або етіонаміду | |
| циклосерін або теризидон | без циклосеріну або теризидону | |
| лінезолід | без лінезоліду | |
| клофазимін | без клофазиміну | |
| піразинамід | без піразинаміду | |
| ізоніазид у високих дозах | без ізоніазиду у високих дозах | |
| етамбутол | без етамбутолу | |
| бедаквілін | без бедаквіліну | |
| деламанід | без деламаніду | |
| окремий препарат групи D3[[43]](#footnote-43) | без окремого препарату групи D342 | |
| сутезолід[[44]](#footnote-44) | без сутезоліду | |
| інтерферон гамма44 | без інтерферону гамма | |
| перхлозон 44 | без перхлозону | |

**Примітка.** Амікацин – Am; капреоміцин – Cm; ципрофлоксацин – Cpx; етіонамід – Eto; ізоніазид – H; гатіфлоксацин – Gfx; канаміцин – Km; левофлоксацин– Lfx; моксіфлоксацин – Mfx; офлоксацин – Ofx; піразинамід – Z.

***Запитання 3.*** Чи буде безпечним покращення результатів лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, коли ефективних препаратів в інтенсивній фазі лікування менше або більше п’яти[[45]](#footnote-45)?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення** | **Втручання** | **Компаратор (поточні рекомендації ВООЗ)** | **Результати** |
| Пацієнти з МР/Риф-ТБ:   * з наявністю/відсутністю ТБ-ШМР; * з тяжкою формою захворювання (наявність каверни на рентгені або SS+); * застосування бедаквіліну, деламаніду або інших окремих препаратів понад 6 міс; * діти (0–14 років) та дорослі (зокрема підлітки віком 10–19 років); * особи з ВІЛ (±АРТ); * вагітні жінки; * особи з цукровим діабетом; * особи з позалегеневим ТБ; * особи з недостатністю харчування. | * Більше препаратів: інтенсивна фаза з >5 ПТП імовірно буде ефективною; фаза продовження є ефективною; фаза продовження з 4 або більше препаратів ймовірно буде ефективною. * Менше препаратів: інтенсивна фаза з 4 препаратів; фаза продовження з 3 препаратів.   Зазначення групи ПТП (А, В, C, D1, D2, D3) та ймовірної ефективності. | Інтенсивна фаза з 5 препаратів ймовірно буде ефективною; фаза продовження з 4 препаратів ймовірно буде ефективною. | Визначення культуральної конверсії через 6 міс.  Успішне завершення лікування (або відсутність конверсії мокротиння).  Отримання негативних результатів культурального дослідження наприкінці лікування.  Прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності).  Невдача лікування або виникнення рецидиву.  Виживаність (або смертельний наслідок).  Виникнення побічних реакцій при застосуванні ПТП.  Набуття (посилення) медикаментозної резистентності. |

**Примітка.** SS+ – позитивний результат мікроскопії мокротиння; препарати групи A: левофлоксацин, моксіфлоксацин, гатіфлоксацин; препарати групи В: амікацин, капреоміцин, канаміцин, (стрептоміцин); препарати групи C: етіонамід/протіонамід, циклосерін/теризидон, лінезолід, клофазимін; препарати групи D1: піразинамід, етамбутол, ізоніазид у високих дозах; препарати групи D2: бедаквілін, деламанід; препарати групи D3: парааміносаліцилова кислота, іміпенем-циластатин, меропенем, амоксіцилін-клавуланова кислота, (тіоацетазон).

***Запитання 4.*** Чи безпечним є покращення результатів лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, при тривалості інтенсивної фази менше або більше восьми місяців?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення** | **Втручання** | **Компаратор** | **Результати** |
| Пацієнти з МР/Риф-ТБ:   * з попереднім застосуванням схеми першого ряду (вперше виявлений випадок або повторне лікування); * з попереднім лікуванням МРТБ; * з наявністю/відсутністю ТБ-ШМР; * з тяжкою формою захворювання (наявність каверни на рентгені  або SS+); * застосування бедаквіліну, деламаніду або інших окремих препаратів понад 6 міс; * діти (0–14 років) та дорослі (зокрема підлітки віком  10–19 років); * особи з ВІЛ (±АРТ); * особи з позалегеневим ТБ. | Тривалість інтенсивної фази 8 міс або більше (залежно від групи).  Зіставлення за кількістю ймовірно ефективних препаратів. | Загальна тривалість інтенсивної фази <8 міс (залежно від щомісячного групування). | Визначення культуральної конверсії через 6 міс.  Успішне завершення лікування (або відсутність конверсії мокротиння).  Отримання негативних результатів культурального дослідження наприкінці лікування.  Прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності).  Невдача лікування або виникнення рецидиву.  Виживаність (або смертельний наслідок).  Виникнення побічних реакцій при застосуванні ПТП.  Набуття (посилення) медикаментозної резистентності. |

**Примітка.**SS+ – позитивний результат мікроскопії мокротиння.

***Запитання 5.*** Якою повинна бути загальна тривалість лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, для досягнення безпечного покращення результатів лікування – коротше чи довше двадцяти місяців?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення** | **Втручання** | **Компаратор** | **Результати** |
| Пацієнти з МР/Риф-ТБ:   * з попереднім застосуванням схеми першого ряду (вперше виявлений випадок або повторне лікування); * з попереднім лікуванням МРТБ; * з наявністю/відсутністю ТБ-ШМР; * з тяжкою формою захворювання (наявність каверни на рентгені  або SS+); * застосування бедаквіліну, деламаніду або інших окремих препаратів понад 6 міс; * діти (0–14 років) та дорослі (зокрема підлітки віком  10–19 років); * особи з ВІЛ (±АРТ); * особи з позалегеневим ТБ. | Загальна тривалість лікування до 20 міс.  Зіставлення за кількістю ймовірно ефективних препаратів. | Загальна тривалість лікування понад 20 міс (залежно від щомісячного групування) | Визначення культуральної конверсії через 6 міс.  Успішне завершення лікування (або відсутність конверсії мокротиння).  Отримання негативних результатів культурального дослідження наприкінці лікування.  Прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності).  Невдача лікування або виникнення рецидиву.  Виживаність (або смертельний наслідок).  Виникнення побічних реакцій при застосуванні ПТП.  Набуття (посилення) медикаментозної резистентності. |

**Примітка.**SS+ – позитивний результат мікроскопії мокротиння.

***Запитання 6.*** Якою повинна бути мінімальна тривалість лікування після культуральної конверсії у пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, для отримання найкращих результатів лікування?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення** | **Втручання** | **Компаратор** | **Результати** |
| Пацієнти з МР/Риф-ТБ:   * з наявністю/відсутністю конверсії мокротиння через 6 міс лікування; * з попереднім застосуванням схеми першого ряду (вперше виявлений випадок або повторне лікування); * з попереднім лікуванням МРТБ; * з наявністю/відсутністю ТБ-ШМР; * з тяжкою формою захворювання (наявність каверни на рентгені  або SS+); * застосування бедаквіліну, деламаніду або інших окремих препаратів  понад 6 міс; * діти (0–14 років) та дорослі (зокрема підлітки віком 10–19 років); * особи з ВІЛ (±АРТ); * особи з позалегеневим ТБ. | Тривалість лікування після визначення культуральної конверсії до 12 міс (залежно від групи).  Зіставлення за:   * тривалістю інтенсивної фази; * кількістю ймовірно ефективних препаратів. | Тривалість лікування після визначення культуральної конверсії >12 міс (залежно від щомісячного групування) | Визначення культуральної конверсії через 6 міс.  Успішне завершення лікування (або відсутність конверсії мокротиння).  Отримання негативних результатів культурального дослідження наприкінці лікування.  Прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності).  Невдача лікування або виникнення рецидиву.  Виживаність (або смертельний наслідок).  Виникнення побічних реакцій при застосуванні ПТП.  Набуття (посилення) медикаментозної резистентності. |

**Примітка.**SS+ – позитивний результат мікроскопії мокротиння.

***Запитання 7.*** Чи підвищить рівень виявлення відсутності відповіді на лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ, які проходили курс лікування із застосуванням довгострокових або короткострокових схем, складених відповідно до настанов ВООЗ, проведення моніторингу з використанням культурального дослідження щомісяця, на додачу до мікроскопії мокротиння?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення** | **Втручання** | **Компаратор (поточні рекомендації ВООЗ)** | **Результати** |
| Пацієнти з МР/Риф-ТБ:   * на довгострокових схемах лікування порівняно з короткостроковими; * з попереднім застосуванням схеми першого ряду (вперше виявлений випадок або повторне лікування); * з попереднім лікуванням МРТБ; * з наявністю/відсутністю ТБ-ШМР; * з тяжкою формою захворювання (наявність каверни на рентгені  або SS+); * кількість ймовірно ефективних препаратів; * особи з ВІЛ (±АРТ). | Варіації:   * визначення культуральної конверсії/кількості місяців з негативним бакпосівом; * сукупність індикаторів культуральної конверсії та інших індикаторів реакції на лікування (наприклад, зміни на рентгені, необхідність зміні схеми лікування). | Щомісячне культуральне дослідження та мікроскопія мокротиння[[46]](#footnote-46) | Визначення культуральної конверсії через 6 міс.  Невдача лікування або виникнення рецидиву.  Набуття (посилення) медикаментозної резистентності. |

**Примітка.**SS+ – позитивний результат мікроскопії мокротиння.

**1c. Запитання PICO з Настанови з програмного менеджменту лікарсько-стійкого туберкульозу, оновлення 2011 р.**

***Запитання 6.*** Чи застосування препаратів із перехресною токсичністю та потенційно адитивним ефектом у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та ЛС-ТБ, що отримують АРТ, призведе до підвищення чи зниження показників одужання або інших результатів лікування, наведених у таблиці 2, порівняно до уникнення застосування таких препаратів?

***Запитання 7.*** Чи проведення амбулаторного лікування у пацієнтів з МРТБ призведе до наведених у таблиці 2 результатів порівняно зі стаціонарним лікуванням?

**Таблиця 2. Найважливіші можливі результати, які необхідно врахувати  
при виборі стратегій тестування та лікування ЛС-ТБ**

| **Результати (у дужках наведено негативний результат)** | **Середній показник** | **Відносна**  **важливість** |
| --- | --- | --- |
| 1. Одужання (невдача лікування) | 8,7 | Критично важливо |
| 2. Своєчасний початок відповідного лікування | 8,3 | Критично важливо |
| 3. Попередження набуття або посилення медикаментозної резистентності | 8,1 | Критично важливо |
| 4. Виживаність (смертність від ТБ) | 7,9 | Критично важливо |
| 5. Період ремісії після завершення курсу лікування; тривале одужання (рецидив) | 7,6 | Критично важливо |
| 6. Підтримання належного рівня прихильності до лікування (відмова або переривання лікування через відсутність прихильності) | 7,6 | Критично важливо |
| 7. Охоплення популяції або надання доступу до відповідного лікування ЛС-ТБ | 7,5 | Критично важливо |
| 8. Конверсія мазку або культурального дослідження під час лікування | 7,4 | Критично важливо |
| 9. Прискорене виявлення медикаментозної резистентності | 7,4 | Критично важливо |
| 10. Уникнення непотрібного лікування МРТБ | 7,2 | Критично важливо |
| 11. Охоплення популяції або надання доступу до діагностики ЛС-ТБ | 7,1 | Критично важливо |
| 12. Профілактика або запобігання передачі ЛС-ТБ іншим людям, зокрема іншим пацієнтам та медпрацівникам | 6,9 | Важливо, але не критично |
| 13. Найкоротша можлива тривалість лікування | 6,7 | Важливо, але не критично |
| 14. Уникнення побічних реакцій та небажаних явищ при застосуванні ПТП | 6,5 | Важливо, але не критично |
| 15. Вартість для пацієнта, зокрема прямі медичні витрати та інші витрати  (на транспорт, втрата заробітку через непрацездатність) | 6,4 | Важливо, але не критично |
| 16. Зникнення ознак та симптомів ТБ; здатність продовжувати звичайну життєдіяльність | 6,3 | Важливо, але не критично |
| 17. Взаємодія ПТП з іншими препаратами | 5,6 | Важливо, але не критично |
| 18.Витрати для програми контролю ТБ | 5,4 | Важливо, але не критично |

У таблиці 2 підсумовано показники результатів, відібраних ГРН. Чотирнадцять членів оцінили результати, які вони визначили як найбільш критично важливі у прийнятті рішення щодо стратегії тестування та лікування. Члени ГРН оцінювати результати з точки зору суспільства за шкалою:

1–3 бали: неважливо для надання рекомендацій щодо вибору стратегій тестування та лікування ЛС-TБ[[47]](#footnote-47)

4–6 балів: важливо, але не критично для надання рекомендацій щодо вибору стратегій тестування та лікування ЛС-TБ.

7–9 балів: критично важливо для надання рекомендацій щодо вибору стратегій тестування та лікування ЛС-TБ.

**1d. Запитання PICO з Настанови ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу, оновлення 2016 р.**

***Запитання 4.*** Чи призведе до одужання або інших наслідків застосування наступних двох втручань – затримка початку лікування та вибіркове хірургічне втручання – при лікуванні пацієнтів з МРТБ?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення[[48]](#footnote-48)** | **Втручання** | **Компаратор** | **Результати** |
| Пацієнти на лікуванні МРТБ.  Пацієнти на лікуванні ТБ-ШМР.  Діти (0–14 років) у порівнянні з дорослими.  Особи з ВІЛ (на АРТ).  Вагітні жінки та пацієнти з цукровим діабетом. | Початок відповідного лікування протягом 4 тиж від проведення діагностики (або вагоме припущення).  Вибіркове хірургічне втручання (різні типи/стадії захворювання). | Затримка початку лікування довше ніж на 4 тиж з моменту діагностики (або вагоме припущення).  Без проведення вибіркового хірургічного втручання. | Одужання на кінець лікування/ завершення курсу лікування.  Визначення культуральної конверсії через 6 міс.  Невдача лікування.  Виникнення рецидиву.  Виживаність (або смертельний наслідок).  Небажані явища (тяжкість, тип, клас органів).  Прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності). |

**1e. Запитання PICO з Настанови з лікування та догляду пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом, оновлення 2017 р.**

***Запитання 10.*** Чи сприятиме підвищення прихильності до лікування отриманню наведених нижче результатів у пацієнтів з ТБ?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення** | **Втручання** | **Компаратор** | **Результати** |
| Пацієнти на лікуванні ЛС-ТБ або чутливого ТБ.  Пацієнти на лікуванні МРТБ.  Діти (0–14 років) та дорослі.  Пацієнти з ВІЛ-позитивним та ВІЛ-негативним статусом.  Пацієнти з ТБ. | Будь-які втручання для підвищення прихильності до лікування:   * спостереження за лікуванням (DOT, VOT); * заходи з покращення прихильності (наприклад, застосування цифрових приладів для контролю прийому препаратів; SMS або голосові нагадування); * соціальна підтримка (освітня, психологічна, матеріальна); * комбінація наведених вище втручань. | Стандартні практики[[49]](#footnote-49). | Прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності).  Результати стандартного лікування ТБ: одужання або завершення лікування, невдача лікування, рецидив, виживаність/смертельний наслідок.  Виникнення побічних реакцій при застосуванні ПТП (тяжкість, тип, клас органів).  Вартість для пацієнта (зокрема прямі медичні витрати та інше – проїзд, втрата заробітку через непрацездатність).  Вартість для служб охорони здоров’я. |

***Запитання 11.*** Чи надання децентралізованих послуг з лікування та догляду у пацієнтів з МРТБ призведе до наведених нижче результатів?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення** | **Втручання** | **Компаратор** | **Результати** |
| Пацієнти на лікуванні МРТБ. | Децентралізоване лікування та догляд (послуги надають у неспеціалізованих або периферійних центрах охорони здоров’я із залученням медико-санітарних працівників з громади, волонтерів з громади або інших осіб для підтримання прихильності до лікування):   * DOT та підтримка пацієнтів; * ін’єкції під час інтенсивної фази; * надання допомоги щодо супутніх захворювань (наприклад, ВІЛ, цукровий діабет, хронічне захворювання легенів; моніторинг щодо функції слуху, нирок, печінки; виявлення неврологічних та офтальмологічних ускладнень). | Послуги з лікування та догляду надають лише у спеціалізованих центрах лікування ЛС-ТБ. | Прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності).  Результати стандартного лікування ТБ: одужання або завершення лікування, невдача лікування, рецидив, виживаність/смертельний наслідок.  Виникнення побічних реакцій при застосуванні ПТП (тяжкість, тип, клас органів).  Набуття (посилення) медикаментозної резистентності.  Вартість для пацієнта (зокрема прямі медичні витрати та інше – проїзд, втрата заробітку через непрацездатність).  Вартість для служб охорони здоров’я. |

# Додаток 2. Дозування препаратів для лікування МРТБ у дорослих та дітей із врахуванням діапазону маси тіла

**Дозування препаратів із врахуванням діапазону маси тіла для схем другого ряду  
при лікуванні МРТБ у пацієнтів старше 14 років**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Препарат** | **Щоденна доза залежно від маси тіла** | **Форма випуску** | **Діапазон маси тіла для пацієнтів старше 14 роківa** | | | | | **Стандартна верхня межа щоденної дозиб** | **Коментарі** |
| **30–35 кг** | **36–45 кг** | **46–55 кг** | **56–70 кг** | **>70 кг** |
| A | *Фторхінолони:* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Левофлоксацин | –в | табл. 250 мг | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 1,5 г |  |
|  | табл. 500 мг | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2 |
|  | табл. 750 мг | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| Моксіфлоксацин | стандартна дозав,г | табл. 400 мг | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 400 мг |  |
| висока дозав,г | табл. 400 мг | 1 або 1,5 | 1,5 | 1,5 або 2 | 2 | 2 | 800 мг | При застосуванні у стандартизованій короткостроковій схемі лікування МРТБ |
| Бедаквілін | –в | табл. 100 мг | перші два тижні – по 4 табл.; далі – по 2 табл. пн/ср/пт протягом 22 тижнів | | | | | 400 мг |  |
| Лінезолід | –в | табл. 600 мг | (<15 р.) | (<15 р.) | 1 | 1 | 1 | 1,2 г |  |
| B | Клофазимін | –в | капс. 50 мг | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 100 мг |  |
| капс. 100 мг | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 100 мг |  |
| Циклосерін або теризидон | 10–15 мг/кг | капс. 250 мг | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 1 г |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Препарат** | **Щоденна доза залежно від маси тіла** | **Форма випуску** | **Діапазон маси тіла для пацієнтів старше 14 роківa** | | | | | **Стандартна верхня межа щоденної дозиб** | **Коментарі** |
| **30–35 кг** | **36–45 кг** | **46–55 кг** | **56–70 кг** | **>70 кг** |
| C | Етамбутол | 15–25 мг/кг | табл. 400 мг | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | – |  |
| Деламанід | –в | табл. 50 мг | 2 рази/ добу | 2 рази/ добу | 2 рази/ добу | 2 рази/ добу | 2 рази/ добу | 200 мг |  |
| Піразинамід | 20–30 мг/кг | табл. 400 мг | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | – |  |
|  | табл. 500 мг | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 |  |
| Іміпенем-циластатин | –в | ампули 0,5+0,5 г | 2 ампули (1 г+1 г) 2 рази/добу | | | | | – | Для застосування із клавулановою кислотою |
| Меропенем | –в | ампули 1 г (20 мл) | 1 ампула 3 рази/добу або 2 ампули 2 рази/добу | | | | | – | Для застосування із клавулановою кислотою |
| Амікацин | 15–20 мг/кг | 500 мг/ ампули 2 млд | 2,5 мл | 3 мл | 3–4 мл | 4 мл | 4 мл | 1 г |  |
| Стрептоміцин | 12–18 мг/кг | ампули 1 гд | Розрахування відповідно до розведення | | | | | 1 г |  |
| Етіонамід або протіонамід | 15–20 мг/кг | табл. 250 мг | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 1 г | Рекомендовано застосування однієї дози на добу, але можна почати з розподілу на 2 дози, поки не покращиться переносність |
| Парааміносаліцилова кислота | 8–12 г/добу розподілено на 2–3 дози | саше натрієвої солі PAS (4 г) | 1 раз/ добу | 1 раз/ добу | 1 раз/ добу | 1 раз/ добу | 1–1,5 рази/ добу | 12 г |  |
|  | саше натрієвої солі PAS (4 г) | 1 раз/ добу | 1 раз/ добу | 1 раз/ добу | 1 раз/ добу | 1–1,5 рази/ добу |  |
| **Група** | **Препарат** | **Щоденна доза залежно від маси тіла** | **Форма випуску** | **Діапазон маси тіла для пацієнтів старше 14 роківa** | | | | | **Стандартна верхня межа щоденної дозиб** | **Коментарі** |
| **30–35 кг** | **36–45 кг** | **46–55 кг** | **56–70 кг** | **>70 кг** |
| Інші препаратие | Ізоніазид | 4–6 мг/кг (стандартна доза)г | табл. 300 мг | 2/3 | 1 | 1 | 1 | 1 | – | Таблетка ізоніазиду 100 мг може полегшити прийом певних доз піридоксину у пацієнтів з груп ризику (особи з ВІЛ, харчовою недостатністю) |
| 10–15 мг/кг (висока доза)г | табл. 300 мг | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2 |
| Клавулонова кислотаж | –в | табл. 125 мгж | 1 раз/ добу | 1 раз/ добу | 1 раз/ добу | 1 раз/ добу | 1 раз/ добу | – | Для прийому лише з карбапенемами |
| Канаміцин | 15–20 мг/кг | ампули 500 мг/ 2 млд | 2–2,5 мл | 2,5–3 мл | 3–4 мл | 4 мл | 4 мл | 1 г | Пн/ср/пт, застосування аміноглікозидів в дозі 25 мг/кг/добу може обмежити токсичність та незручність, пов’язану із застосуванням у довгострокових схемах лікування МРТБ ін’єкційних препаратів |
| Капреоміцин | 15–20 мг/кг | ампули 500 мг/ 2 млд | 2,5 мл | 3 мл | 3–4 мл | 4 мл | 4 мл | 1 г |
| Гатіфлоксацин | –в | табл. 400 мг | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 800 мг | Не застосовується у пацієнтів віком <18 років (зараз відсутній продукт гарантованої якості) |
| Тіоацетазон | –в | табл. 150 мг | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | – | Не застосовується у пацієнтів віком <18 років (зараз відсутній продукт гарантованої якості) |

**Примітка.** Скорочення: <15 р. – застосування окремих схем дозування для пацієнтів віком до 15 років; капс. – капсули; пн/ср/пт – понеділок, середа, п’ятниця; табл. – таблетки.

aДозування були визначені ГРН для Настанови ВООЗ із лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу (оновлення 2018 р.) та Глобальною робочою групою ВООЗ із ФК/ФД ПТП, а також іншими експертами. Вони ґрунтуються на новіших оглядах та передових практиках у лікуванні МР/Риф-ТБ. Для певних препаратів дозування було визначено за результатами фармакокінетичного моделювання на основі принципів алометричного масштабування (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008, 48: 303–332). Через фармакокінетичні властивості певних препаратів запропоновані дози можуть перевищувати наведені в таблиці діапазони (мг/кг/день) для досягнення у крові концентрації, подібної до цільових рівнів у середнього здорового пацієнта. У пацієнтів з масою тіла <30 кг слід застосовувати дозування для пацієнтів віком <15 років, якщо не зазначено інше. Якщо для одного діапазону маси тіла вказано декілька варіантів дозування, слід обирати нижчий або вищий варіант залежно від того, чи пацієнт ближчий до нижнього чи верхнього діапазону маси тіла. Слід застосовувати найближче до цільового показника дозування (мг/кг/день), що є зручнішим при використанні пероральної або парентеральної рідини, а також доступних твердих форм різного дозування. За можливості слід уникати поділу таблеток. Рекомендовано проводити фармакологічний моніторинг у випадках, коли дозування наближується до нижчої або верхньої межі діапазону, щоб мінімізувати небажані наслідки лікування через надмірну чи недостатню дію препарату (особливо при застосуванні ін’єкційних препаратів, лінезоліду та фторхінолонів).

бКлініцисти можуть прийняти рішення про перевищення цих значень в окремих випадках для покращення терапевтичного ефекту.

вДозування із врахуванням показників маси тіла відсутнє.

гЗа відсутності ризику виникнення токсичності високу дозу можна використовувати, якщо рівні антимікробних препаратів можуть бути знижені внаслідок фармакокінетичної взаємодії, мальабсорбції чи інших метаболічних причин або якщо штам має низький рівень медикаментозної резистентності.

дЩоденна доза із врахуванням показників маси тіла для прийому протягом 6 або 7 днів на тиждень (у розкладах пн/ср/пт дозування може бути вищим). Наведені об’єми дозування можуть відрізнятися залежно від приготування. Стрептоміцин можна розводити трьома різними способами. Для внутрішньовенного застосування об’єм може бути збільшено.

еУ настановах ВООЗ 2018 р. застосування цих препаратів більше не рекомендовано (канаміцин, капреоміцин), рекомендовано лише як супутній препарат (амоксіцилін-клавуланова кислота) або не включено через недостатню кількість даних з останнього аналізу довгострокових схем лікування МРТБ у дорослих (гатіфлоксацин, ізоніазид та тіоацетазон).

жДоступний лише у комбінації з амоксіциліном як ко-амоксіклав (наприклад, 500 мг амоксіциліну/125 мг клавуланової кислоти у фіксованій комбінації). Призначається в дозі 125 мг 2 рази/добу або 125 мг 3 рази/добу із кожною дозою карбапенему.

Для більш детального застосування препаратів *див.* текст настанови.

**Дозування препаратів із врахуванням діапазону маси тіла для схем другого ряду  
при лікуванні МРТБ у пацієнтів молодше 15 роківа**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Препарат** | **Щоденна доза залежно від маси тіла** | **Форма випуску** | **Діапазон маси тіла для пацієнтів молодше 14 роківa** | | | | | | | | | **Стандартна верхня межа щоденної дозиб** | **Коментарі** |
| **5–6 кг** | **7–8 кг** | **10–15 кг** | **16-23 кг** | **24–30 кг** | | **31–34 кг** | | **>34 кг** |
| А | *Фторхінолони:* |  |  |  |  |  |  |  | |  | |  |  |  |
| Левофлоксацин | 15–20 мг/кг | д.т.  100 мг | 1 | 1,5 | 2 або 3 | 3 або 4 | (>14 р.) | | (>14 р.) | | (>14 р.) | 1,5 г |  |
|  | табл. 250 мг | 0,5 | 0,5 | 1 або 1,5 | 1,5 або 2 | 2 | |  | | (>14 р.) | 1,5 г |  |
| Моксіфлоксацин | 10–15 мг/кг | д.т. 100 мгв | 0,8 | 1,5 | 2 |  | 4 | | (>14 р.) | | (>14 р.) | 400 мг |  |
|  | табл. 400 мгв | 2 мл | 3 мл | 5 мл | 0,5 або 0,75 | 1 | | (>14 р.) | | (>14 р.) | 400 мг | Застосування в дозі 10 мг/кг у дітей віком <6 міс |
| Бедаквілін | – | табл. 100 мг | – | – | – | 2 табл. 1 раз/ добу протягом 2 тиж; потім – 1 табл. 1 раз/ добу пн/ср/пт протягом 22 тиж | | | 4 табл. 1 раз/добу протягом 2 тиж; потім – 2 табл. 1 раз/добу пн/ср/пт протягом 22 тиж | | | – | Лише у пацієнтів віком >5 років (нижня доза: від 15–29 кг; верхня доза: від >29 кг) |
| Лінезолід | <16 кг: 15 мг/ кг 1 раз/добу | сусп. 20 мг/мл | 4 мл | 6 мл | 8 мл | 11 мл | 14 мл | | 15 мл | | 20 млг | 600 мг |  |
| >15 кг:  10–12 мг/кг 1 раз/добу | табл. 600 мгв | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,5 | 0,5 | | 0,5 | | 0,75г |  |  |
| В | Клофазимін | 2–5 мг/кг | капс., табл. 50 мг | 1 раз/ добу через день | 1 раз/ добу через день | 1 раз/ добу через день | 1 | 2 | | 2 | | (>14 р.) | 100 мг | Давати через день, якщо доза у мг/кг/добу зависока |
| капс., табл. 100 мг | пн/ ср/пт | пн/ ср/пт | 1 раз/ добу через день | 1 раз/ добу через день | 1 | | (>14 р.) | | (>14 р.) | 100 мг |
| **Група** | **Препарат** | **Щоденна доза залежно від маси тіла** | **Форма випуску** | **Діапазон маси тіла для пацієнтів молодше 14 роківa** | | | | | | | | | **Стандартна верхня межа щоденної дозиб** | **Коментарі** |
| **5–6 кг** | **7–8 кг** | **10–15 кг** | **16–23 кг** | | **24–30 кг** | | **31–34 кг** | **>34 кг** |
| В | Циклосерін або теризидон | 15–20 мг/кг | міні-капс. 125 мг (Cs)в | 1 | 1 | 2 | 3 | | 4 | | (>14 р.) | (>14 р.) | 1 г |  |
|  | капс. 250 мгв | 4–5 млв | 5–6 млв | 7–10 млв | 2 | | 2 | | 2 | (>14 р.) | 1 г |  |
| С | Етамбутол | 15–25 мг/кг | д.т. 100 мг | 1 | 2 | 3 | 4 | | – | | – | (>14 р.) | – |  |
|  | табл. 400 мгв | 3 млв | 4 млв | 6 млв | 1 | | 1 або 1,5 | | 2 | (>14 р.) |  |  |
| Деламанід | – | табл. 50 мг | – | –д | –д | –д | | 1 табл. 2 рази/ добу | | 1 табл. 2 рази/ добу | 2 табл. 2 рази/ добу | 200 мг | Лише у пацієнтів віком >2 років (3–5 років: 25 мг 2 рази/добу;  6–11 років: 50 мг 2 рази/добу;  12–17 років: 100 мг 2 рази/добу) |
| Піразинамід | 30–40 мг/кг | д.т.  150 мг | 1 | 2 | 3 | 4 або 5 | | – | | – | (>14 р.) |  |  |
|  | табл.  400 мг | 0,5 | 0,75 | 1 | 1,5 або 2 | | 2,5 | | 3 | (>14 р.) |  |  |
|  | табл.  500 мг | 0,5 | 0,5 | 0,75 або 1 | 1,5 | | 2 | | 2,5 | (>14 р.) |  |  |
| Іміпенем-циластатин | – | ампули 0,5+0,5 г | – | – | – | – | | – | | – | – | – | Не застосовується у пацієнтів віком <15 років  (замість нього – меропенем) |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Препарат** | **Щоденна доза залежно від маси тіла** | **Форма випуску** | **Діапазон маси тіла для пацієнтів молодше 14 роківa** | | | | | | | **Стандартна верхня межа щоденної дозиб** | **Коментарі** |
| **5–6 кг** | **7–8 кг** | **10–15 кг** | **16–23 кг** | **24–30 кг** | **31–34 кг** | **>34 кг** |
| С | Меропенем | 20–40 мг/кг в/в кожні 8 год | ампули 1 г (20 мл) | 2 мл | 4 мл | 6 мл | 8–9 мл | 11 мл | (>14 р.) | (>14 р) | – | Для використання з клавулановою кислотою |
| Амікацин | 15–20 мг/кг | ампули 500 мг/ 2 мле | 0,4 мл | 0,6 мл | 0,8–1,0 мл | 1,2–1,5 мл | 2,0 мл | (>14 р.) | (>14 р.) | 1 г |  |
| Стрептоміцин | 20 40 мг/кг | ампули  1 ге | Розрахування відповідно до розведення | | | | | (>14 р.) | (>14 р.) |  |  |
| Етіонамід або протіонамід | 15–20 мг/кг | д.т.  125 мг (Eto) | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 | (>14 р.) |  |  |
| табл. 250 мг | 0,5 | 0,5 | 1 | 2 | 2 | 2 | (>14 р.) | 1 г |  |
| Парааміно-саліцилова кислота | 200–300 мг/кг з поділом на 2 дози | саше  PAS з кислотою (4 г) | 0,5–0,75 г 2 рази/ добу | 0,75–1 г 2 рази/ добу | 1–2 г 2 рази/ добу | 2–3 г 2 рази/ добу | 3–3,5 г 2 рази/ добу | (>14 р.) | (>14 р.) | – | За умови прийнятної переносності, повну дозу можна давати 1 раз/добу |
|  | саше натрієвої солі PAS (4 г) | 0,5–0,75 г 2 рази/ добу | 0,75–1 г 2 рази/ добу | 1–2 г 2 рази/ добу | 2–3 г 2 рази/ добу | 3–3,5 г 2 рази/ добу | (>14 р.) | (>14 р.) |  |  |
|  | саше натрієвої солі PAS 60% (9,2 г) | 1,5 г 2 рази/ добу | 2–3 г 2 рази/ добу | 3–4 г  2 рази/ добу | 4 або 6 г 2 рази/ добу | 6 або 8 г 2 рази/ добу | 8–12 г 2 рази/ добу | 8–12 г  2 рази/ добу | – |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Препарат** | **Щоденна доза залежно від маси тіла** | **Форма випуску** | **Діапазон маси тіла для пацієнтів молодше 14 роківa** | | | | | | | **Стандартна верхня межа щоденної дозиб** | **Коментарі** |
| **5–6 кг** | **7–8 кг** | **10–15 кг** | **16–23 кг** | **24–30 кг** | **31–34 кг** | **>34 кг** |
| Інші препаратиж | Ізоніазид | 15–20 мг/кг (висока доза) | розчин 50 мг/5 мл | 8–10 мл | 15 мл | 20 мл | – | – | – | – | – | Ізоніазид у таблетках 300 мг можна призначати пацієнтам з масою тіла >20 кг.  При застосуванні ізоніазиду у високих дозах у дітей завжди додається піридоксин  (<5 р.: 12,5 мг 1 раз/добу; >4 р.: 25 мг 1 раз/добу) |
|  | табл.  100 мг | 1 | 1,5 | 2 | 3 | 4 | 4 | (>14 р.) |
| Клавулонова кислотаз | – | сусп.  5 мл (250 мг Amx/ 62,5 мг CIv)з | 2 мл 2 рази/ добуз | 3 мл 2 рази/ добуз | 5 мл 2 рази/ добуз | 8 мл 2 рази/ добуз | 10 мл 2 рази/ добуз | (>14 р.) | (>14 р.) | – | Для прийому тільки з карбапенемами |
| Канаміцин | 15–20 мг/кг | ампули 500 мг/ 2 мле | 0,4 мл | 0,6 мл | 0,8– 1,0 мл | 1,2– 1,5 мл | 2,0 мл | (>14 р.) | (>14 р.) | 1 г | Також доступні  ампули 1 г (3 мл) |
| Капреоміцин | 15–20 мг/кг | ампули 500 мг/ 2 мле | 0,4 мл | 0,6 мл | 0,8– 1,0 мл | 1,2– 1,5 мл | 2,0 мл | (>14 р.) | (>14 р.) | 1 г | Також доступні ампули 1 г (2 мл) |
| Гатіфлоксацин | – | табл. 400 мг | – | – | – | – | – | – | – | – | Не застосовується у пацієнтів віком <18 р (зараз відсутній продукт гарантованої якості) |
| **Група** | **Препарат** | **Щоденна доза залежно від маси тіла** | **Форма випуску** | **Діапазон маси тіла для пацієнтів молодше 14 роківa** | | | | | | | **Стандартна верхня межа щоденної дозиб** | **Коментарі** |
| **5–6 кг** | **7–8 кг** | **10–15 кг** | **16–23 кг** | **24–30 кг** | **31–34 кг** | **>34 кг** |
| Інші препаратиж | Ізоніазид | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | Не застосовується у пацієнтів віком <18 р (зараз відсутній продукт гарантованої якості) |

**Примітка.** Скорочення: >14 р. – застосування окремих схем дозування для пацієнтів старше 14 років; в/в – внутрішньовенно; д.т. – диспергована таблетка; капс. – капсули; пн/ср/пт – понеділок, середа, п’ятниця; сусп. – суспензія; табл. – таблетки.

aДозування були визначені ГРН для Настанови ВООЗ із лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу (оновлення 2018 р.) та Глобальною робочою групою ВООЗ із ФК/ФД ПТП, а також іншими експертами. Вони ґрунтуються на новіших оглядах та передових практиках у лікуванні МР/Риф-ТБ. Для певних препаратів дозування було визначено за результатами фармакокінетичного моделювання на основі принципів алометричного масштабування (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008, 48: 303–332). Через фармакокінетичні властивості певних препаратів запропоновані дози можуть перевищувати наведені в таблиці діапазони (мг/кг/день) для досягнення у крові концентрації, подібної до цільових рівнів у середнього здорового пацієнта. У пацієнтів з масою тіла >30 кг слід застосовувати дозування для пацієнтів віком >1 рік, якщо не зазначено інше. Якщо для одного діапазону маси тіла вказано декілька варіантів дозування, слід обирати нижчий або вищий варіант залежно від того, чи пацієнт ближчий до нижнього чи верхнього діапазону маси тіла. Слід застосовувати найближче до цільового показника дозування (мг/кг/день), що є зручнішим при використанні пероральної або парентеральної рідини, а також доступних твердих форм різного дозування. За можливості слід уникати поділу таблеток. Рекомендовано проводити фармакологічний моніторинг у випадках, коли дозування наближується до нижчої або верхньої межі діапазону, щоб мінімізувати небажані наслідки лікування через надмірну чи недостатню дію препарату (особливо при застосуванні ін’єкційних препаратів, лінезоліду та фторхінолонів).

бКлініцисти можуть прийняти рішення про перевищення цих значень в окремих випадках для покращення терапевтичного ефекту.

вРекомендовано уникати застосування твердих лікарських форм для пацієнтів у низьких вагових діапазонах, замість цього використовуючи розчин у 10 мл води, що може допомогти прийому, проте біодоступність чітко не визначено (за можливості краще використовувати дисперговані таблетки).

гВ осіб з масою тіла >44 кг рекомендовано застосовувати дозу 600 мг.

дМожливе застосування у дітей віком 3–5 років. Застосування половини дорослої таблетки 50 мг у дітей не призводить до таких самих рівнів у крові, які було відзначено у дослідженнях при застосуванні педіатричної таблетки 25 мг. Біодоступність може змінитися, якщо таблетку 50 мг поділити, розчавити або розчинити.

еЩоденна доза із врахуванням показників маси тіла для прийому протягом 6 або 7 днів на тиждень (у розкладах пн/ср/пт дозування може бути вищим). Наведені об’єми дозування можуть відрізнятися залежно від приготування. Стрептоміцин можна розводити трьома різними способами. Дозування ближче до верхньої межі мг/кг/день є небажаним. Для внутрішньовенного застосування об’єм може бути збільшено.

жУ настановах ВООЗ 2018 р. застосування цих препаратів більше не рекомендовано (канаміцин, капреоміцин), рекомендовано лише як супутній препарат (амоксіцилін-клавуланова кислота) або не включено через недостатню кількість даних з останнього аналізу довгострокових схем лікування МРТБ у дорослих (гатіфлоксацин, ізоніазид та тіоацетазон).

зДоступний лише у комбінації з амоксіциліном як ко-амоксіклав. Призначається лише разом з карбапенемами, наприклад в дозі 125 мг 2 рази/добу або 125 мг 3 рази/добу для пацієнтів у ваговому діапазоні 24–30 кг.

Для більш детального застосування препаратів *див.* текст настанови.

1. Група A: левофлоксацин/моксіфлоксацин, бедаквілін, лінезолід; Група B: клофазимін, циклосерін/теризидон; група  C: етамбутол, деламанід, піразинамід, іміпенем-циластатин, меропенем, амікацин (стрептоміцин), етіонамід/протіонамід, амоксіцилін-клавуланова кислота (*див.* такожтаблицю 2.1). [↑](#footnote-ref-1)
2. Іміпенем-циластатин та меропенем призначають з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах в комбінації з амоксіциліном. Амоксіцилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним ПТП, і вона не має застосовуватися без іміпенем-циластатину або меропенему. [↑](#footnote-ref-2)
3. Заходи з формування прихильності до лікування включають соціальну підтримку, зокрема надання матеріальної допомоги (продукти харчування, грошова винагорода, оплата проїзду тощо), психологічну підтримку, нагляд, наприклад, візити до місця проживання пацієнта або залучення цифрових технологій (SMS-повідомлення, телефонні дзвінки), моніторинг прийому лікарських засобів та навчання персоналу. Такі втручання обирають на основі оцінювання індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавачів медичних послуг та умов впровадження. [↑](#footnote-ref-3)
4. Варіанти нагляду за лікуванням включають DOT, нещоденне DOT, лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відео (VOT) або лікування без нагляду. [↑](#footnote-ref-4)
5. Відстеження означає спілкування з пацієнтом, включаючи SMS-повідомлення, телефонні дзвінки (голосові повідомлення) або візити за місцем проживання пацієнта. [↑](#footnote-ref-5)
6. Контроль за прийомом препаратів може здійснюватися за допомогою цифрового приладу, що вимірює час між відкриванням боксу з лікарськими засобами та може мати функцію голосового нагадування або надсилання SMS для нагадування пацієнту про необхідність прийому препаратів (окрім запису часу відкривання боксу). [↑](#footnote-ref-6)
7. Матеріальною підтримкою може бути надання продуктів харчування або фінансової підтримки, наприклад, годування, продуктові корзини, харчові добавки, продовольчі купони, пільговий проїзд, грошова допомога, житлові пільги або фінансова винагорода. Така підтримка стосується непрямих витрат пацієнтів або їх опікунів на доступ до медичного обслуговування та, можливо, має на меті пом’якшення наслідків втрати доходу у зв’язку із захворюванням. [↑](#footnote-ref-7)
8. Психологічна підтримка може включати психологічні консультації або групи взаємодопомоги. [↑](#footnote-ref-8)
9. Навчання персоналу може здійснюватися через навчання формуванню прихильності, включаючи схеми або візуальні пам’ятки, навчальні та комп’ютерні засоби для нагадування і допомоги у прийнятті рішень. [↑](#footnote-ref-9)
10. Кількість пацієнтів, виділена у цьому розділі, означає обсяг вибірки кожного дослідження. Проте обсяг вибірки для аналізу потім було змінено залежно від доступності ІДП по кожному результату (належні результати лікування; смертельні наслідки). [↑](#footnote-ref-10)
11. Зниження ефективності й токсичності ізоніазиду було пов’язане з підвищенням метаболізму (ацетиляції) у деяких осіб, що визначається за мутаціями гену N-ацетилтрансферази 2-го типу (NAT2). [↑](#footnote-ref-11)
12. Асоціація історії попереднього лікування ТБ із Hрез-ТБ є менш сильною, ніж із МРТБ. Тому попереднє лікування ТБ є менш надійним індикатором Hрез-ТБ, що свідчить про важливість проведення лабораторної діагностики. [↑](#footnote-ref-12)
13. Скоригований за вихідними даними QTc. Повідомлялося про подовження інтервалу QT та деякі випадки виникнення двонаправленої шлуночкової тахікардії. Слід уникати призначення у пацієнтів з відомим подовженням інтервалу QT або гіпокаліємією, а також з іншими препаратами, що спричинюють подовження інтервалу QT. [↑](#footnote-ref-13)
14. Слід зазначити, хоча на сьогодні більшість країн закупає КПДФ з чотирьох компонентів через Глобальний механізм забезпечення лікарськими засобами (GDF) в межах партнерства Стратегії ВООЗ «Стоп ТБ», в умовах, коли доступним є лише КПДФ з трьох компонентів (HRZ), етамбутол слід додавати окремо. [↑](#footnote-ref-14)
15. Ізольована мутація *katG* або *inhA* може відповідати на варіабельні рівні мінімальної інгібіторної концентрації. Це означає, що мутації *inhA* не завжди виявляють резистентність до ізоніазиду у низьких дозах, або що мутації *katG* обов’язково корелюють з резистентністю до ізоніазиду у високих дозах. Наявність обох мутацій зазвичай свідчить про резистентність високого рівня *(36)*. [↑](#footnote-ref-15)
16. Дослідження, розглянуті під час проведення аналізу ІДП, включали застосування схем, що містять левофлоксацин (зазвичай у дозі 750–1000 мг/добу), моксіфлоксацин (400 мг/добу) або гатіфлоксацин (400 мг/добу), а також фторхінолони ранніх поколінь (ципрофлоксацин та офлоксацин), застосування яких більше не рекомендовано для лікування ЛС-ТБ. Застосування канаміцину (Km) та капреоміцину (Cm) на сьогодні не рекомендовано при лікуванні ЛС-ТБ. [↑](#footnote-ref-16)
17. Іміпенем-циластатин та меропенем призначають з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах в комбінації з амоксіциліном. Амоксіцилін-клавуланова кислота (Amx-CIv) не вважається додатковим ефективним ПТП, і вона не має застосовуватися без іміпенем-циластатину або меропенему. [↑](#footnote-ref-17)
18. Враховуючи наявність дуже малої кількості випробувань або інших досліджень щодо паралельного порівняння препаратів для лікування МРТБ у схемах із різним дозуванням, не очікується, що рекомендації з корекції дозування залежатимуть від результатів систематичного огляду. [↑](#footnote-ref-18)
19. *Див.* також текст, таблицю 2.3 та онлайн-додатки 7–9 для отримання додаткової інформації щодо оцінювання та інших факторів, розглянутих ГРН під час зміни класифікації препаратів у довгострокових схемах лікування МРТБ, за даними таблиці 2.1. [↑](#footnote-ref-19)
20. Певні проблеми виникають з таблетками деламаніду, вміст яких особливо неприємний на смак (див. підсумок неопублікованих даних для оновлення настанови 2018 р. в онлайн-додатку 9). [↑](#footnote-ref-20)
21. Характеристики попередніх довгострокових («традиційних») схем описано у настановах ВООЗ із лікування МРТБ 2011 та 2016 рр. *(2, 6)*. [↑](#footnote-ref-21)
22. В іншому випадку ці рекомендації стосуються 9–12-місячних режимів, враховуючи, що деякі пацієнти потребують трохи більше 11 міс для завершення лікування за короткостроковою схемою внаслідок нетривалих перерв у лікуванні. [↑](#footnote-ref-22)
23. Канаміцин – Km, моксіфлоксацин – Mfx, клофазимін – Cfz, етіонамід – Eto, етамбутол – E, піразинамід – Z, ізоніазид у високих дозах – Hh. [↑](#footnote-ref-23)
24. За відсутності інформації щодо мутацій в окремого пацієнта дані про частоту одночасного виникнення обох мутацій можуть свідчити про ймовірність ефективності більш короткого режиму за певних епідеміологічних умов. [↑](#footnote-ref-24)
25. Результати лікування, розглянуті для цього запитання, охоплювали наступне: 1) одужання (невдача лікування); 2) своєчасний початок відповідного лікування; 3) попередження набуття або посилення медикаментозної резистентності; 4) виживаність (смертність від ТБ); 5) період ремісії після завершення курсу лікування; тривале одужання (рецидив); 6) надання послуг з підтримки прихильності до лікування (відмова чи переривання лікування через відсутність прихильності); 7) охоплення популяції або доступ до відповідного лікування ЛС-ТБ; 8) конверсія мазку або культурального дослідження під час лікування; 9) прискорене виявлення медикаментозної резистентності; 10) уникнення непотрібного лікування МРТБ; 11) охоплення популяції або доступ до діагностики ЛС-ТБ; 12) запобігання або припинення передачі ЛС-ТБ іншим людям, зокрема іншим пацієнтам та медпрацівникам; 13) найкоротша можлива тривалість лікування; 14) уникнення побічних реакцій та небажаних явищ при застосуванні ПТП; 15) вартість для пацієнта, зокрема прямі медичні витрати та інші витрати (на транспорт, втрата заробітку через непрацездатність); 16) зникнення ознак та симптомів ТБ; здатність продовжувати звичайну життєдіяльність; 17) взаємодія ПТП з іншими препаратами; 18) витрати для програми контролю ТБ (*див.* також Додаток 1). [↑](#footnote-ref-25)
26. Результати наведено у Додатку 1. Вони включають: 1) одужання/завершене лікування; 2) культуральну конверсію через 6 міс.; 3) невдачу лікування; 4) рецидив; 5) виживання (або смертельний наслідок); 6) виникнення небажаних явищ (ступінь тяжкості, тип, клас органів); 7) прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності). [↑](#footnote-ref-26)
27. Заходи з формування прихильності до лікування включають соціальну підтримку, зокрема надання матеріальної допомоги (продукти харчування, грошова винагорода, оплата проїзду тощо), психологічну підтримку, нагляд, наприклад, візити до місця проживання пацієнта або залучення цифрових технологій (SMS-повідомлення, телефонні дзвінки), моніторинг прийому лікарських засобів та навчання персоналу. Такі втручання обирають на основі оцінювання індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавачів медичних послуг та умов впровадження. [↑](#footnote-ref-27)
28. Варіанти нагляду за лікуванням включають DOT, нещоденне DOT, лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відео (VOT) або лікування без нагляду. [↑](#footnote-ref-28)
29. Відстеження означає спілкування з пацієнтом, включаючи SMS-повідомлення, телефонні дзвінки (голосові повідомлення) або візити за місцем проживання пацієнта. [↑](#footnote-ref-29)
30. Контроль за прийомом препаратів може здійснюватися за допомогою цифрового приладу, що вимірює час між відкриванням боксу з лікарськими засобами та може мати функцію голосового нагадування або надсилання SMS для нагадування пацієнту про необхідність прийому препаратів (окрім запису часу відкривання боксу). [↑](#footnote-ref-30)
31. Матеріальною підтримкою може бути надання продуктів харчування або фінансової підтримки, наприклад, годування, продуктові корзини, харчові добавки, продовольчі купони, пільговий проїзд, грошова допомога, житлові пільги або фінансова винагорода. Така підтримка стосується непрямих витрат пацієнтів або їх опікунів на доступ до медичного обслуговування та, можливо, має на меті пом’якшення наслідків втрати доходу у зв’язку із захворюванням. [↑](#footnote-ref-31)
32. Психологічна підтримка може включати психологічні консультації або групи взаємодопомоги. [↑](#footnote-ref-32)
33. Навчання персоналу може здійснюватися через навчання формуванню прихильності, включаючи схеми або візуальні пам’ятки, навчальні та комп’ютерні засоби для нагадування і допомоги у прийнятті рішень. [↑](#footnote-ref-33)
34. Результати наведено у Додатку 1. Вони включають: 1) прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності); 2) результати звичайного лікування ТБ: одужання або завершення курсу лікування, невдача лікування, рецидив, виживання/смертність; 3) небажані явища внаслідок прийому ПТП (ступінь тяжкості, тип, клас органів); 4) вартість для пацієнта, зокрема прямі медичні витрати та інші витрати (на транспорт, втрата заробітку через непрацездатність); 5) вартість для системи охорони здоров’я. [↑](#footnote-ref-34)
35. Результати наведено у Додатку 1. Вони включають: 1) одужання (невдача лікування); 2. своєчасний початок відповідного лікування; 3) попередження набуття або посилення лікарської резистентності; 4) виживаність (смертність від ТБ); 5) період ремісії після завершення курсу лікування; продовження лікування (рецидив); 6) надання послуг з підтримки прихильності до лікування (відмова чи переривання лікування через відсутність прихильності); 7) охоплення популяції або доступ до відповідного лікування ЛС-ТБ; 8) конверсія мазку або культурального дослідження під час лікування; 9) прискорене виявлення лікарської резистентності; 10) уникнення непотрібного лікування МРТБ; 11) охоплення популяції або доступ до діагностики ЛС-ТБ; 12) запобігання або припинення передачі ЛС-ТБ іншим людям, зокрема іншим пацієнтам та медпрацівникам; 13) найкоротша можлива тривалість лікування; 14) уникнення токсичних ефектів та небажаних реакцій при застосуванні ПТП; 15) вартість для пацієнта, зокрема прямі медичні витрати та інші витрати (на транспорт, втрата заробітку через непрацездатність); 16) зникнення ознак та симптомів ТБ; здатність продовжувати звичайну життєдіяльність; 17) взаємодія ПТП з іншими препаратами; 18) витрати для програми контролю ТБ. [↑](#footnote-ref-35)
36. Результати наведено у Додатку 1. Вони включають: 1) прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності); 2) результати звичайного лікування ТБ: одужання або завершення курсу лікування, невдача лікування, рецидив, виживання/смертність; 3) небажані явища внаслідок прийому ПТП (ступінь тяжкості, тип, клас органів); 4) набуття (посилення) лікарської резистентності; 5) вартість для пацієнта, зокрема прямі медичні витрати та інші витрати (на транспорт, втрата заробітку через непрацездатність); 6) вартість для системи охорони здоров’я. [↑](#footnote-ref-36)
37. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients. *PLoS Med*, 2012, 9(8): el001300. [↑](#footnote-ref-37)
38. Співробітників ВООЗ/GTB також було запрошено взяти участь у розробці настанови АТТ/ЦКЗ/АТІХ. [↑](#footnote-ref-38)
39. На час формулювання цього запитання PICO характеристики довгострокової та короткострокової схеми лікування було наведено у Настанові ВООЗ з лікування ЛС-ТБ, оновлення від 2016 р. (apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf). Попередні рекомендації ВООЗ щодо застосування довгострокової схеми наведено у настанові 2011 р. (whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583\_eng.pdf). Рекомендовані ВООЗ довгострокові схеми, на які є посилання у цьому додатку, мають тривалість 18 міс або довше. [↑](#footnote-ref-39)
40. Доказові дані щодо цього запитання PICO використовуватимуться для перегляду рекомендованої на сьогодні довгострокової схеми (*див.* таблицю 6 у *(6)*). Крім того, планується дослідження щодо найкращого застосування бедаквіліну та деламаніду, а також комбінованого використання цих препаратів. [↑](#footnote-ref-40)
41. Наявною є дуже мала кількість досліджень щодо паралельного порівняння різних дозувань препаратів при лікуванні МРТБ. З появою нових даних буде проведено оновлення систематичного огляду із визначенням результатів. [↑](#footnote-ref-41)
42. Також корисною були б додаткові дані щодо ефективності та безпеки застосування ін’єкційних препаратів, що використовували тричі на тиждень (у дозі 15 або 25 мг/кг/день), порівняно до щоденного застосування. [↑](#footnote-ref-42)
43. Препарати групи D3: парааміносаліцилова кислота, іміпенем-циластатин, меропенем, амоксіцилін-клавуланова кислота (що призначається окремо або разом із карбапенемами), тіоацетазон. [↑](#footnote-ref-43)
44. На сьогодні ще не авторизований Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США, Європейською агенцією з лікарських засобів або іншими регуляторними органами. [↑](#footnote-ref-44)
45. Дані щодо визначення «ефективні препарати» *див.* у частині «Впровадження рекомендацій» розділу 2. Доказові дані для цього запитання PICO використовуватимуться для перегляду рекомендованої на сьогодні довгострокової схеми (*див.* таблицю 6 у *(6)*). [↑](#footnote-ref-45)
46. Ця рекомендація, наведена у настанові ВООЗ 2011 р., була заснована на моделюванні даних пацієнтів на довгострокових схемах лікування, в яких було виявлено підвищені показники ризику відмови від лікування через скорочення частоти проведення культурального дослідження у фазі продовження *(69).* [↑](#footnote-ref-46)
47. Жоден з результатів не було оцінено за цією категорією. [↑](#footnote-ref-47)
48. Популяції, як очікується, відрізнятимуться для двох підпитань: пацієнти, яких було прооперовано, з більшою вірогідністю матимуть ТБ-ШМР, а особи з ВІЛ на АРТ будуть особливо важливими для першого підпитання. [↑](#footnote-ref-48)
49. Стандартні практики: регулярне отримання ПТП, консультації з лікарем або іншим медпрацівником за потреби; безкоштовні ПТП; надання основної інформації/навчання щодо аспектів лікування ТБ. [↑](#footnote-ref-49)