**Настанова з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з туберкульозом**

Цей документ є перекладом «Настанови з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з туберкульозом» (оновлене видання, 2017 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 3](#_Toc15726926)

[ПОДЯКА 5](#_Toc15726927)

[ДЕКЛАРАЦІЯ ТА ВРЕГУЛЮВАННЯ КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ 7](#_Toc15726928)

[КОРОТКИЙ ОГЛЯД 10](#_Toc15726929)

[Короткий огляд рекомендацій 12](#_Toc15726930)

[Короткий огляд змін, внесених до настанови 2017 р., та стратегічні рекомендації   
щодо лікування чутливого ТБ в інших чинних настановах ВООЗ 17](#_Toc15726931)

[ВСТУП 25](#_Toc15726932)

[МЕТА 25](#_Toc15726933)

[МЕТОДИ ОНОВЛЕННЯ НАСТАНОВИ 26](#_Toc15726934)

[Об’єм внесених змін 26](#_Toc15726935)

[Ключові питання 27](#_Toc15726938)

[Достовірність доказових даних та переконливість рекомендацій 27](#_Toc15726939)

[Оцінювання доказових даних та їх класифікація 28](#_Toc15726941)

[Зовнішнє оцінювання 31](#_Toc15726944)

[Публікація, розповсюдження, впровадження, оцінювання та строк дії 31](#_Toc15726945)

[РЕКОМЕНДАЦІЇ ВООЗ 33](#_Toc15726946)

[1. Лікування чутливого ТБ 33](#_Toc15726947)

[1.1. Ефективність 4-місячної схеми лікування із застосуванням фторхінолону  
порівняно зі стандартною 6-місячною схемою лікування 2HRZE/4HR  
у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом легень 33](#_Toc15726948)

[1.2. Ефективність лікування туберкульозу за допомогою комбінованих   
препаратів з фіксованим дозуванням порівняно з монопрепаратами   
у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом 35](#_Toc15726955)

[1.3. Ефективність переривчастого прийому (тричі на тиждень)  
протитуберкульозних препаратів як під час інтенсивної, так і протягом підтримувальної фази лікування, порівняно із щоденним прийомом 36](#_Toc15726961)

[1.4. Початок антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ 39](#_Toc15726967)

[1.5. Ефективність курсу лікування туберкульозу тривалістю понад 8 міс порівняно  
зі стандартизованим 6-місячним курсом лікування у пацієнтів з чутливим  
до лікарських засобів туберкульозом легень та коінфекцією ВІЛ/ТБ 42](#_Toc15726972)

[1.6. Застосування ад’ювантних стероїдів при лікуванні позалегеневого  
туберкульозу 43](#_Toc15726977)

[1.7. Емпіричне застосування схеми лікування категорії II за класифікацією ВООЗ  
для пацієнтів, що потребують повторного курсу лікування туберкульозу 44](#_Toc15726983)

[2. Забезпечення підтримки пацієнтів 47](#_Toc15726989)

[2.1. Надання комплексних послуг для пацієнтів з чутливим та хіміорезистентним туберкульозом: ефективність догляду та підтримки пацієнтів 47](#_Toc15726990)

[2.2. Модель догляду за пацієнтами з хіміорезистентним туберкульозом:   
переваги децентралізованої моделі лікування пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом порівняно з централізованою моделлю 60](#_Toc15727008)

[ЛІТЕРАТУРА 67](#_Toc15727042)

[Додаток 1. Розробники настанови 82](#_Toc15727043)

[Додаток 2. Клінічні запитання PICO 86](#_Toc15727044)

[Додаток 3. Профілі доказових даних за системою GRADE 92](#_Toc15727045)

[Додаток 4. Таблиці доказових даних для прийняття рішень 92](#_Toc15727046)

[Додаток 5. Звіти систематичних оглядів 92](#_Toc15727047)

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| **DOT** | лікування під безпосереднім наглядом  (directly observed treatment) |
| **E** | етамбутол |
| **Gfx** | гатифлоксацин |
| **GRADE** | Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) |
| **KNCV** | Нідерландське королівське товариство із боротьби з туберкульозом (Royal Dutch Tuberculosis Foundation) |
| **Mfx** | моксифлоксацин |
| **PICO** | визначення стратегій за допомогою питань PICO: Population (населення), Intervention (втручання), Comparator (компаратор), Outcomes (результати) |
| **RFP** | рифапентин |
| **RIF або R** | рифампіцин |
| **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 |
| **АТІХ** | Американське товариство інфекційних хвороб |
| **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) |
| **КПФД** | комбіновані препарати з фіксованим дозуванням |
| **ЛЖВ** | люди, які живуть з ВІЛ |
| **МРТБ** | мультирезистентний туберкульоз |
| **НУО** | неурядова організація |
| **СВІС** | синдром відновлення імунної системи |
| **СНІД** | синдром набутого імунодефіциту людини |
| **ТБ** | туберкульоз |
| **ТМЧ** | тест на медикаментозну чутливість |
| **ЦКЗ** | Центри з контролю та профілактики захворювань США |

# ПОДЯКА

Рекомендації та коментарі, які містяться в цьому документі, були сформульовані Групою з розробки настанови, що була скликана під егідою Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом у Женеві (Швейцарія) з 11 по 13 липня 2016 р. ВООЗ із вдячністю відзначає внесок членів Групи з розробки настанови.

Holger Schünemann (методолог GRADE) очолював засідання Групи з розробки настанови, на якому було зібрано, синтезовано та оцінено доказові дані, що дало змогу переглянути на оновити чинну настанову 2017 р.

Висловлюється подяка експертам Групи з розробки настанови, які надавали поради перед, під час та після засідання: Si Thu Aung, Frank Bonsu, Jeremiah Chakaya, Lucy Chesire, Daniela Cirillo, Poonam Dhavan, Kelly Dooley, Kathy Fiekert, Mike Frick, Andrei Mariandyshev, Nguyen Viet Nhung, Ejaz Qadeer, Abdul Hamid Salim, Simon Schaaf, Pedro Suarez, Carrie Tudor, Justin Wong Yun Yaw.

Важливо відзначити, що цю роботу не було б завершено без допомоги Американського торакального товариства, Центрів з контролю та профілактики захворювань США, Американського товариства інфекційних хвороб, які, згідно угоди щодо обміну доказовими даними, надавали їх на ранніх етапах досліджень, так само як і результати систематичних оглядів з лікування чутливого туберкульозу, необхідних для оновлення настанови[[1]](#footnote-1). Це партнерство також дозволило Керівному комітету ВООЗ налагодити плідну співпрацю з групами дослідників для підготовки та презентації профілів доказових даних на засіданні Групи з розробки настанови. ВООЗ висловлює свою вдячність наступним установам: Університету Каліфорнії (Сан-Франциско, США), Університету МакГілла у Монреалі (Канада), Університету Сіднея (Австралія), Школі громадського здоров’я та охорони здоров’я у Блумберзі імені Джонса Гопкінса (Балтімор, США), Університету Британської Колумбії (Ванкувер, Канада), а також їх співробітникам (Narges Alipanah, Leila Chaisson, Gregory Fox, Jennifer Ho, James Johnston, Richard Menzies, Cecily Miller, Payam Nahid).

ВООЗ висловлює вдячність Групі зовнішніх рецензентів, які переглянули готовий документ: Riitta Dlodlo, Celine Garfin, Vaira Leimane, Lee Reichman, Rohit Sarin, Fraser Wares, Dalene von Delft. Наступні працівники ВООЗ із регіональних бюро отримали фінальний проект настанови для рецензування: Mohamed Aziz (Східне Середземномор’я), Masoud Dara (Європа), Mirtha Del Granado (Північна та Південна Америки), Md Khurshid Alam Hyder (Південно-східна Азія), Daniel Kibuga (Африка) та Nobuyuki Nishikiori (Західна частина Тихоокеанського регіону).

Написання цієї настанови координували Giuliano Gargioni, Linh Nguyen та Elizabeth Harausz під керівництвом Malgorzata Grzemska на чолі з Mario Raviglione (директор Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом). Автори відзначають внесок працівників ВООЗ, що входили до Керівного комітету з розробки настанови, який надавав технічні поради протягом усього періоду розробки настанови: 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 і управління деклараціями інтересів та Annabel Baddeley і Lana Syed – щодо перегляду розділів з туберкульозу/ВІЛ та догляду за пацієнтами.

Natacha Barras забезпечила адміністративну підтримку.

Остаточний варіант документу було прийнято після отримання коментарів на початку 2016 р. від членів Групи з розробки настанови, зовнішніх рецензентів та Керівного комітету ВООЗ з розробки настанови перед поданням до затвердження Комітетом ВООЗ із перегляду настанов у січні 2017 р. відповідно до внутрішніх правил ВООЗ. ВООЗ висловлює подяку Агентству США з міжнародного розвитку за фінансову підтримку грантами US-2015-823 та US-2015-827. Зміст даної публікації не обов’язково має відображати точку зору Агентства США з міжнародного розвитку або уряду Сполучених Штатів.

# ДЕКЛАРАЦІЯ ТА ВРЕГУЛЮВАННЯ КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ

Предмет оновлення «Настанови з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з туберкульозом», а також склад Групи з розробки настанови, відповідають політиці ВООЗ щодо конфлікту інтересів. Усі учасники процесу розробки та складання даного документу заповнили форму Декларації ВООЗ щодо наявності/відсутності конфлікту інтересів. Усі заповнені декларації було оцінено трьома членами Керівної групи з метою виявлення будь-яких можливих фінансових або інтелектуальних конфліктів інтересів. У деяких випадках існувала можливість виникнення подібних конфліктів інтересів, тому цих учасників було виключено з Групи із розробки настанови – таке рішення приймали після обговорення з Директором Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом, Керівним Комітетом ВООЗ та юридичним відділом ВООЗ. Представництво у Групі з розробки настанови членів різних організацій мало зменшити вірогідність виникнення будь-яких потенційних конфліктів інтелектуальних інтересів. Група складалася з представників технічних партнерів та наукових кіл, методиста GRADE, керівників національних програм з контролю туберкульозу з різних регіонів ВООЗ, представників громадських організацій, експертів з центрів співпраці ВООЗ, професійних організацій та представників Міжнародної організації з проблем міграції (*див.* Додаток 1).

До початку роботи Групи з розробки настанови було оприлюднено біографії її членів, а Керівний Комітет ВООЗ, який було створено для підготовки процесу оновлення настанови, перевірив заповнені форми усіх присутніх на початку засідання.

**Група з розробки настанови**

Наступні члени заявили про відсутність конфлікту інтересів: Si Thu Aung, Frank Bonsu, Jeremiah Chakaya, Lucy Chesire, Daniela Cirillo, Poonam Dhavan, Kathy Fiekert, Andrei Mariandyshev, Nguyen Viet Nhung, Ejaz Qadeer, Abdul Hamid Salim, Holger Schünemann, Pedro Suarez, Justin Wong Yun Yaw.

Наступні члени заявили про наявність конфлікту інтересів, але було прийнято рішення, що це не є конфліктом інтересів відповідно до політики ВООЗ або завдань засідання:

*Kelly Dooley* заявила, що не отримувала зарплатню від фармацевтичних компаній під час її роботи на наступних посадах: співголова дослідження Групи з клінічних розробок у сфері лікування СНІДу щодо оцінювання бедаквіліну та деламаніду для лікування мультирезистентного туберкульозу; голова дослідження з оцінювання претоманіду (PA-824, експериментальний препарат) при лікуванні чутливого до протитуберкульозних препаратів туберкульозу; дослідник у клінічних випробуваннях із застосуванням рифапентину для лікування латентної туберкульозної інфекції у вагітних жінок, з оцінювання застосування рифапентину для скорочення курсу лікування пацієнтів з туберкульозом легень, з оцінювання застосування рифампіцину та левофлоксацину у високих дозах для лікування туберкульозного менінгіту у дітей, з оцінювання застосування ізоніазиду у високих дозах для лікування мультирезистентного туберкульозу, а також застосування деламаніду для лікування мультирезистентного туберкульозу у дітей з ВІЛ-інфекцією та без неї.

*Mike Frick* заявив, що його організація отримала некомерційну підтримку: 1) для проведення досліджень та розвиток лікування туберкульозу; 2) для проведення симпозіуму на засіданні Міжнародного союзу із боротьби з туберкульозом та легеневими захворюваннями; 3) для підвищення фінансування досліджень та розробок у сфері лікування ТБ, а також підвищення доступу до втручань на основі доказових даних; 4) для управління консультативною групою з дослідження населення.

*Simon Schaaf* заявив про отримання грантів на дослідження фармакокінетики препаратів другого ряду для дітей та вивчення профілактичної терапії при мультирезистентному туберкульозі.

*Carrie Tudor* заявила, що діяльність її організації щодо проектів з лікування туберкульозу та мультирезистентного туберкульозу фінансується з Фонду Елі Ліллі.

**Група зовнішнього рецензування**

Наступні члени Групи зовнішнього рецензування заявили про відсутність конфлікту інтересів стосовно завдань засідання: Riitta Dlodlo, Celine Garfin, Lee Reichman, Vaira Leimane, Rohit Sarin, Fraser Wares та Dalene von Delft. Остаточний варіант даного керівного документу переглядали наступні працівники регіональних бюро ВООЗ: Masoud Dara (Європа), Mirtha Del Granado (Північна та Південна Америки), Daniel Kibuga (Африка), Md Khurshid Alam Hyder (Південно-Східна Азія), Mohamed Aziz (Східне Середземномор’я) та Nobuyuki Nishikiori (західна частина Тихоокеанського регіону).

**Група систематичного огляду**

Дослідники, які систематично переглядали доказові дані:

* Narges Alipanah, Cecily Miller, Payam Nahid (керівник групи щодо запитань PICO 1, 2 та 7–10) (Університет штату Каліфорнія, Сан-Франциско, США); Leila Chaisson (Школа громадського здоров’я та охорони здоров’я у Блумберзі імені Джонса Гопкінса, Балтимор, США);
* Richard Menzies (керівник групи з розробки питань PICO 3, 4 та 6) (Університет МакГілла, Монреаль, Канада); James Johnston (Університет Британської Колумбії, Ванкувер, Канада);
* Gregory Fox (керівник групи з розробки питань PICO 11), Jennifer Ho (Університет Сіднея, Австралія).

Вищезазначені особи не брали участь у складанні стратегічних рекомендацій.

Наступні особи з них заявили про відсутність конфлікту інтересів стосовно завдань та відвідання ними засідання: Narges Alipanah, Jennifer Ho та James Johnston.

*Payam Nahid* заявив про конфлікт інтересів: його дослідницька група отримала підтримку від Центрів з контролю та профілактики захворювань США згідно з федеральним договором щодо підтримки клінічних дослідницьких груп у Сан-Франциско (США) та Ханої (В’єтнам). Але було прийнято рішення, що це не є конфліктом інтересів відповідно до політики ВООЗ або завдань засідання.

# Короткий огляд

Оновлення «Настанови з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з туберкульозом»є важливим у контексті Стратегії Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) з ліквідації туберкульозу (ТБ), що рекомендує лікування та надання підтримки усім пацієнтам з ТБ. Метою даного оновлення є застосування найбільш достовірних існуючих даних щодо лікування ТБ, чутливого до лікарських засобів (*далі* – чутливого ТБ), впровадження процедур забезпечення відповідного догляду за пацієнтами та надання їм підтримки. Оновлення настанови також сприятиме прийняттю стратегічних рішень у цій галузі керівниками національних програм з контролю щодо ТБ, представниками національних урядових структур та медичними працівниками незалежно від географічних, економічних та соціальних умов у країні.

Завданнями оновленої «Настанови з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з туберкульозом» є:

1) надання оновлених рекомендацій на основі найновіших даних щодо лікування чутливого ТБ та догляду за пацієнтами;

2) поєднання нових рекомендацій разом з усіма чинними та існуючими рекомендаціями ВООЗ щодо лікування чутливого ТБ та догляду за пацієнтами з ТБ.

Під егідою Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом (ВООЗ/GTB) було скликано засідання Групи з розробки настанови, що тривало протягом 11–13 липня 2016 р., з метою оцінювання наявних доказових даних щодо основних аспектів лікування чутливого ТБ та догляду за пацієнтами, а також визначення рекомендацій для оновлення четвертого видання «Настанови з лікування туберкульозу», опублікованого у 2010 р. *(1)*. До складу Групи з розробки настанови увійшла мультидисциплінарна група незалежних експертів з ТБ.

Предметом оновлення«Настанови з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з туберкульозом» 2017 р. є:

1) оновлення попередніх науково обґрунтованих стратегічних рекомендацій, що були опубліковані у 2010 р.;

2) надання додаткових рекомендацій, заснованих на підході Системи градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання (GRADE), щодо певних аспектів догляду за пацієнтами незалежно від того, чи є їх захворювання чутливим або резистентним до протитуберкульозних препаратів (у цьому контексті було переглянуто навіть модель догляду за пацієнтами з хіміорезистентним ТБ з метою оцінювання якості наявних доказових даних).

До початку засідання Керівний комітет ВООЗ визначив декілька ключових питань, що детально обговорювалися протягом чотирьох годин онлайн-засідань членами Групи з розробки настанови. Під час цих засідань було також затверджено формат запитань PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcomes – населення, втручання, компаратор, результати), щоб декілька груп систематичного огляду змогли продовжити свою роботу.

Під час підготовки цих оновлень Американське торакальне товариство/ Центри з контролю та профілактики захворювань США/Американське товариство інфекційних хвороб (АТТ/ЦКЗ/АТІХ) також розробляли нову практичну клінічну настанову щодо лікування чутливого до лікарських засобів ТБ із залученням персоналу ВООЗ *(2)*. Наявними матеріалами обмінювалися не лише з ВООЗ, а й з колегами з Університету Каліфорнії (Сан-Франциско) та Університету МакГілла (Монреаль), які зробили свій внесок до розробки настанови АТТ/ЦКЗ/АТІХ, а також були основними джерелами оцінювання даних для настанови ВООЗ.

Групою з розробки настанови було запропоновано провести систематичні огляди трьох клінічних запитань PICO щодо лікування чутливого ТБ (PICO 1, 2 та 9) та двох запитань щодо догляду за пацієнтами (PICO 10 та 11), тоді як для решти шести запропонованих Групою запитань PICO (PICO 3–8) було використано доказові дані, отримані в результаті проведення систематичних оглядів для нещодавно оновленої настанови АТТ/ЦКЗ/АТІХ *(2)*.

Запитання PICO, що розглядалися Групою з розробки настанови, стосувалися пріоритетних напрямків лікування чутливого ТБ, а саме: застосування 4-місячних схем лікування фторхінолоном, ефективності комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (КПФД), частоти прийому лікарських засобів, початку антиретровірусної терапії (АРТ) та тривалості лікування ТБ для людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), ефективності застосування ад’ювантних стероїдів для лікування туберкульозного перикардиту та менінгіту, лікування пацієнтів, які потребують повторного курсу лікування; а також – визначення пріоритетних напрямків догляду за пацієнтами, а саме: ефективності контрольованого лікування під наглядом і формування прихильності до лікування та створення децентралізованої моделі нагляду за лікуванням мультирезистентного ТБ (МРТБ).

Група з розробки настанови для визначення рекомендацій застосувала підхід GRADE, окрім рекомендації щодо схеми лікування категорії ІІ через недостатню кількість доказових даних, згенерованих із використанням підходу GRADE, тому для визначення цієї рекомендації застосовували досвід найкращих практик.

Настанову було переглянуто Групою зовнішніх рецензентів, що складалася з експертів та безпосередніх користувачів з усіх регіонів ВООЗ.

## Короткий огляд рекомендацій

| **Розділ** | **Рекомендація** |
| --- | --- |
| **1. Лікування чутливого ТБ** | |
| 1.1. Ефективність 4-місячної схеми лікування фторхінолоном порівняно зі стандартною 6-місячною схемою лікування 2HRZE/4HR у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом легень | Для пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ легень не рекомендовано застосовувати 4-місячну схему лікування фторхінолоном[[2]](#footnote-2), рекомендованою залишається 6-місячна схема лікування рифампіцином 2HRZE/4HR (наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних). |
| 1.2. Ефективність лікування туберкульозу за допомогою комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням порівняно з монопрепаратами у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом | Для лікування пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ рекомендовано використовувати КПФД на відміну від монопрепаратів (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). |
| 1.3. Ефективність переривчастого прийому (тричі на тиждень) протитуберкульозних препаратів як під час інтенсивної, так і протягом підтримувальної фази лікування, порівняно із щоденним прийомом | Для всіх пацієнтів з чутливим ТБ не рекомендовано прийом препаратів тричі на тиждень як під час інтенсивної, так і протягом підтримувальної фази лікування; рекомендованим залишається щоденний прийом препаратів (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)[[3]](#footnote-3). |
| 1.4. Початок антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ | 1.4.1. Призначення АРТ рекомендовано в усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ незалежно від визначеної в них кількості лімфоцитів CD4 (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).  1.4.2. Спочатку рекомендовано розпочати курс лікування ТБ, після цього, якомога скоріше, протягом перших 8 тижнів курсу лікування слід розпочати АРТ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). У ВІЛ-позитивних пацієнтів зі значною імуносупресією (наприклад, кількість лімфоцитів CD4˂50 клітин/мм³) рекомендовано розпочинати АРТ протягом перших 2 тижнів після початку курсу лікування ТБ. |
| 1.5. Ефективність курсу лікування туберкульозу тривалістю понад 8 міс порівняно зі стандартизованим 6-місячним курсом лікування у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом легень та коінфекцією ВІЛ/ТБ | Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ легень, які знаходяться на АРТ під час лікування ТБ, рекомендовано стандартизований 6-місячний курс лікування, на відміну від подовженого курсу лікування протягом 8 міс або довше (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |
| 1.6. Застосування ад’ювантних стероїдів при лікуванні позалегеневого туберкульозу | 1.6.1. Для пацієнтів з туберкульозним менінгітом має бути проведена початкова терапія із застосуванням ад’ювантних кортикостероїдів, дексаметазону або преднізолону, протягом 6–8 тижнів (наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).  1.6.2. Для пацієнтів з туберкульозним перикардитом може бути проведена початкова терапія із застосуванням ад’ювантних кортикостероїдів (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |
| 1.7. Емпіричне застосування схеми лікування категорії II за класифікацією ВООЗ для пацієнтів, що потребують повторного курсу лікування туберкульозу | Пацієнтам, що потребують повторного курсу лікування ТБ, не рекомендовано знов призначати схему лікування категорії ІІ[[4]](#footnote-4), натомість рекомендовано провести ТМЧ для обрання нової схеми лікування (досвід найкращих практик). |
| **2. Забезпечення підтримки пацієнтів** | |
| 2.1. Надання комплексних послуг для пацієнтів з чутливим та хіміорезистентним туберкульозом: ефективність догляду та підтримки пацієнтів | 2.1.1. 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).  2.1.2. Рекомендовано запропонувати комплекс втручань з формування прихильності до лікування[[5]](#footnote-5) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, разом з вибором способу прийому лікарських засобів[[6]](#footnote-6) (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).  2.1.3. Рекомендовано запропонувати один або декілька з наступних заходів щодо формування прихильності до лікування(комплементарні та не взаємовиключні) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, або надавачам медичних послуг:  a) відстеження[[7]](#footnote-7) або контроль за прийомом лікарських засобів із застосуванням цифрових технологій[[8]](#footnote-8) (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних);  б) матеріальна підтримка пацієнта[[9]](#footnote-9) (умовна рекомендація, помірна якість доказових даних);  в) психологічна підтримка пацієнта[[10]](#footnote-10) (умовна рекомендація, низька якість доказових даних);  г) навчання персоналу[[11]](#footnote-11) (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).  2.1.4. 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, які пройшли відповідне навчання[[12]](#footnote-12),  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 надавачами медичних послуг та пацієнтами (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |
| 2.2. Модель догляду за пацієнтами з хіміорезистентним ТБ: переваги децентралізованої моделі лікування пацієнтів з МРТБ порівняно з централізованою моделлю | Рекомендовано впровадження децентралізованої моделі лікування пацієнтів з МРТБ на відміну від централізованої (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |

При впровадженні національних програм з контролю щодо ТБ керівники галузі охорони здоров’я повинні розглядати ці рекомендації у контексті епідемій ТБ у країнах, враховуючи переваги та недоліки систем охорони здоров’я, а також доступність фінансових, кадрових та інших необхідних ресурсів. Під час адаптування даних рекомендацій необхідно уникати створення протидії вже існуючим програмам лікування, забезпечувати доступ для нужденного населення, сприяти досягненню найвищого рівня охоплення якомога більшої кількості людей, водночас забезпечуючи сталість надання цих послуг. Не менш важливим є забезпечення того, щоб адаптування цієї настанови не спричинило переривання чи призупинення чинних або запланованих досліджень. Оскільки нові рекомендації відображають сучасний рівень досвіду, нова інформація може знадобитися задля забезпечення сталості та можливості внесення змін до настанов у майбутньому.

## Короткий огляд змін, внесених до настанови 2017 р., та стратегічні рекомендації щодо лікування чутливого ТБ в інших чинних настановах ВООЗ

|  |  |
| --- | --- |
| **Настанова з лікування туберкульозу, 2010[[13]](#footnote-13) *(1)*** | **Настанова з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам  з туберкульозом, 2017 р. (оновлена)** |
| **Тривалість лікування рифампіцином нових пацієнтів з ТБ** | |
| Новим пацієнтам з ТБ легень призначають схему лікування рифампіцином протягом 6 міс: 2HRZE/4HR (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних) | *Залишається в силі\** |
| Слід відмовитися від схеми лікування 2HRZE/6HE (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних) | *Залишається в силі\** |
| **Ефективність скороченої схеми лікування фторхінолоном** | |
| *Відсутня конкретна рекомендація* | *Оновлено\**  Для пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ легень не рекомендовано застосовування 4-місячної схеми лікування фторхінолоном[[14]](#footnote-14); рекомендованою залишається 6-місячна схема лікування рифампіцином: 2HRZE/4HR (наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних) |
| Застосування КПФД або монопрепаратів  *Відсутня конкретна рекомендація* | Для лікування пацієнтів з чутливим ТБ рекомендовано застосування КПФД, на відміну від призначених монопрепаратів (умовна рекомендація, низька якість доказових даних) |
| **Частота прийому препаратів при лікуванні ТБ у нових пацієнтів** | |
| У разі доцільності, оптимальною частотою прийому лікарських засобів для нових пацієнтів з легеневим ТБ є щоденний прийом лікарських засобів протягом усього курсу лікування (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних) | *Залишається в силі\** |
| Новим пацієнтам з ТБ легень, лікарські засоби можна призначати щоденно під час інтенсивної фази, а після цього, протягом підтримувальної фази лікування, – тричі на тиждень (2HRZE/4(HR)3), за умови контрольованого лікування – прийом кожної дози під наглядом (умовна рекомендація, висока/ помірна якість доказових даних) | *Оновлено\**  Для всіх пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ не рекомендовано застосування препаратів тричі на тиждень як під час інтенсивної, так і протягом підтримувальної фази лікування, рекомендованим залишається щоденний прийом препаратів (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних) |
| Прийом лікарських засобів тричі на тиждень протягом усього курсу лікування (2(HRZE)3/4(HR)3) може бути альтернативною схемою до Рекомендації 2.1 за умови контрольованого лікування, проте пацієнти не повинні бути ЛЖВ або проживати в місцях поширення  ВІЛ-інфекції (умовна рекомендація, висока/помірна якість доказових даних) |
| Новим пацієнтам з ТБ не можна призначати прийом лікарських засобів двічі на тиждень протягом усього курсу лікування, якщо тільки таке призначення не здійснюється у контексті офіційного дослідження (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних) | *Залишається в силі\** |
| **Частота прийому препаратів для лікування ТБ у ЛЖВ[[15]](#footnote-15) *(3)*** | |
| Пацієнтам з ВІЛ/ТБ, а також особам, що проживають в місцях поширення ВІЛ-інфекції, слід призначати щонайменше 6-місячний курс лікування рифампіцином (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).  Щоденне дозування є оптимальним як під час інтенсивної, так і протягом підтримувальної фази лікування (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних) | *Залишається в силі\** |
| **Тривалість лікування ТБ у ЛЖВ** | |
| Пацієнтам з ВІЛ/ТБ рекомендовано проходити щонайменше такий самий за тривалістю курс лікування, що й пацієнтам з ТБ, неінфікованим ВІЛ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних) | *Залишається в силі\** |
| Чи потрібно подовжувати 6-місячний курс лікування пацієнтам з ВІЛ/ТБ, які знаходяться на АРТ під час лікування ТБ?  *Відсутня конкретна рекомендація* | *Оновлено\**  Для ЛЖВ з чутливим ТБ легень, що знаходяться на АРТ під час лікування ТБ, рекомендовано стандартизований  6-місячний курс лікування, на відміну від подовженого курсу лікування протягом 8 міс або довше (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних) |
| **Первинна схема лікування у країнах з високим рівнем резистентності до ізоніазиду** | |
| Серед населення з відомим або підозрюваним високим рівнем резистентності до ізоніазиду новим пацієнтам з ТБ можна призначати HRE протягом підтримувальної фази, що є прийнятною альтернативою HR (умовна рекомендація, недостатня кількість доказових даних, експертна думка) | *Залишається в силі\**[[16]](#footnote-16) |
| **Продовження курсу лікування для нових пацієнтів з ТБ легень** | |
| Не рекомендовано продовження інтенсивної фази лікування для нових пацієнтів з ТБ легень, які приймали рифампіцин протягом усього курсу лікування, якщо наприкінці інтенсивної фази пацієнт має позитивний мазок мокротиння[[17]](#footnote-17)  (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних) | *Залишається в силі\** |
| **Застосування стероїдів у схемі лікування туберкульозного менінгіту та перикардиту** | |
| *Відсутня конкретна рекомендація* | *Оновлено\**  У пацієнтів з туберкульозним менінгітом має бути проведена початкова терапія із застосуванням ад’ювантних кортикостероїдів, дексаметазону або преднізолону, протягом 6–8 тижнів (наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).  У пацієнтів з туберкульозним перикардитом може бути проведена початкова терапія із застосуванням ад’ювантних кортикостероїдів (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних) |
| **Лікування пацієнтів, які вже проходили курс лікування ТБ** | |
| В усіх пацієнтів, які вже проходили лікування ТБ, під час або перед початком лікування необхідно зібрати біоматеріал для проведення тесту на медикаментозну чутливість (ТМЧ) та аналізу культури мокротиння, щонайменше, на резистентність до ізоніазиду та рифампіцину | *Залишається в силі\** |
| У закладах, в яких швидкий молекулярний ТМЧ є доступним, його результати визначають вибір схеми лікування | *Залишається в силі\** |
| У закладах, в яких немає можливості проведення швидкого молекулярного ТМЧ для призначення лікування окремим пацієнтам, пацієнтам з невдачею лікування ТБ або іншим групам пацієнтів з високою вірогідністю наявності МРТБ, необхідно призначати емпіричні схеми лікування МРТБ | *Залишається в силі\** |
| У закладах, в яких немає можливості проведення швидкого молекулярного ТМЧ для призначення лікування окремим пацієнтам, пацієнтам, які повертаються до закладу після перерви у лікуванні, або в яких відбувся рецидив захворювання після першого курсу лікування, можна застосовувати схему препаратів першого ряду 2HRZES/1HRZE/5HRE за умови низького/середнього рівня мультирезистентності у цих пацієнтів або за відсутності таких даних | *Оновлено\**  Пацієнтам, які потребують повторного курсу лікування ТБ, не рекомендовано повторне призначення схеми лікування категорії ІІ; рекомендовано провести ТМЧ для обрання відповідної схеми лікування (досвід найкращих практик) |
| У закладах, в яких немає можливості проведення швидкого молекулярного ТМЧ, для призначення лікування окремим пацієнтам слід продовжувати застосування емпіричних схем протягом усього курсу лікування | *Залишається в силі\** |
| Для можливості визначення рівнів МРТБ національні програми з контролю ТБ повинні отримувати та використовувати дані щодо хіміорезистентності, невдачі лікування, рецидивів, а також пацієнтів, яких було втрачено для подальшого спостереження на рівні країни | *Залишається в силі\** |
| Догляд за пацієнтами та надання підтримки: нагляд за лікуванням, наприклад, лікування під безпосереднім наглядом (DOT) чи лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відео (VOT), соціальна підтримка та застосування цифрових технологій.  *Відсутня конкретна рекомендація* | *Оновлено\**  Рекомендовано забезпечити проведення просвітницької роботи щодо цього захворювання та консультування з формування прихильності до лікування для пацієнтів, які проходять курс лікування ТБ (наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).  Рекомендовано запропонувати заходи з формування прихильності до лікування пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, разом з вибором відповідного варіанту контрольованого лікуванням (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  Рекомендовано запропонувати одне або більше з наведених нижче втручань з формування прихильності до лікування (що доповнюють, а не виключають один одного) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, або надавачам медичних послуг:   * відстеження або контроль прийому лікарських засобів із застосуванням цифрових технологій (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних); * матеріальна підтримка пацієнта (умовна рекомендація, помірна якість доказових даних); * психологічна підтримка пацієнта (умовна рекомендація, низька якість доказових даних); * навчання персоналу (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).   Рекомендовано пропонувати пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, наступні варіанти контрольованого лікування:   * рекомендовано DOT за участі громадських організацій або вдома, на відміну від DOT у закладі охорони здоров’я або лікування без нагляду (умовна рекомендація, помірна якість доказових даних); * рекомендовано DOT під наглядом підготованих спостерігачів, на відміну від DOT під наглядом членів родини або лікування без нагляду (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних); * VOT може замінити DOT у разі доступності технологій відеозв’язку, за умови організації та проведення цього заходу належним чином закладами охорони здоров’я та пацієнтами (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних) |
| **Зведена настанова із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції, 2016[[18]](#footnote-18) *(4)*** |  |
| **Початок АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ** | |
| Антиретровірусні препарати для лікування ВІЛ-інфекції призначають всім пацієнтам з ВІЛ/ТБ незалежно від кількості в них CD4-лімфоцитів  (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних) | *Залишається в силі\** |
| Спочатку необхідно призначити курс лікування ТБ, після чого, якнайшвидше, слід розпочати АРТ, протягом перших 8 тижнів лікування  (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).  Пацієнтам з ВІЛ/ТБ зі значною імуносупресією (наприклад, кількість CD4-лімфоцитів˂50 клітин/мм³) слід призначити АРТ протягом перших 2 тижнів після початку курсу лікування ТБ | *Залишається в силі\** |
| **Настанова з програмного лікування хіміорезистентного туберкульозу, 2011 р. (оновлена)[[19]](#footnote-19) *(5)*** |  |
| **Моделі лікування МРТБ: амбулаторне лікування на противагу госпіталізації** | |
| У більшості випадків, пацієнтам з МРТБ рекомендовано призначення амбулаторного лікування, на відміну від варіантів, що передбачають госпіталізацію (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних) | *Залишається в силі\** |
| **Моделі лікування МРТБ: децентралізоване лікування на противагу централізованому** | |
| *Відсутня конкретна рекомендація* | *Оновлено\**  Рекомендовано впровадження децентралізованої моделі лікування пацієнтів з МРТБ, на відміну від централізованої (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних) |
| **Настанова: режим харчування та надання підтримки пацієнтам з ТБ[[20]](#footnote-20)** | Рекомендації щодо режиму харчування залишаються в силі разом з додатковою інформацією щодо лікування пацієнтів та надання їм підтримки |
| **Настанова для національних програм з контролю туберкульозу при лікуванні туберкульозу у дітей[[21]](#footnote-21)** | Рекомендації щодо лікування ТБ у дітей залишаються в силі |

**Примітка.** \*Також необхідним є ознайомлення із супровідними коментарями до цих рекомендацій у відповідних документах. Рекомендації «залишаються в силі» згідно визначення Керівного комітету ВООЗ з розробки настанови на основі оцінювання даних літератури (а не на основі комплексних системних оглядів) у разі недостатньої кількості доказових даних, що з’явилися після випуску попередніх настанов, а також за відсутності причин скасування цих рекомендацій.

# Вступ

ВООЗ складає та регулярно оновлює настанови щодо лікування різних форм ТБ з метою надання допомоги країнам у подоланні труднощів, які виникають у них на шляху боротьби з епідемією ТБ. Останню настанову ВООЗ з лікування чутливого ТБ, засновану на доказових даних, було опубліковано у 2010 р. Рекомендації до неї було розроблено за допомогою підходу GRADE, що застосовується для оцінювання якості доказових даних. Протягом останніх шести років у лікуванні ТБ відбулися певні важливі зміни, що призвело до необхідності перегляду деяких рекомендацій та оновлення доказової бази; для певних рекомендацій доказова база залишилася незмінною.

Крім того, деякі заходи з підтримки пацієнтів з ТБ, а саме – з формування прихильності до лікування, впроваджувалися національними програмами з контролю ТБ протягом багатьох років (наприклад, контрольоване лікування, або DOT, та соціальна підтримка), тоді як інші було впроваджено нещодавно (наприклад, втручання із застосуванням цифрових технологій: послуги коротких повідомлень (SMS), телефонні дзвінки або інші засоби нагадування, а також VOT), проте їх не оцінювали за допомогою підходу GRADE. Тому ВООЗ ще не опубліковано настанову, засновану на доказових даних, з рекомендаціями щодо цих нових інтервенцій з лікування та підтримки пацієнтів.

Оновлення «Настанови з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з туберкульозом» є важливим елементом Стратегії ВООЗ «Стоп TБ», що рекомендує надання лікування та підтримки всім пацієнтам з ТБ.

# Мета

Дане оновлення настанови спрямоване на застосування найбільш достовірних існуючих даних щодо лікування чутливого ТБ та впровадження втручань, спрямованих на забезпечення відповідного догляду та надання підтримки пацієнтам; це також сприятиме прийняттю стратегічних рішень у цій галузі керівниками національних програм з контролю ТБ, представниками національних урядових структур та медичними працівниками незалежно від географічних, економічних та соціальних умов країни.

Завданнями оновленої «Настанови з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з туберкульозом» є:

1) надання оновлених рекомендацій на основі найновіших даних щодо лікування чутливого ТБ та догляду за пацієнтами;

2) поєднання нових рекомендацій разом з усіма чинними та існуючими рекомендаціями ВООЗ щодо лікування чутливого ТБ та догляду за пацієнтами з ТБ.

# Методи оновлення настанови

## Об’єм внесених змін

Настанова з лікування чутливого ТБ 2017 р. є оновленням попереднього документу «Настанова з лікування туберкульозу» 2010 р. *(1)*, що був заснований на доказових даних. Оновлена настанова 2017 р. є більшою за обсягом, ніж настанова 2010 р., через включення додаткових стратегічних рекомендацій, заснованих на доказових даних, стосовно наскрізних аспектів з догляду та надання підтримки пацієнтам з чутливим або хіміорезистентним ТБ. При розробці цієї оновленої настанови щодо надання відповідних медичних послуг пацієнтам з ТБ для можливості оцінювання наявних доказових даних було включено децентралізовану модель лікування пацієнтів з хіміорезистентним ТБ, яку раніше не висвітлювали у настановах ВООЗ. Створення зведеної настанови, яка б включала усі рекомендації щодо лікування пацієнтів з чутливим та хіміорезистентним ТБ, було частиною плану ВООЗ/GTB.

Керівним комітетом ВООЗ та Групою з розробки настанови було розглянуто пріоритетні питання, що потребували оновлення, при цьому особливої уваги було приділено важливим аспектам лікування чутливого ТБ та догляду за пацієнтами, які не було висвітлено у попередній настанові, за умови наявності доказових даних на момент оновлення настанови. Наступними у порядку пріоритетності були аспекти, висвітлені у попередній настанові, щодо яких з’явилися нові доказові дані, оскільки це, вірогідно, могло призвести до зміни існуючих рекомендацій. Керівний комітет ВООЗ та Група з розробки настанови узгодили обсяг «Настанови з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з туберкульозом» наступним:

1. Лікування чутливого туберкульозу

1.1. Ефективність лікування туберкульозу із застосуванням фторхінолону у 4-місячній схемі

1.2. Ефективність КПДФ для лікування нових пацієнтів з ТБ

1.3. Частота прийому препаратів під час інтенсивної та підтримувальної фаз лікування нових пацієнтів з ТБ легень

1.4. Початок АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ

1.5. Тривалість лікування чутливого ТБ у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ТБ

1.6. Ефективність застосування ад’ювантних кортикостероїдів у пацієнтів з туберкульозним перикардитом та менінгітом

1.7. Схеми лікування та ведення пацієнтів, які вже проходили курс лікування ТБ (перерва у лікуванні або рецидив захворювання) та потребують повторного лікування

2. Забезпечення підтримки пацієнтів

2.1. Ефективність контрольованого лікування (DOT, VOT) та інші заходи з формування прихильності до лікування

2.2. Ефективність децентралізованої моделі догляду за пацієнтами з МРТБ

В оновленій настанові 2017 р. не розглянуто аспекти стратегії лікування чутливого ТБ, щодо яких відсутні опубліковані після 2010 р. нові доказові дані *(1)*. Проте в оновленій настанові є розділ, що стосується існуючих стратегічних рекомендацій ВООЗ з лікування чутливого ТБ та догляду за пацієнтами, щодо яких не з’явилося нових доказових даних, тому вони залишаються в силі. Такі вже наявні рекомендації включено до настанови з чітким посиланням на попередні настанови, в яких представлено доказові дані та результати оцінювання за системою GRADE.

Цільовою аудиторією даної настанови є вище керівництво міністерств охорони здоров’я або керівники національних програм з контролю ТБ, які розробляють національні протоколи з лікування ТБ або планують програми щодо його лікування. Крім того, очікується, що дана настанова буде корисною для медичних працівників, включаючи лікарів, медичних сестер та освітян, які працюють у державних структурах та неурядових організаціях (НУО), наприклад, агенціях, що організовують та забезпечують лікування пацієнтів. До настанови входять рекомендації, що оцінювали за допомогою підходу GRADE, але вони спрямовані на широкі кола медпрацівників та інших зацікавлених осіб, які можуть мати дуже різні потреби щодо інформації, яка навряд чи висвітлена в одному джерелі. Невдовзі будуть розроблені окремі практичні настанови, що включатимуть додаткову інформацію з впровадження рекомендацій. Як вже було зазначено, Глобальна програма ВООЗ із боротьби з ТБ також планує об’єднання основних настанов щодо лікування чутливого та хіміорезистентного ТБ до єдиної зведеної настанови.

## Ключові питання

Клінічні запитання PICO було розподілено на дві групи – лікування чутливого ТБ та догляд за пацієнтами: 9 запитань PICO стосуються лікування чутливого ТБ; 2 запитання PICO – догляду та наданню підтримки пацієнтам (*див.* розділ вище та Додаток 2, в якому наведено повну версію усіх запитань PICO).

## Достовірність доказових даних та переконливість рекомендацій

Рекомендації цієї настанови розрізняються та ступенем переконливості та достовірності доказових даних, на яких вони засновані. Достовірність (якість) доказових даних класифіковано за чотирма категоріями, що представлені у таблиці 1. Критерії, що використовували для оцінювання якості доказових даних, наведено у таблицях GRADE, що додаються до настанови (також *див.* онлайн-Додаток 3). Низка факторів може підвищувати або знижувати якість доказових даних (*див.* таблиці 12.2b та 12.2c у «Довіднику ВООЗ з розробки настанов» *(6)*. Зазвичай, доказові дані рандомізованих контрольованих клінічних досліджень вважають даними найвищої якості, а дані з обсерваційних досліджень – низької або дуже низької якості.

**Таблиця 1. Достовірність доказових даних**

|  |  |
| --- | --- |
| **Достовірність** | **Визначення** |
| Висока | Проведення подальших досліджень навряд змінить нашу впевненість щодо оцінювання ефекту |
| Помірна | Проведення подальших досліджень, вірогідно, матиме важливий вплив на нашу впевненість щодо ефекту та може змінити оцінку |
| Низька | Проведення подальших досліджень з високою вірогідністю матиме важливий вплив на нашу впевненість щодо ефекту та, вірогідно, змінить нашу оцінку. |
| Дуже низька | Будь-яке оцінювання ефекту є дуже умовним. |

Рекомендація може бути наполегливою або умовною. Окрім якості доказових даних, визначається ще ступінь переконливості рекомендації, залежно від балансу між бажаними та небажаними ефектами, цінністю та перевагами, а також вартістю або необхідністю залучення додаткових ресурсів. Щодо наполегливих рекомендацій, Група з розробки настанови впевнена, що бажані ефекти при дотриманні рекомендацій переважають небажані. Щодо умовних рекомендацій, Група вважає, що, можливо, бажані ефекти переважатимуть небажані. Ступінь переконливості рекомендації має різні наслідки для осіб, яких стосується дана настанова (таблиця 2).

Окрім рекомендацій слід враховувати супровідні коментарі, в яких підсумовано доказові дані, на основі яких було складено рекомендацію, очікувані бажані та небажані ефекти запропонованих процедур, щоб визначити баланс між очікуваними перевагами та ризиками, та врахувати інші важливі для впровадження міркування.

## Оцінювання доказових даних та їх класифікація

При розробці даної настанови було необхідно ретельно розглянути та оцінити доказові дані за допомогою підходу GRADE, згідно до вимог Комітету ВООЗ з розгляду настанов *(6)*. Систематичний огляд, здебільшого, зосереджувався на результатах рандомізованих клінічних досліджень з активним контролем. Проте у разі відсутності або обмеження доказових даних з рандомізованих клінічних досліджень, Група з розробки настанови також узагальнювала та оцінювала результати обсерваційних когортних досліджень.

Систематичні огляди проводили незалежні експерти (Додаток 2). Внаслідок того, що цією роботою займалися не члени Групи з розробки настанови, аналіз рекомендацій на основі оцінювання доказових даних був неупередженим. Керівна група ВООЗ разом з методологами контролювала проведення оглядів підрядниками, включаючи оцінювання та забезпечення зворотного зв’язку щодо протоколу для кожного такого систематичного огляду та таблиць доказових даних.

**Таблиця 2. Ступінь переконливості рекомендацій   
для різних користувачів**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Перспектива** | **Наполеглива рекомендація** | **Умовна рекомендація** |
| Для пацієнтів | Більшість людей у даній ситуації слідували б рекомендованому порядку дій, та лише деякі – ні. Для прийняття людиною рішень, що відповідають її цінностям та перевагам, допоміжні формальні інструменти, ймовірніше, не потрібні. | Більшість людей у даній ситуації бажали б слідувати запропонованому порядку дій, але також багато людей – ні. |
| Для лікарів | Більшість рекомендацій слід впровадити. Дотримання рекомендацій, викладених у настанові, може бути запорукою надання якісних послуг або підвищити показники ефективності. | Існують різні прийнятні варіанти, які можуть бути запропоновані окремим пацієнтам, проте пацієнтам може знадобитись допомога у прийнятті рішення, що відповідає їх цінностям та перевагам. Додаткова допомога щодо прийняття такого рішення може бути корисною. |
| Для розробників стратегій та політик | У більшості ситуацій рекомендація може бути прийнятою та взятою за основу для розробки стратегії або політики. | Процес розробки стратегії або політики може потребувати суттєвого обговорення із залученням зацікавлених сторін. |

*Джерело:* на основі матеріалів Guyatt G.H. та співавторів *(7)*.

Групам експертів доручили оцінювання доказових даних за результатами опитування PICO шляхом проведення систематичного огляду джерел літератури із використанням стандартних методів. За допомогою ключових слів проводили пошук та відбір заголовків, тез та повного тексту потенційно релевантних джерел літератури. Також зв’язувалися з авторами або експертами у даній галузі задля з’ясування відсутніх результатів досліджень або ще не завершених досліджень.

Група, що проводила систематичні огляди для оновлення настанови з лікування ТБ АТТ/ЦКЗ/АТІХ, також підготувала профілі доказових даних за системою GRADE та надала їх Групі з розробки настанови для оцінювання перед та під час засідання Групи. За допомогою автоматизованої функції платформи GRADEpro Група перевірила якість доказових даних, які було оцінено експертами за стандартними критеріями (наприклад, безпосередність, точність).

Відносну ефективність (відносні ризики або наслідки) розраховували на основі даних включених досліджень, представлених в окремому або сукупному форматі. Для визначення міри впливу або різниці ризиків між дослідною та контрольною групою було використано абсолютні міри ризику. За можливості, з метою зниження ризику виникнення систематичної похибки або спотворення результатів проводили необхідне коригування. Більш детальну інформацію наведено у примітках профілів доказових даних, визначених за підходом GRADE, що застосовували для узагальнення результатів системного аналізу кожного з запитань PICO (*див.* онлайн-Додаток 3). Профілі доказових даних було визначено за допомогою програми GRADEpro – онлайн-платформи для створення керівних рекомендацій[[22]](#footnote-22). Достовірність доказових даних оцінювали за допомогою наступних критеріїв: дизайн дослідження, обмеження дослідження (ризик виникнення систематичної похибки), неточність, невідповідність, опосередкованість, упереджена публікація результатів дослідження, рівень ефективності, співвідношення доза/ефект та залишкове викривлення.

До Групи з розробки настанови увійшли представники майбутніх користувачів цієї настанови, включаючи тих, для кого її було розроблено, а саме – пацієнти. До початку засідання Групи у штаб-квартирі ВООЗ у Женеві (Швейцарія), що відбулося 11–13 липня 2016 р., з членів Групи було обрано одного або більше учасників для оцінювання доказових даних щодо кожного з запитань PICO, які повинні були представити своє бачення стосовно отриманих результатів. Профілі доказових даних та проекти звітів оцінювання роздали членам Групи до початку засідання (*див.* онлайн-Додатки 3 та 5). Впродовж засідання та протягом наступних тижнів, за вимогою, надавали додаткові звіти. Безпосередньо перед розробкою рекомендацій, Групою було проведено обговорення профілей доказових даних за системою GRADE. Для документування змісту цих обговорень Група використовувала таблиці «Від доказів до рішення» у інтерфейсі GRADEpro (*див.* онлайн-Додаток 4). Під час засідання 11–13 липня 2016 р. на основі результатів оцінювання доказових даних члени Групи склали перший проект рекомендацій. Групою було обговорено запропонований варіант рекомендацій та ступінь їх переконливості (наполегливий або умовний), враховуючи не лише характер та якість доказових даних, але й оцінюючи баланс користь/ризик, а також беручи до уваги цінності та вподобання пацієнтів, потребу у ресурсах, дотримання прав людини і такі фактори як рівність, прийнятність та ймовірність.

Щодо питання стосовно застосування схеми лікування категорії II для повторного лікування пацієнтів з ТБ, доступних доказових даних за системою GRADE було недостатньо для прийняття Групою рішення щодо даної рекомендації. Досвід найкращих практик вважався більш відповідним у даному випадку, тому, врешті решт, було вирішено використати саме його.

Усі рішення щодо надання рекомендацій приймали шляхом обговорення та досягнення консенсусу, включаючи визначення ступеня наполегливості рекомендації та, за потреби, умов, необхідних для впровадження даної рекомендації. Під час засідання, його голова сприяв проведенню обговорень задля досягнення консенсусу; відповідно, не було потреби у голосуванні щодо будь-якої з рекомендацій. Після засідання проводили додатковий аналіз стосовно виявлення відсутньої інформації щодо запитання PICO 10 (процедури формування прихильності до лікування). Після отримання додаткових даних було проведено незначний перегляд двох рекомендацій щодо варіантів нагляду за лікуванням. Представлені доказові дані, а також переглянуті рекомендації, було надано усім членам Групи для оцінювання та затвердження.

## Зовнішнє оцінювання

До проведення експертного оцінювання було залучено Групу зовнішнього рецензування, що складалася з експертів та безпосередніх користувачів національних програм, технічних агенцій та регіональних бюро ВООЗ. Вони ознайомилися із запропонованими рекомендаціями і внесли свої зауваження та коментарі до остаточного проекту настанови, в які попередньо було внесено усі коментарі членів Групи.

## Публікація, розповсюдження, впровадження, оцінювання та строк дії

Дану настанову опубліковано на веб-сайті ВООЗ/GTB, звідки їх можна завантажити безкоштовно (у форматі pdf та у інших електронних форматах). Основний текст настанови у друкованому вигляді буде доступним на початку 2017 р. і розповсюджений серед регіональних та національних бюро та офісів ВООЗ, а також серед національних програм з контролю ТБ. Даний документ буде доступним на шести мовах: арабській, китайській, англійській, французькій, російській та іспанській. Також очікується, що оцінювання доказових даних та рекомендації будуть опубліковані у рецензованих наукових журналах, що сприятиме розповсюдженню основних тез. Оновлення настанови відображатиметься також у настанові з реалізації лікування ТБ та редакції практичного посібника ВООЗ з програмного контролю за хіміорезистентним ТБ *(8)*.

ВООЗ тісно співпрацюватиме зі своїми регіональними та національними бюро, а також з технічними та фінансовими агенціями та партнерами, задля забезпечення широкого обговорення оновленої настанови на технічних засіданнях та під час навчальних заходів. ВООЗ співпрацюватиме на різних рівнях з технічними партнерами задля підтримання національних програм з контролю ТБ, адаптування нових рекомендацій до національних настанов та дотримання стратегії боротьби з ТБ. Через декілька років після публікації ВООЗ/GTB та партнери проведуть оцінювання впровадження рекомендацій країнами або безпосередніми користувачами. ВООЗ/GTB також перегляне та оновить настанову через 4–5 років після їх публікації, або раніше – за умови появи нових доказових даних; ці зміни будуть відображені у документації із впровадження настанови.

# Рекомендації ВООЗ

## 1. Лікування чутливого ТБ

### 1.1. Ефективність 4-місячної схеми лікування із застосуванням фторхінолону порівняно зі стандартною 6-місячною схемою лікування 2HRZE/4HR у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом легень

|  |
| --- |
| **Рекомендація**  Для пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ легень не рекомендовано застосовувати 4-місячну схему лікування із застосуванням фторхінолону, рекомендованою залишається 6-місячна схема лікування рифампіцином 2HRZE/4HR (наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних). |

**Коментар**

У чотирьох клінічних дослідженнях *(9–12)* використовували схеми лікування із застосуванням фторхінолонів: 4MfxHRZ, 4MfxRZE, 2MfxRZE/ 2(Mfx+RFP)2, 2MfxRZE/4(Mfx+RFP)1, 2GfxHRZ/2GfxHR, 2(GfxHRZ)3/ 2(GfxHR)3, 2(MfxHRZ)3/2(MfxHR)3[[23]](#footnote-23).

**Обґрунтування**

Попри те, що скорочення тривалості курсу лікування ТБ є бажаною глобальною ціллю та метою більшості клінічних досліджень, Групою з розробки настанови наполегливо не рекомендовано скорочувати схему лікування за рахунок призначення фторхінолону, тому рекомендованою залишається стандартизована 6-місячна схема лікування з рифампіцином (2HRZE/4HR). За представленими Групі даними результатів кількох досліджень *(9–12)*, скорочення схем лікування із застосуванням фторхінолону до 4 міс пов’язане зі значно вищою частотою виникнення рецидивів протягом 18 міс подальшого спостереження порівняно зі стандартизованою 6-місячною схемою лікування з рифампіцином, навіть зважаючи на трохи вищі (проте вони не є статистично значущими) показники конверсії мокротиння через 2 міс після застосування схем лікування з фторхінолоном. Крім того, не відзначено зниження рівня несприятливих результатів лікування при застосуванні фторхінолону, як і різниці у загальних показниках смертності та смертності внаслідок ТБ. Наприклад, після заміни етамбутолу або ізоніазиду на моксифлоксацин у 4-місячній схемі лікування HRZ або RZE відповідно відзначено статистично значно нижчі сприятливі результати лікування у таких дослідних групах порівняно зі стандартизованою 6-місячною схемою *(9)*. Незважаючи на швидшу конверсію мокротиння, отримання таких несприятливих результатів лікування обумовлено більшою частотою виникнення рецидивів у дослідних групах *(9)*. Також у дослідних групах не відзначено більшої ефективності при порівнянні стандартизованої схеми зі схемою, що включала 2-місячний прийом гатифлоксацину, ізоніазиду, рифампіцину й піразинаміду з подальшим прийомом гатифлоксацину, ізоніазиду та рифампіцину протягом наступних 2 міс *(10)*, або зі схемою, що включала поєднання моксифлоксацину з RZE протягом 2 міс з подальшим прийомом моксифлоксацину та рифапентину двічі на тиждень протягом наступних 2 міс *(11)*. Слід зазначити, що дослідження, в якому порівнювали   
4-місячну схему лікування, що включала гатифлоксацин або моксифлоксацин у поєднанні з 4HR, та застосування піразинаміду протягом перших 2 міс було припинено внаслідок підвищення частоти виникнення рецидивів у дослідних групах *(12)*.

Основне занепокоєння (хоча воно і не розглядається у цих даних) при застосуванні фторхінолонів для лікування чутливого до лікарських засобів ТБ, особливо враховуючи високу частоту виникнення рецидивів при застосуванні   
4-місячної схеми лікування фторхінолоном, полягає у тому, що це може призвести до підвищення резистентності до фторхінолону та, як наслідок, до виключення його зі схеми лікування чутливого ТБ. З позицій громадського здоров’я, результати клінічних досліджень, що зараз тривають, включаючи підгрупи пацієнтів з олігобацилярним та некавернозним захворюванням, вимагатимуть ретельного оцінювання перед прийняттям оновленого рішення щодо збереження фторхінолону у схемі лікування чутливого до лікарських засобів ТБ.

Тому скорочення тривалості лікування на 2 міс без зниження рівня виникнення побічних реакцій або смертності у поєднанні з підвищеним ризиком виникнення рецидиву протягом 18 міс призвело до того, Група з розробки настанови підтримала стандартизовану схему лікування 2HRZE/4HR та не рекомендує застосовувати 4-місячні схеми лікування фторхінолонами у випадку чутливого до лікарських засобів ТБ. Проте дослідження щодо скорочення курсу лікування чутливого ТБ тривають, і у наступній редакції настанови будуть відображені будь-які нові дані.

Група також визнає, що у межах порівняння скорочення курсів лікування фторхінолонами залежало від того, який саме фторхінолон застосовували, який препарат був замінений на фторхінолон, а також від інших препаратів у схемі лікування. Проте Група вважає, що всі схеми із вмістом фторхінолонів у протестованих дозах мають однаковий результат та поступаються стандартизованій схемі лікування рифампіцином.

**Урахування підгруп**

Рекомендація стосується усіх підгруп.

**Рекомендації з впровадження**

Не потребує впровадження, оскільки 6-місячна схема лікування рифампіцином є стандартизованою для лікування чутливого до лікарських засобів ТБ.

**Моніторинг та оцінювання**

Не потребує проведення нового моніторингу та оцінювання, крім дотримання стандартних рекомендацій.

### 1.2. Ефективність лікування туберкульозу за допомогою комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням порівняно з монопрепаратами у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом

|  |
| --- |
| **Рекомендація**  Для лікування пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ рекомендовано використовувати КПФД, на відміну від монопрепаратів (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). |

**Обґрунтування**

Представлені Групі доказові дані базувалися на даних систематичних оглядів результатів рандомізованих контрольованих досліджень, що проводилися Albanna A.S. та співавторами *(13)*, а також на даних нещодавнього огляду Кокранівського товариства *(14)*. За даними цих досліджень, КПФД не поступаються та мають подібну до застосування монопрепаратів ефективність з огляду на невдачу лікування, смертність, формування прихильності до лікування та виникнення побічних реакцій. При лікуванні за допомогою КПФД відзначено незначне підвищення показників конверсії мокротиння через 2 міс; проте під кінець курсу лікування різниці у показниках конверсії мокротиння не відзначено. Рівень задоволення пацієнтів був вищим серед осіб, що приймали КПФД. Незначною мірою підвищена частота виникнення рецидивів захворювання та розвиток хіміорезистентності у пацієнтів, які приймали КПДФ, порівняно з пацієнтами, що приймами монопрепарати, не була статистично значущою.

Задоволення пацієнтів, які приймали КПФД, визначили найважливішим фактором під час прийняття рішення щодо рекомендації.

В ході досліджень, врахованих під час розробки рекомендацій, не оцінювали біодоступність препаратів, що входять до КПФД, але у попередніх дослідженнях не було виявлено проблем, пов’язаних з біодоступністю досліджуваних КПФД *(13)*. Оскільки дослідження щодо фармакокінетики КПФД не проводили, біодоступність препаратів, що входять до КПФД, порівняно з окремими лікарськими формами залишається важливим питанням та свідчить про необхідність закупівлі КПФД лише з продемонстрованою біодоступністю *(15–17)*. Існує потреба у проведенні подальших досліджень.

КПФД мають очевидні програмні переваги, а саме – спрощення процедури замовлення лікарських засобів, полегшення управління ланцюгом постачання, зниження дефіциту та усунення труднощів, пов’язаних з прийомом препаратів та видачі їх за рецептом. Застосування КПФД також має переваги в умовах великої кількості пацієнтів з ТБ та обмеженої кількості медпрацівників через зменшення необхідності залучення додаткового медперсоналу та навчання його дозуванню та розподілу лікарських засобів. І, звісно, однією з переваг є зниження добової кількості препаратів для прийому пацієнтами. Проте національним програмам з контролю ТБ рекомендовано мати запас монопрепаратів для забезпечення певних умов лікування. Створення запасу таких препаратів буде корисним для програм, в яких розробляють схеми лікування МРТБ, що включають деякі препарати першого ряду (тобто, піразинамід, етамбутол, високодозований ізоніазид), при проведенні профілактичного лікування та у разі розвитку побічної реакції на протитуберкульозні препарати, коли їх потрібно повторно вводити до схеми лікування по одному.

Група визнає, що вищий рівень задоволення пацієнтів є перевагою на користь застосування КПФД, на відміну від застосування монопрепаратів.

**Урахування підгруп**

Зниження добової кількості препаратів, що приймаються пацієнтами, завдяки застосуванню КПФД може бути найціннішою перевагою для пацієнтів із супутніми захворюваннями (особливо з ВІЛ-інфекцією) та дітей (яким важко ковтати велику кількість препаратів).

Пацієнтам з певними медичними показаннями (наприклад, непереносність конкретних препаратів для лікування ТБ, печінкова або ниркова недостатність), вірогідно, знадобіться індивідуальне коригування дози, а це можливо лише при застосуванні монопрепаратів.

**Рекомендації з впровадження**

Конкретні рекомендації відсутні, оскільки КПФД вже широко використовують.

**Моніторинг та оцінювання**

Конкретні нові рекомендації відсутні, оскільки як КПФД, так і монопрепарати, вже широко використовують.

### 1.3. Ефективність переривчастого прийому (тричі на тиждень) протитуберкульозних препаратів як під час інтенсивної, так і протягом підтримувальної фази лікування, порівняно із щоденним прийомом

|  |
| --- |
| **Рекомендація**  Для всіх пацієнтів з чутливим ТБ не рекомендовано прийом препаратів тричі на тиждень як під час інтенсивної, так і протягом підтримувальної фази лікування; рекомендованим залишається щоденний прийом препаратів (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)[[24]](#footnote-24). |

**Обґрунтування**

Переривчастий прийом препаратів при лікуванні ТБ ухвалено у деяких регіонах з метою підвищення рівня прихильності до лікування та зниження навантаження на систему охорони здоров’я через необхідність проведення щоденного DOT. Проте було незрозуміло, як такий переривчастий прийом може вплинути на результати лікування. Окрім даних систематичного огляду схем лікування з переривчастим прийомом, проведеного у 2009 р. *(18)*, до даного систематичного огляду увійшли найновіші дані рандомізованих контрольованих досліджень *(4, 9, 10, 19–22)*.

Як свідчать доказові дані, при порівнянні прийому препаратів тричі на тиждень із щоденним прийомом протягом усього курсу лікування пацієнти, що приймали препарати тричі на тиждень, зазнавали вищого ризику невдачі лікування, рецидиву захворювання та розвитку хіміорезистентності як у випадку чутливого до лікарських засобів ТБ, так і у випадку невизначеної чутливості штаму. Тому під час інтенсивної фази лікування ніколи не слід призначати прийом препаратів тричі на тиждень.

Також при порівнянні прийому препаратів тричі на тиждень лише під час підтримувальної фази лікування зі щоденним прийомом протягом усього курсу у пацієнтів, які приймали препарати тричі на тиждень під час підтримувальної фази, відзначено підвищену частоту виникнення рецидивів та невдачі лікування. Показники розвитку хіміорезистентності у цьому випадку не відрізнялися. Якщо протягом підтримувальної фази призначено переривчастий режим, необхідно впевнитися, що пацієнтів забезпечено DOT і вони не пропускають прийом препаратів.

В даному огляді також розглядали прийом препаратів двічі на тиждень протягом лише підтримувальної фази. При прийомі препаратів двічі на тиждень протягом лише підтримувальної фази було відзначено вищу частоту виникнення невдачі лікування, рецидиву захворювання та розвитку хіміорезистентності, ніж у разі прийому препаратів тричі на тиждень під час лише підтримувальної фази. Тому під час будь-якої фази курсу лікування ТБ ніколи не слід призначати прийом препаратів двічі на тиждень.

У розглянутих дослідженнях не приділяли достатньої уваги формуванню прихильності до лікування, щоб можна було виділити це питання як окремий результат. Проте у більшості досліджень, включених до огляду, при переривчастому прийомі забезпечували DOT, тоді як у разі щоденного прийому – не завжди.

Група також дійшла висновку, що переривчастий прийом препаратів негативно вплине на забезпечення рівності доступу до лікування, оскільки більш вразливі групи населення матимуть проблеми з доступом до лікування у разі застосування переривчастого прийому препаратів. Адже люди, які живуть в умовах значного обмеження ресурсів, наражатимуться на вищий ризик пропуску прийому препарату як через перешкоди, пов’язані із відвіданням клініки (час, витрати на проїзд), так і внаслідок існування ризику дефіциту препаратів у медичних закладах. Крім того, у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ТБ або іншими супутніми захворюваннями протитуберкульозні препарати можуть засвоюватися гірше, отже, фактично вони отримуватимуть менше препаратів, ніж приймають. При застосуванні такого режиму лікування не можна пропускати жодного прийому препарату під час підтримувальної фази через ризик виникнення несприятливих наслідків лікування. Отже, більш вразливі групи населення зазнають ризику пропуску прийому препарату або неналежного його засвоєння, а переривчастий прийом препаратів наражає їх на ще більший ризик виникнення несприятливих наслідків лікування.

Переривчастий режим прийому препаратів також може створити перешкоди на національному та міжнародному рівні через висування вимог до виробництва та пакування різних лікарських засобів та зменшення буферного запасу препаратів, що призведе до підвищення ризику виникнення дефіциту протитуберкульозних препаратів.

Враховуючи результати цього огляду, усім країнам наполегливо рекомендовано призначати лише щоденний прийом протитуберкульозних препаратів як під час інтенсивної, так і протягом підтримувальної фази лікування. Незважаючи на дві окремі позиції щодо оцінювання доказових даних стосовно прийому лікарських засобів тричі на тиждень під час інтенсивної та підтримувальної фази, обидві висловлені рекомендації були умовними та мали дуже низьку якість доказових даних. Загальну рекомендацію, що стосується інтенсивної та підтримувальної фази, було визначено з огляду на зручність дотримання режиму лікування безпосередніми користувачами.

**Урахування підгруп**

Ця рекомендація стосується як ВІЛ-негативних пацієнтів, так і ЛЖВ.

Дані, враховані під час проведення огляду, стосувалися лише пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ легень, в яких не було відзначено побічних реакцій, що вимагали б зміни режиму дозування.

Дані щодо дітей в цьому огляді не розглядали. Проте не існує вагомої причини, щоб не рекомендувати застосування такої схеми прийому і у дітей. Щоденний прийом протитуберкульозних препаратів протягом інтенсивної та підтримувальної фази лікування рекомендовано всім дітям, аналогічно до рекомендацій щодо дорослих. Рекомендації щодо прийому лікарських засобів дітьми з чутливим ТБ наведено у публікації ВООЗ 2014 р. «Настанова для національних програм з контролю та лікування туберкульозу у дітей» *(24)*.

**Рекомендації з впровадження**

Конкретні нові рекомендації відсутні, оскільки рекомендовану схему щоденного прийому препаратів вже впроваджено. Проте переривчастий режим прийому все ще застосовують у деяких країнах. У таких виняткових випадках впровадження рекомендації щодо щоденного прийому препаратів протягом інтенсивної та підтримувальної фази лікування ТБ може мати певні наслідки при закупівлі препаратів, навчанні медпрацівників, зміні політики програми та наданні підтримки пацієнту.

**Моніторинг та оцінювання**

Конкретні нові рекомендації відсутні, оскільки рекомендовано застосування стандартизованої схеми лікування (щоденний прийом препаратів протягом як інтенсивної, так і підтримувальної фази лікування).

### 1.4. Початок антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ

|  |
| --- |
| **Рекомендації**  1.4.1. Призначення АРТ рекомендовано для усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ незалежно від визначеної в них кількості CD4-лімфоцитів (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).  1.4.2. Спочатку рекомендовано розпочати курс лікування ТБ, після цього, якомога скоріше, протягом перших 8 тижнів курсу лікування слід розпочати АРТ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). У ВІЛ-позитивних пацієнтів зі значною імуносупресією (наприклад, кількість лімфоцитів CD4˂50 клітин/мм³) рекомендовано розпочинати АРТ протягом перших 2 тижнів після початку курсу лікування ТБ. |

**Обґрунтування**

Дані рекомендації входять до публікації ВООЗ «Зведена настанова із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» *(4)*. Нижче наведено пояснення та обґрунтування з цієї публікації.

Ранній початок АРТ серед людей з ВІЛ-асоційованим ТБ є вкрай важливим для зниження рівнів захворюваності та смертності. З 2010 р. ВООЗ рекомендує починати АРТ в усіх пацієнтів з ВІЛ/ТБ незалежно від кількості лімфоцитів CD4 якомога швидше протягом перших 8 тижнів після початку протитуберкульозної терапії. З того часу було опубліковано додаткові результати декількох рандомізованих контрольованих досліджень. У 2015 р. було проведено систематичний огляд для переоцінювання оптимальних термінів щодо початку АРТ серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів з активною формою ТБ для зниження рівня смертності, попередження СНІД-індикаторних захворювань, запобігання виникненню побічних реакцій важкого перебігу, пов’язаних із лікуванням, та випадків виникнення синдрому відновлення імунної системи (СВІС).

Перегляд доказових даних щодо відносних переваг ранньої АРТ, розпочатої протягом 2 тижнів (визначається як «більш ранній початок») або 8 тижнів (визначається як «ранній початок») з початку протитуберкульозної терапії, порівняно із АРТ, розпочатою після 8 тижнів (визначається як «відтермінований початок»). Ранній та більш ранній початок також порівнювали з відтермінованим початком АРТ (після 8 тижнів лікування, але до завершення протитуберкульозної терапії). Особливу увагу було приділено людям зі значною імуносупресією (кількість лімфоцитів CD4˂50 клітин/мм3).

Доказові дані високої якості з восьми випробувань *(23, 26–32)*, свідчать, що за умови зниження кількості клітин CD4 ранній початок АРТ (протягом 8 тижнів протитуберкульозної терапії) призводить до зниження загального рівня смертності порівняно із початком АРТ після 8 тижнів протитуберкульозної терапії або після її закінчення. При додатковому дослідженні осіб з кількістю лімфоцитів CD4˂50 клітин/мм3 зниження показників смертності було статистично значущим *(26, 29, 33, 34)*. Доказові дані високої якості чотирьох випробувань свідчать про зниження рівня показників смертності при впровадженні АРТ протягом 2 тижнів після початку курсу лікування ТБ незалежно від кількості лімфоцитів CD4 порівняно з відтермінованим початком АРТ, але у межах курсу лікування ТБ *(26–28, 29)*. Так само, більш ранній початок АРТ в осіб з кількістю лімфоцитів CD4˂50 клітин/мм3 пов’язаний із зниженням рівня показників смертності *(26, 34)*. Крім того, в межах одного дослідження було виявлено значне зниження виникнення СНІД-індикаторних захворювань або смертності *(28)*.

Загалом, за даними систематичного огляду, відзначено однакову частоту виникнення побічних реакцій 3 та 4 ступеня, не пов’язаних із СВІС, серед пацієнтів, що почали АРТ на ранніх або дуже ранніх стадіях за будь-якої кількості лімфоцитів CD4 порівняно з відтермінованим початком АРТ *(4)*. Додаткове дослідження осіб з кількістю лімфоцитів CD4˂50 клітин/мм3 продемонструвало подібні результати при порівнянні раннього початку АРТ з відтермінованим, коли АРТ було розпочато протягом 24 тижнів з моменту початку курсу лікування ТБ.

Виявлено тенденцію до зниження кількості виникнення СНІД-індикаторних захворювань в осіб з будь-якою кількістю лімфоцитів CD4 при порівнянні раннього та завчасного початку АРТ з її відтермінованим початком під час протитуберкульозної терапії. Додаткове дослідження осіб з кількістю лімфоцитів CD4˂50 клітин/мм3 показав подібні результати при порівнянні раннього *(26)* та завчасного початку АРТ з її відтермінованим початком протягом 24 тижнів з початку протитуберкульозної терапії.

Проте загалом відзначено статистично значуще збільшення частоти виникнення СВІС серед пацієнтів, які розпочали АРТ протягом 8 тижнів, порівняно з відтермінованим початком АРТ незалежно від кількості лімфоцитів CD4, а також порівняно до результатів додаткового дослідження, що проводили серед пацієнтів з кількістю лімфоцитів CD4˂50 клітин/мм3. Також було проведено окреме додаткове дослідження із застосуванням доказових даних високої якості з п’яти рандомізованих контрольованих досліджень з метою оцінювання показників смертності, пов’язаної із СВІС. Хоча і було відзначено статистично значуще збільшення показників смертності, пов’язаної із СВІС, кількість смертельних випадків була невеликою (9/335) порівняно із загальною кількістю летальних випадків *(28–30, 32, 35, 36)*.

**Урахування підгруп**

Спираючись на наведені вище доказові дані, АРТ слід починати в усіх ЛЖВ з ТБ незалежно від кількості клітин CD4, враховуючи переваги раннього початку АРТ в цілому. Проведення безпосереднього порівняння лікувального ефекту при початку АРТ протягом 2 тижнів та через 2 тижні, але не пізніше 8 тижнів від початку протитуберкульозної терапії, було недоцільним. Проте початок АРТ протягом 2 тижнів є важливим для пацієнтів з кількістю лімфоцитів CD4˂50 клітин/мм3, оскільки показники смертності у цій групі особливо високі. Неможливість визначення кількості лімфоцитів CD4 не повинна перешкоджати початку АРТ.

Дані з переглянутих досліджень спочатку включали дорослих та підлітків, що не були розподілені за віком, отже не було можливості визначити ефект раннього початку АРТ серед дітей з ВІЛ-асоційованим ТБ. Проте, за даними одного обсерваційного дослідження, проведеного у Південній Африці, відзначено підвищення показника смертності та погіршення вірусологічної відповіді у дітей з ВІЛ-асоційованим ТБ при початку АРТ більше ніж через 8 тижнів після початку протитуберкульозної терапії, зокрема у дітей з тяжкою імуносупресією *(37)*. Таким чином, даною настановою підтверджуються наявні наполегливі рекомендації, розроблені у 2010 р., засновані на доказових даних низької якості.

Необхідно проявляти обережність за наявності у ЛЖВ туберкульозного менінгіту, оскільки негайний початок АРТ значною мірою пов’язаний з виникненням більш важких побічних реакцій порівняно з ситуацією, коли АРТ починають через 2 міс після початку протитуберкульозної терапії *(38)*.

Дані рекомендації також стосуються пацієнтів з підозрюваним або підтвердженим МРТБ.

**Рекомендації з впровадження**

Необхідно проводити ретельне спостереження за пацієнтами для оцінювання виникнення побічних реакцій, пов’язаних з комплексним прийомом препаратів та ТБ-асоційованим СВІС, який часто виникає у пацієнтів з ТБ, що розпочинають АРТ, але він зазвичай не потребує лікування. Зацікавлені сторони та надавачі послуг повинні розробити та впровадити механізми для забезпечення можливості проведення протитуберкульозної терапії разом з АРТ, бажано в одному закладі, приділяючи особливу увагу інтегрованій та зосередженій на потребах пацієнта медичній допомозі. *Див.* розділ 6.10.2 «Проведення АРТ в протитуберкульозних закладах та протитуберкульозне лікування у закладах, що надають допомогу при ВІЛ-інфекції» у виданні ВООЗ «Зведена настанова із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» *(4)*.

### 1.5. Ефективність курсу лікування туберкульозу тривалістю понад 8 міс порівняно зі стандартизованим 6-місячним курсом лікування у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом легень та коінфекцією ВІЛ/ТБ

|  |
| --- |
| **Рекомендація**  Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ легень, які знаходяться на АРТ під час лікування ТБ, рекомендовано стандартизований 6-місячний курс лікування, на відміну від подовженого курсу лікування протягом 8 міс або довше (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |

**Обґрунтування**

Усі ЛЖВ, особливо пацієнти з ТБ, повинні отримувати АРТ. У пацієнтів-ЛЖВ, які успішно проходять АРТ, не слід очікувати більш несприятливої відповіді на лікування порівняно з неінфікованими пацієнтами. Тому для ЛЖВ з чутливим до лікарських засобів ТБ слід призначати лише 6-місячний курс лікування ТБ із застосуванням рифампіцину. *Див.* публікації ВООЗ «Застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» *(4)* та «Стратегія ВООЗ щодо спільної діяльності у лікуванні ТБ/ВІЛ: настанова для національних програм та інших зацікавлених сторін» *(3)*.

Несприятливі наслідки, пов’язані з подовженням періоду лікування ТБ, включають збільшення навантаження від двох або більше додаткових місяців прийому лікарських засобів, підвищення рівня токсичності та взаємодії лікарських засобів у разі подовженого періоду лікування, а також ризик пов’язаної з ВІЛ-статусом стигматизації, якщо виявиться, що пацієнту призначено схему лікування, рекомендовану для ЛЖВ.

**Урахування підгруп**

Якщо пацієнту з ВІЛ/ТБ ще не призначено АРТ, насамперед необхідно забезпечити її ранній початок.

За даними систематичного огляду результатів лікування ТБ у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ТБ *(25)*, при дослідженні підгрупи ЛЖВ з ТБ, які не проходили АРТ, було виявлено значно вищу частоту виникнення рецидивів серед осіб, що проходили лікування із застосуванням рифампіцину протягом 6 міс, порівняно з пацієнтами, що проходили лікування із застосуванням рифампіцину протягом понад 8 міс. Але якщо пацієнти проходили хоча б якийсь курс АРТ, ця різниця зникала. Частота невдачі лікування та рівень смертності не відрізалися між пацієнтами, що проходили лікування із застосуванням рифампіцину протягом 6 міс, та пацієнтами, що проходили лікування із застосуванням рифампіцину протягом понад 8 міс. Цей висновок залишається вірним незважаючи на те, отримували пацієнти АРТ чи ні.

**Рекомендації з впровадження**

На сьогодні нові рекомендації з впровадження, що виходять за межі чинних стандартизованих схем лікування, відсутні. Можливо, національним програмам необхідно тісніше співпрацювати з програмами лікування ВІЛ для подальшого розширення масштабів тестування на ВІЛ та охоплення АРТ пацієнтів з ТБ.

**Моніторинг та оцінювання**

На сьогодні відсутні нові рекомендації, що виходять за межі чинних стандартизованих схем лікування. З огляду на урахування підгруп, національні програми з контролю ТБ можуть провести моніторинг частоти виникнення рецидивів у такій групі пацієнтів з ТБ.

### 1.6. Застосування ад’ювантних стероїдів при лікуванні позалегеневого туберкульозу

|  |
| --- |
| **Рекомендації**  1.6.1. Для пацієнтів з туберкульозним менінгітом має бути проводена початкова терапія із застосуванням ад’ювантних кортикостероїдів, дексаметазону або преднізолону, протягом 6–8 тижнів (наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).  1.6.2. Для пацієнтів з туберкульозним перикардитом може бути проводена початкова терапія із застосуванням ад’ювантних кортикостероїдів (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |

**Обґрунтування**

Доказові дані рандомізованих контрольованих досліджень пацієнтів з туберкульозним менінгітом, які було використано у систематичному огляді *(39–43)*, свідчать про нижчі рівні смертності або тяжкої форми інвалідності, а також нижчу частоту виникнення рецидивів захворювання, у разі лікування пацієнтів стероїдами спільно з протитуберкульозними препаратами. Рівень смертності підвищувався залежно від стадії туберкульозного менінгіту (тобто, залежно від ступеня тяжкості захворювання). Крім того, серед пацієнтів, які приймали стероїдні препарати, відзначено нижчий рівень виникнення побічних реакцій або небезпечних побічних реакцій, включаючи гепатити важкого перебігу.

За даними систематичного огляду доказових даних досліджень пацієнтів з туберкульозним перикардитом *(44–51)*, відзначено перевагу лікування стероїдами з огляду на показники смертності, розвиток констриктивного перикардиту та прихильність до лікування. Під час розгляду результатів окремих досліджень, останнє дослідження з найбільшою кількістю пацієнтів (1400) – дослідження з лікування перикардитів *(46)* – не виявлено переваги застосування стероїдів. Проте ускладнюючим фактором отримання таких результатів була наявність ВІЛ-інфекції. У зазначеному дослідженні, 67% пацієнтів були ВІЛ-позитивними та лише 14% проходили АРТ. Виникає питання, чи могли пацієнти з послабленим імунітетом мати інші переваги від прийому стероїдів порівняно з ВІЛ-негативними пацієнтами або ЛЖВ, які проходять АРТ? У рамках зазначеного дослідження проводили додатковий аналіз лише ВІЛ-негативних пацієнтів, результати якого свідчать про наявність незначної переваги при застосуванні стероїдів з огляду на показники смертності. Проте взаємозв’язок між наявністю ВІЛ-інфекції та прийомом стероїдів є складним; в іншому дослідженні, за участі 58 ВІЛ-позитивних пацієнтів, було виявлено, що прийом стероїдів призводив до зниження рівня смертності *(47)*. Слід зазначити, що в інших дослідженнях, які брали до уваги при розробці цих рекомендацій, питання ВІЛ-інфекції та смертності досліджено не було.

Експертна комісія вважає, що перевага відносно попередження розвитку констриктивного перикардиту переважає потенційну шкоду від лікування кортикостероїдами.

**Урахування підгруп**

Стероїди слід призначати незалежно від ступеня тяжкості менінгіту.

Щодо застосування стероїдів при туберкульозному перикардиті, лише в одному дослідженні відзначено підвищення рівня виникнення ВІЛ-асоційованих онкозахворювань (неходжкінської лімфоми та саркоми Капоші) *(46)*. Проте виявилося, що цей зріст був пов’язаний з одночасним проведенням імунотерапії (*M. indicus pranii*).

**Рекомендації з впровадження**

Лікарі повинні призначати прийом стероїдів перорально, якщо відсутні внутрішньовенні лікарські форми.

**Моніторинг та оцінювання**

Додаткові рекомендації, що виходять за межі чинних стандартизованих схем лікування, відсутні.

### 1.7. Емпіричне застосування схеми лікування категорії II за класифікацією ВООЗ для пацієнтів, що потребують повторного курсу лікування туберкульозу

|  |
| --- |
| **Рекомендація**  Пацієнтам, що потребують повторного курсу лікування ТБ, не рекомендовано знов призначати схему лікування категорії ІІ[[25]](#footnote-25), натомість рекомендовано провести ТМЧ для обрання нової схеми лікування (досвід найкращих практик). |

**Обґрунтування**

У ході систематичного огляду *(52–72)*, що проводили для складання даної настанови, було виявлено лише опосередковані доказові дані обсерваційних (аналіз когорти з випадками повторного лікування) та нерандомізованих контрольованих досліджень. В жодному із зазначених досліджень не було компаратору (контрольної групи) для проведення безпосереднього порівняння між схемою лікування категорії II та іншою схемою для пацієнтів, які вже проходили курс лікування ТБ. За результатами систематичного огляду, емпіричне застосування схеми лікування категорії II для пацієнтів, які потребували повторного лікування ТБ, при невідомій резистентності до ізоніазиду та рифампіцину призвело до неприйнятно низького рівня ефективності лікування (середнє значення ефективності лікування становило 68%). Враховуючи глобальні цілі щодо ефективності лікування ТБ, рівень ефективності, що складає 68%, є неприйнятним. Крім того, за даними інших систематичних оглядів результатів рандомізованих контрольованих та когортних досліджень (одне з них було проведено у 2009 р., а інше – оновлено для забезпечення доказової бази при розробці даної настанови) *(73, 74)*, відзначено, що при лікуванні за схемою категорії II у пацієнтів з підтвердженою резистентністю до ізоніазиду показники розвитку хіміорезистентності були значно вищими, ніж у пацієнтів з чутливістю до ізоніазиду. Це свідчить про те, що застосування схеми лікування категорії II сприяє розвитку хіміорезистентності.

Хоча кількість даних щодо виникнення побічних реакцій на сьогодні є недостатньою, загальновідомим є факт, що стрептоміцин викликає побічні реакції, включаючи ототоксичність та нефротоксичність. Крім того, оскільки побічні ефекти від застосування аміноглікозидів накопичуються протягом життя, прийом стрептоміцину при застосуванні неефективної схеми лікування (тобто, схеми лікування категорії II) підвищує вірогідність виникнення побічних реакцій у пацієнта, якщо пізніше такому пацієнту необхідно призначити лікування від хіміорезистентного ТБ за допомогою ін’єкційних препаратів другого ряду.

Доступних доказових даних, зібраних в результаті проведення систематичних оглядів, було недостатньо для того, щоб Група з розробки настанови могла сформулювати рекомендації на основі системи GRADE для даного випадку. Після ретельних обговорень, члени Групи вирішили, що найкращим варіантом вирішення цього питання буде надання рекомендацій на основі досвіду найкращих практик. За даними літератури *(75)*, досвід найкращих практик може бути використаний замість підходу GRADE, та, насправді, цей досвід є більш вагомим за підхід GRADE, враховуючи певні умови. Група вважає, що враховуючи тяжкі наслідки застосування схеми лікування категорії II внаслідок наведених нижче причин та враховуючи, що непрямі доказові дані чітко вказують на небажаність продовження застосування схеми лікування категорії II, проведення рандомізованих контрольованих досліджень для порівняння результатів лікування за схемою категорії II та іншою схемою лікування було б неетичним.

Цю рекомендацію необхідно прийняти як стратегію і більше не призначати пацієнтам схему лікування категорії II.

Є декілька причин, чому надалі не слід застосовувати схему лікування категорії II. Із розширенням застосування ТМЧ, стало загальною практикою його проведення в осіб, які перервали лікування або в яких відзначено рецидив захворювання, та прийняття рішення щодо схеми лікування на основі результатів тестування. Емпіричне призначення схеми лікування категорії II без проведення ТМЧ може призвести до нерівності у підході до лікування різних пацієнтів, відтермінування відповідного лікування хіміорезистентного ТБ (що прискорює розвиток резистентності та призводить до гірших результатів лікування у пацієнтів з хіміорезистентним ТБ, погіршуючи тим самим загальну ситуацію щодо ТБ у суспільстві) та, якщо у пацієнта чутлива до лікарських засобів форма захворювання, це спричинить зайвий токсичний вплив на нього при застосуванні стрептоміцину.

Одним з основних принципів лікування ТБ є уникнення додавання жодного препарату до неефективної схеми лікування. Додавання стрептоміцину до раніше неефективної схеми лікування із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду порушує цей принцип і прискорює розвиток хіміорезистентності, призводячи до неможливості призначення стрептоміцину у схемі другого ряду при лікуванні МРТБ. Пацієнти, які перервали протитуберкульозне лікування із застосуванням препаратів першого ряду або у яких відбувся рецидив захворювання, зазнають вищого ризику розвитку хіміорезистентності, ніж нові пацієнти з ТБ. Застосування схеми лікування категорії II у цих пацієнтів протирічить базовому принципу лікування та прискорює розвиток хіміорезистентності.

Група має занепокоєння щодо лікування пацієнтів з монорезистентністю до ізоніазиду. Тест Xpert® MTB/RIF є найбільш розповсюдженим ТМЧ, що виявляє чутливість до рифампіцину, але за допомогою цього тесту не можна перевірити резистентність до ізоніазиду. Пацієнти з резистентністю до ізоніазиду зазнають вищого ризику розвитку додаткової резистентності до лікарських засобів. Надавачі медичних послуг повинні бути пильними щодо можливості розвитку резистентності до ізоніазиду та, якщо є підозра, слід провести тест на чутливість до ізоніазиду та після цього призначити відповідну схему лікування, уникаючи призначення схеми лікування категорії II. Подальша настанова ВООЗ щодо лікування пацієнтів з монорезистентністю до ізоніазиду, особливо при застосуванні фторхінолону, зараз знаходиться у процесі розробки.

**Урахування підгруп**

Відсутнє.

**Рекомендації з впровадження**

Пацієнти, які потребують призначення повторного курсу лікування, повинні пройти швидкий молекулярний тест або ТМЧ задля визначення, щонайменше, резистентності до рифампіцину та, бажано, ізоніазиду.

Спираючись на результати ТМЧ, можна повторити стандартизований курс лікування препаратами першого ряду (2HRZE/4HR), якщо не зазначено резистентність до цих препаратів у медичній карті пацієнта; якщо було виявлено резистентність до рифампіцину, слід призначати схему для лікування МРТБ відповідно до нещодавньої настанови ВООЗ щодо лікування хіміорезистентного ТБ.

Якщо причиною перерви попереднього курсу лікування пацієнтом був дефіцит препаратів, виникнення побічних реакцій на протитуберкульозні препарати або недостатня санітарно-просвітницька робота з пацієнтом/надавачем послуг, ці проблеми повинні бути врегульованими.

**Моніторинг та оцінювання**

Додаткові рекомендації, що виходять за межі чинних стандартизованих схем лікування, відсутні.

## 2. Забезпечення підтримки пацієнтів

### 2.1. Надання комплексних послуг для пацієнтів з чутливим та хіміорезистентним туберкульозом: ефективність догляду та підтримки пацієнтів

|  |
| --- |
| **Рекомендації**  2.1.1. 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).  2.1.2. Рекомендовано запропонувати комплекс втручань з формування прихильності до лікування[[26]](#footnote-26) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, разом з вибором способу прийому лікарських засобів[[27]](#footnote-27) (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).  2.1.3. Рекомендовано запропонувати один або декілька з наступних заходів щодо формування прихильності до лікування(комплементарні та не взаємовиключні) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, або надавачам медичних послуг:  a) відстеження[[28]](#footnote-28) або контроль за прийомом лікарських засобів із застосуванням цифрових технологій[[29]](#footnote-29) (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних);  б) матеріальна підтримка пацієнта[[30]](#footnote-30) (умовна рекомендація, помірна якість доказових даних);  в) психологічна підтримка пацієнта[[31]](#footnote-31) (умовна рекомендація, низька якість доказових даних);  г) навчання персоналу[[32]](#footnote-32) (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).  2.1.4. 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, які пройшли відповідне навчання[[33]](#footnote-33), 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 надавачами медичних послуг та пацієнтами (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |

**Обґрунтування**

*Контрольоване лікування*

На сьогодні ВООЗ визначає DOT як нагляд за лікуванням у реальному часі, який проводить будь-яка особа, що спостерігає за прийомом лікарських засобів пацієнтом. Нагляд за лікуванням необов’язково повинен здійснюватися медпрацівником, це може бути друг, родич або особа, яка призначена наглядачем за лікуванням або опікуном. Нагляд за лікуванням може також здійснюватися шляхом відео-спостереження у реальному часі або відеозапису. Проте у даному документі DOT визначено як контрольоване лікування під безпосереднім наглядом іншої особи, VOT – як відеоспостереження лікуванням за допомогою під відео-нагляду.

Залежно від дослідження, визначення, що є прихильністю до лікування, різнилося. Проте загалом прихильність до лікування визначається як прийом >90% лікарських засобів під безпосереднім наглядом іншої особи.

Систематичний огляд, що проводили для складання даної настанови, базувався на синтезі даних рандомізованих контрольованих *(76–83)* та обсерваційних досліджень *(84–97)*, при чому перевагу надавали результатам рандомізованих контрольованих досліджень. Порівняння результатів DOT та лікування без нагляду і додаткової підтримки проводили у межах стандартизованої стратегії лікування ТБ. DOT можна проводити за участі медпрацівника, члена родини або члена громади як вдома, так і на рівні громади, де проживає або працює пацієнт, або у клініці. Загалом, DOT проводили щоденно. Здебільшого Група враховувала дані рандомізованих контрольованих досліджень з систематичного огляду, але якщо такі дані були обмеженими або недоступними, вивчали та представляли результати даних обсерваційних досліджень. Проте трактувати сукупність цих даних потрібно з обережністю через обмеження обсерваційних досліджень, пов’язані із впливом різних факторів. Наприклад, в обсерваційних дослідженнях без контрольної групи пацієнтам з більш важкою стадією захворювання або підвищеним ризиком виникнення неприхильності до лікування з більшою вірогідністю призначали DOT, а пацієнтам з легшою стадією захворювання або меншою вірогідністю того, що в них не сформується прихильність до лікування, призначали лікування без нагляду. Те саме стосується і вибору місця, надавача послуг або інших заходів DOT у когортних дослідженнях.

Коли порівнювали лише DOT та лікування без нагляду, у пацієнтів, яким було призначено DOT, було відзначено кращі показники ефективності лікування, формування прихильності та конверсії мокротиння через 2 міс; також у пацієнтів цих груп відзначено дещо нижчі показники втрати їх з-під нагляду для подальшого спостереження та нижчі показники набутої хіміорезистентності. Проте серед пацієнтів, яким було призначено DOT, рецидиви спостерігали трохи частіше. Група з розробки настанови дійшла висновку, що наявні доказові дані були недостатньо узгодженими для ствердження про наявність переваги DOT порівняно з лікуванням без нагляду та навпаки. Проте ці дані продемонстрували, що в деяких підгрупах пацієнтів (наприклад, ЛЖВ з ТБ), в яких наявні фактори, що впливають на формування прихильності до лікування, існує більша вірогідність отримання переваг при застосуванні DOT, ніж серед інших пацієнтів; або що певні аспекти проведення DOT (наприклад, місце або надавач послуг), ймовірно, є ефективнішими за інші. Також відзначено, що у випадках, коли пацієнтів було залучено до заходів із формування прихильності до лікування (наприклад, різні заходи щодо інформування пацієнта, навчання персоналу, надання матеріальної та психологічної підтримки, відстеження та цифровий моніторинг прийому лікарських засобів) у поєднанні з DOT або лікуванням без нагляду, результати лікування були значно кращими порівняно з призначенням лише DOT або лікування без нагляду (*див.* нижче).

При проведенні огляду даних щодо DOT або лікування без нагляду у пацієнтів з ВІЛ/ТБ доступними були лише результати когортних досліджень *(98–114)*, і більшість таких досліджень проводили до або відразу після початку ранньої АРТ у таких пацієнтів *(110–113)*. Враховуючи наведене вище, DOT може проводитися різними людьми та за різних умов, включаючи нагляд у місці проживання, у клініці та, іноді, протягом першої інтенсивної фази лікування, у лікарні. В деяких дослідженнях було впроваджено заходи щодо матеріального заохочення або призначення DOT лише пацієнтам з вищим ризиком втрати з подальшого спостереження. В пацієнтів з ВІЛ/ТБ, які проходили курс лікування без нагляду, відзначено нижчі показники ефективності лікування, завершення курсу лікування та одужання. У таких групах спостерігали вищий рівень смертності, невдачі лікування та втрати з-під нагляду для подальшого спостереження. За доказовими даними, підгрупа пацієнтів з ВІЛ/ТБ отримала більше переваг від DOT, ніж пацієнти лише з ТБ, тому призначення самостійного прийому препаратів без нагляду для пацієнтів з ВІЛ/ТБ не рекомендовано. Підвищений ризик взаємодії лікарських засобів та більш важкий ступінь захворювання у цій когорті обумовлює значні переваги DOT над самостійним прийомом препаратів без нагляду.

У проведеному систематичному огляді також враховували дані щодо призначення DOT та самостійного прийому препаратів у пацієнтів з МРТБ. Але доступними були лише обмежені дані з когортного дослідження *(100)*. Порівняно з призначенням DOT, у пацієнтів з МРТБ, яким призначали лікування без нагляду, було відзначено вищі показники смертності та нижчі показники прихильності до лікування, а також нижчі показники завершення курсу лікування, проте різниця була незначною.

*Надавачі послуг DOT*

Для оцінювання ефективності надання послуг DOT порівняно з самостійним прийомом препаратів було проаналізовано дані рандомізованих контрольованих *(78, 80–82)* та обсерваційних досліджень *(85, 86, 89, 91, 96, 99, 104, 106, 107, 109, 110, 114)*. Надавачів послуг розподіляли на групи медпрацівників, призначених наглядачів та членів родини. До групи медпрацівників входив персонал різних рівнів системи охорони здоров’я, який пройшов навчання: медсестри, лікарі або представники громади, що пройшли спеціальне навчання. Призначеними наглядачами могли бути вчителі, волонтери з громади або традиційні цілителі. У разі призначення DOT за участі призначених наглядачів було відзначено вищі показники ефективності лікування та одужання, а також дещо нижчий рівень втрати пацієнтів з-під нагляду для подальшого спостереження, порівняно з лікуванням без нагляду. Проте, за даними одного когортного дослідження, відзначено вищі показники завершення курсу при лікуванні без нагляду порівняно з DOT за участі призначених наглядачів. У пацієнтів, яким було призначено DOT із залученням наглядачів-членів родини, відзначено вищі показники ефективності лікування та нижчі показники втрати з-під нагляду для подальшого спостереження порівняно з пацієнтами, які самостійно приймали препарати. При порівнянні DOT за участі медпрацівників та лікування без нагляду вищі показники одужання та формування прихильності до лікування, а також нижчі показники рецидивів та розвитку хіміорезистентності, спостерігали при DOT. Проте, за даними когортних досліджень, у разі призначення лікування без нагляду вищі показники завершення курсу лікування відзначено серед пацієнтів, що самостійно приймали препарати, порівняно з DOT за участі медпрацівників.

Також розглядали вплив надавачів послуг DOT на результати лікування. Порівнювали DOT за участі медпрацівників та призначених наглядачів. За даними літератури, доступними були лише дані обсерваційних досліджень *(86, 89, 106, 116–120)*. Значної різниці не відзначено, але було виявлено лише дещо вищі показники ефективності та нижчі показники смертності, невдачі лікування та втрати з-під нагляду для подальшого спостереження серед пацієнтів, які проходили DOT за участі призначених наглядачів, порівняно з медпрацівниками.

При порівнянні DOT за участі членів родини та за участі медпрацівників вищі показники смертності, втрати з-під нагляду для подальшого спостереження та невдачі лікування, а також нижчі показники ефективності лікування, одужання та формування прихильності до лікування, спостерігали у пацієнтів, DOT яких відбувалося за участі членів родин. Тому, незважаючи на те, що DOT за участі медпрацівника, призначеного наглядача та члена родини виявилося більш ефективним, порівняно з лікуванням без нагляду, для DOT рекомендовано призначати наглядачів або медпрацівників, варіант призначення членів родини для нагляду за лікуванням слід розглядати в останню чергу.

*Місце проведення DOT*

Було розглянуто дані рандомізованих контрольованих *(78, 80, 82, 96, 121–124)* та обсерваційних досліджень *(84, 91 104, 106, 109, 110, 125–158)* для визначення того, як місце надання DOT впливає на результат. DOT може проводитися на рівні громади або у домашніх умовах та на рівні закладу охорони здоров’я. DOT на рівні громади або у домашніх умовах – це надання послуг з лікування на рівні громади, яка знаходиться недалеко від місця проживання або роботи пацієнта. DOT у закладі охорони здоров’я – це надання послуг з лікування у медичному центрі, клініці або лікарні. Відзначено випадки проведення DOT на рівні громади або у домашніх умовах за участі медпрацівників. При порівнянні місць проведення DOT вищі показники ефективності лікування, одужання, завершення курсу лікування та конверсії мокротиння через 2 міс, а також нижчі показники смертності та випадків небажаних результатів лікування, відзначено при проведенні DOT на рівні громади або у домашніх умовах, ніж при лікуванні у закладах охорони здоров’я.

За результатами рандомізованих контрольованих досліджень, при порівнянні DOT на рівні громади/у домашніх умовах та у закладі охорони здоров’я з лікуванням без нагляду значної різниці не виявлено. Проте, за даними когортних досліджень, відзначено вищі показники ефективності лікування і формування прихильності та нижчі показники втрати з-під нагляду для подальшого спостереження у разі проведення DOT на рівні громади/у домашніх умовах, ніж під час лікування без нагляду.

За даними обсерваційних когортних досліджень, також відзначено нижчі показники завершення курсу лікування та незначною мірою вищі показники невдачі лікування й втрати з-під нагляду для подальшого спостереження при DOT у закладах охорони здоров’я, ніж при лікуванні без нагляду.

Тому перевагу слід надавати DOT на рівні громади або у домашніх умовах на відміну від DOT у закладах охорони здоров’я та лікування без нагляду.

Таким чином, підсумовуючи доказові дані щодо надавачів послуг та місця проведення DOT, рекомендовано проводити DOT у домашніх умовах або на рівні громади та за участі медпрацівника або призначеного наглядача, який пройшов відповідну підготовку. DOT у закладі охорони здоров’я та DOT за участі членів родини, подібно до лікування без нагляду, є небажаним варіантом.

*VOT*

Щодо VOT було проведено лише два когортних дослідження у країнах з високим рівнем доходів, відсутні жодні дані щодо країн з низьким та середнім рівнями доходів *(159, 160)*. У цих дослідженнях порівнювали DOT та VOT у реальному часі. За даними результатів лікування пацієнтів, яким надавали послуги VOT, не відзначено статистично значущої різниці щодо завершення курсу лікування та рівня смертності порівняно з пацієнтами, яким було призначено DOT.

Незважаючи на деякі занепокоєння щодо непрямих доказових даних відносно VOT та враховуючи, що дослідження проводили у країнах з високим рівнем доходів, а також з огляду на невизначеність доказових даних щодо VOT, результати цих двох когортних досліджень свідчать про те, що DOT не є кращим за VOT методом лікування. DOT є стандартним методом надання послуг з лікування, якого намагаються дотримуватися при впровадженні багатьох програм, навіть якщо на практиці доводиться покладатися на самостійний прийом лікарських засобів багатьма пацієнтами без нагляду внаслідок нестачі ресурсів. Перевагою застосування VOT є можливість спостереження за формуванням прихильності до лікування на відстані – навіть у разі, якщо відвідання пацієнтом надавача послуг є неможливим внаслідок подорожі або з інших причин. VOT також легше підлаштувати під розклад людини, оскільки таке віртуальне спостереження може відбуватися у будь-який час протягом дня. Порівняно з DOT, за допомогою VOT можна досягти кращого рівня взаємодії з пацієнтом за меншу вартість, а також уникнути незручностей. VOT можна застосовувати додатково до DOT або замість DOT чи іншого варіанту лікування. Наприклад, не очікується, що VOT буде єдиним прийнятним методом контрольованого лікування пацієнта протягом усього курсу.

Крім того, технології, необхідні для проведення VOT (швидкісний Інтернет та наявність смартфону), стають все більш доступними в умовах обмеження ресурсів. Також можливості для проведення VOT постійно розвиваються (наприклад, розширення можливостей зв’язку у реальному часі, окрім можливості записувати відео), тому ймовірним є очікування появи нових доказових даних та досвіду найкращих практик, особливо під час проведення чинних рандомізованих контрольованих досліджень. Переваги VOT можуть стати більш очевидними, оскільки програми мають змогу обирати ті форми VOT, що найкраще задовольняють їх потреби. Насправді, VOT може бути особливо корисним для полегшення навантаження на систему охорони здоров’я у країнах з низьким або середнім рівнем доходів.

*Пакет комплексних втручань з формування прихильності до лікування*

Для оцінювання ефективності поєднання втручань з формування прихильності до лікування було проведено рандомізовані контрольовані *(160–165)* та обсерваційні дослідження *(125–131, 166)*. Під час цих досліджень порівнювали результати пацієнтів, лікування яких проходило без нагляду або із застосуванням DOT у поєднанні із заходами з формування прихильності до лікування, з результатами пацієнтів, які дотримувалися лише DOT або самостійно контролювали прийом лікарських засобів. У пацієнтів, які отримували пакет комплексних втручань з формування прихильності до лікування, було відзначено вищі показники ефективності лікування, завершення курсу лікування, одужання та прихильності до лікування, а також нижчі показники смертності та втрати з-під нагляду для подальшого спостереження. Поєднання різних втручань з формування прихильності до лікування наведено у таблиці 3. Це були різні заходи щодо просвітництва пацієнтів, навчання персоналу, надання матеріальної допомоги (наприклад, забезпечення продуктами харчування, надання фінансової винагороди, оплати проїзду, бонусів за досягнення цілей лікування), психологічної підтримки та консультування. Заходи з формування прихильності до лікування також включали відстеження, наприклад, відвідування вдома, застосування цифрових засобів зв’язку (наприклад, SMS, телефонні дзвінки) або цифрового моніторингу прийому лікарських засобів. Ці заходи обирали на основі оцінювання індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавачів послуг та умов впровадження.

**Таблиця 3. Заходи з формування прихильності до лікування**

|  |  |
| --- | --- |
| **Захід** | **Описання** |
| Навчання пацієнта | Навчання з медичних питань та консультування. |
| Навчання персоналу | Навчання, нагадування за допомогою SMS або відео, навчальні та комп’ютерні засоби для нагадування та допомоги у прийнятті рішень. |
| Матеріальна підтримка | Надання продуктів харчування або фінансової допомоги (наприклад, годування, продуктові корзини, харчові добавки, продовольчі купони, пільговий проїзд, фінансова допомога, житлові пільги або фінансові 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 з 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 ліки з записом часу відкривання боксу. |

*Відстеження та застосування цифрових технологій замість VOT*

Під час проведення рандомізованих контрольованих *(167–174)* та обсерваційних досліджень *(159, 160, 175–179)* застосовували різні методи відстеження, включаючи SMS, телефонні дзвінки або автоматичні нагадування в телефоні. Пацієнти, які пропустили прийом чи не прийшли за лікарськими засобами, отримували лист-нагадування або до них додому приходили медпрацівники. Також застосовували моніторинг прийому лікарських засобів або комп’ютерні системи у клініках, за допомогою яких медпрацівники відстежували пацієнтів. Цифрові прилади для контролю прийому препаратів вимірюють час між відкриванням боксу з лікарськими засобами та можуть мати функцію голосового нагадування або надсилання SMS-повідомлення для нагадування пацієнту про необхідність прийняти ліки з записом часу відкривання боксу.

При застосування методів відстеження, відвідування вдома або спілкування за допомогою мобільного телефону (SMS або телефонні дзвінки) відзначено вищі показники ефективності лікування, формування прихильності до лікування та кращі результати конверсії мокротиння через 2 міс, а також нижчі показники смертності, втрати з-під нагляду для подальшого спостереження та розвитку хіміорезистентності.

При дослідженні ефективності заходів лише із застосуванням мобільного телефону (SMS або телефонні дзвінки) виявлено вищі показники ефективності лікування, одужання та кращі результати конверсії мокротиння через 2 міс, а також нижчі показники невдачі лікування, втрати з-під нагляду для подальшого спостереження, неприхильності до лікування та несприятливих результатів лікування, ніж за відсутності будь-яких втручань.

При застосуванні моніторингу прийому лікарських засобів відзначено вищі показники прихильності до лікування та більш сприятливі результати лікування; у разі впровадження моніторингу з надсиланням SMS також відзначено вищий рівень формування прихильності до лікування, ніж за відсутності будь-яких втручань.

Проте слід зазначити, що для вивчення всіх даних щодо втручань із застосуванням цифрових технологій доступною була лише обмежена кількість даних з одного невеликого рандомізованого контрольованого дослідження *(168)*. Незважаючи на усі 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 досліджували у рандомізованих контрольованих *(138–141)* та обсерваційних дослідженнях *(147, 180–187)*. Ці втручання включали: забезпечення їжею під час проведення DOT, щомісячне надання продовольчих купонів, продуктових корзин, харчових добавок та вітамінів. Продовольча підтримка пацієнтів та членів їх родин є важливим заохоченням для пацієнтів з ТБ, оскільки це знижує дуже великі для них витрати, пов’язані з 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 фінансового стимулювання), 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 вищим 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 всередині та між країнами.

*Просвітницька робота або консультування пацієнтів*

За даними огляду результатів рандомізованих контрольованих *(133–136)* та обсерваційних досліджень *(144)* 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 колегами, надання візуальних засобів, що допоможуть розпочати розмову з пацієнтом, інші засоби, що допоможуть у прийнятті рішень, такі як пам’ятки, а також навчання персоналу лабораторій. Результати впровадження такої практики було розглянуто у рандомізованих контрольованих *(137, 138, 187)* та обсерваційних дослідженнях *(189)*. При навчанні персоналу відзначено вищі показники ефективності лікування та дещо нижчі показники смертності і втрати пацієнтів з-під нагляду для подальшого спостереження. 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 *(125, 143, 190)*. 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 для подальшого спостереження. Проте у Групи з розробки настанови виникло занепокоєння щодо чинників, які можуть спровокувати конфлікт у таких дослідженнях через ступінь тяжкості захворювання в групах, що отримували підтримку. Крім того, розподіл пацієнтів за групами підтримки не завжди був рандомізованим.

Враховуючи ці дані, слід зазначити, що типи надання психологічної підтримки є 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.

**Урахування підгруп**

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 чітку перевагу 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 групи пацієнтів з ВІЛ/ТБ, інші фактори або групи пацієнтів, в яких застосування DOT могло б з більшою або меншою вірогідністю вплинути на формування прихильності до лікування, в рамках цього систематичного огляду не розглядали.

**Рекомендації з впровадження**

*Заходи з формування прихильності до лікування*

Лише нагляду за лікуванням, вірогідно, буде недостатньо для забезпечення належних результатів лікування ТБ. Для їх досягнення необхідним є також впровадження додаткових втручань з формування прихильності до лікування. Просвітницьку роботу слід проводити з усіма пацієнтами, що проходять курс лікування ТБ. Також потрібно запропонувати пацієнтам з ТБ пакет інших заходів з формування прихильності до лікування, які слід обирати на основі визначення індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавача послуг та умов впровадження.

Щодо втручань із застосуванням телефону або відео-засобів, небажання використовувати нові технології може значно ускладнити реалізацію. Також можуть існувати побоювання щодо захисту особистих даних при використанні телефону, тому, можливо, слід розглянути застосування шифрування та інших засобів захисту приватного життя. Можливість реалізації цих типів 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.

Також, 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» *(191)* 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» *(191)*.

Для розподілу матеріальної підтримки необхідно долучити інфраструктури уряду та/або НУО, 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 не за участі членів родини. DOT краще проводити вдома або на рівні громади за участі призначених наглядачів, що пройшли відповідне навчання, або медпрацівників. 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, як вже було зазначено, 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. Для 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 зобов’язання. Будь-який варіант лікування, що пропонують пацієнту, повинен також супроводжуватися наданням відповідної медичної допомоги, включаючи регулярне отримання лікарських засобів для лікування ТБ, консультації з лікарем або іншими медпрацівниками, за необхідності, безкоштовне лікування ТБ та забезпечення надання пацієнту важливої інформації щодо лікування ТБ.

**Моніторинг та оцінювання**

Програми повинні намагатися визначити, чи підвищить надання матеріального стимулювання ефективність програми.

### 2.2. Модель догляду за пацієнтами з хіміорезистентним туберкульозом: переваги децентралізованої моделі лікування пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом порівняно з централізованою моделлю

|  |
| --- |
| **Рекомендація**  Рекомендовано впровадження децентралізованої моделі лікування пацієнтів з МРТБ на відміну від централізованої (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). |

**Обґрунтування**

Метод Xpert® MTB/RIF застосовують все частіше, отже, більша кількість пацієнтів може пройти діагностику та отримати призначення курсу лікування МРТБ. Лікування та нагляд у децентралізованих закладах охорони здоров’я є практичним підходом до забезпечення масштабного лікування та нагляду за пацієнтам, які потребують лікування МРТБ. Тому було проведено систематичний огляд щодо лікування та нагляду за пацієнтами з бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим МРТБ у децентралізованих, порівняно з централізованими, системах з метою збору доказових даних для визначення питання, чи постраждає якість лікування та нагляду внаслідок впровадження децентралізованого підходу. Було проаналізовано дані рандомізованих контрольованих та обсерваційних досліджень, що здебільшого проводили у країнах з низьким або середнім рівнем доходів *(190–200)*. За результатами огляду, було внесено доповнення до рекомендацій попередньої настанови *(5)* стосовно амбулаторної та лікарняної моделі лікування пацієнтів з МРТБ, при цьому було проаналізовано доказові дані лише щодо лікування та нагляду за пацієнтами поза межами або у межах лікарень.

За даними огляду, децентралізовану модель лікування визначали як нагляд за пацієнтом у громаді, в якій він проживає, на базі неспеціалізованих або периферійних медичних центрів за участі медпрацівників або медсестер, неспеціалізованих лікарів, волонтерів з громади або асистентів у лікуванні. Лікування та нагляд можна проводити у місцевих закладах або вдома чи на робочому місці пацієнта. Лікування та нагляд включають DOT та надання пацієнту підтримки, а також ін’єкцій протягом інтенсивної фази лікування. Для даної групи пацієнтів була прийнятною короткочасна госпіталізація, що тривала менше місяця, за потреби на початку лікування або у разі виникнення будь-яких ускладнень внаслідок лікування.

Централізовану модель догляду визначали як лікування у стаціонарі та нагляд, що забезпечують виключно спеціалізовані щодо хіміорезистентного ТБ центри або команда медпрацівників, протягом інтенсивної фази курсу лікування або до моменту визначення конверсії мокротиння. Після цього пацієнта можна було переводити на децентралізовану модель догляду. Централізований догляд зазвичай здійснюють лікарі-спеціалісти або медсестри, його проведення є можливим у централізованих амбулаторних закладах (амбулаторні заклади, що знаходяться поблизу до централізованої лікарні).

За даними аналізу, порівняно з централізованою моделлю, показники ефективності лікування та ризику втрати пацієнта з-під нагляду для подальшого спостереження при застосуванні децентралізованої моделі покращилися. Щодо показників смертності смерті та невдачі лікування, різниця між пацієнтами децентралізованої та централізованої моделі догляду була мінімальною.

Дані щодо побічних реакцій, прихильності до лікування, розвитку хіміорезистентності та вартості були обмеженими.

До розглянутих досліджень, результати яких враховували під час проведення огляду, було включено як ВІЛ-позитивних, так і ВІЛ-негативних пацієнтів; проте у цих дослідженнях пацієнтів не розподілялися за ВІЛ-статусом.

Щодо якості даних, було проведено декілька обговорень через занепокоєння Групи з розробки настанови стосовно того, що медпрацівники могли обирати до груп централізованого догляду тих пацієнтів, які, на їх думку, мали гірший прогноз. У жодному з досліджень не проводили контроль ризику виникнення такої систематичної похибки.

**Урахування підгруп**

Децентралізована модель догляду може не підходити для пацієнтів з важким ступенем ТБ, надзвичайно інфекційними формами захворювання, серйозними супутніми захворюваннями, а також для пацієнтів, формування прихильності до лікування в яких викликає певні сумніви.

В амбулаторних закладах слід підтримувати впровадження засобів захисту безпеки пацієнтів, які проходять курс лікування МРТБ, особливо якщо схеми лікування містять нові лікарські засоби.

Рекомендації щодо децентралізованої моделі догляду не виключають, у разі необхідності, госпіталізації. До огляду не було включено пацієнтів, що потребують хірургічного втручання.

**Рекомендації з впровадження**

До національних програм з контролю ТБ слід включити стандартизовану настанову стосовно того, які пацієнти підлягають децентралізованому лікуванню. При виборі моделі лікування насамперед слід враховувати переваги пацієнта.

При децентралізованому догляді за пацієнтами з МРТБ необхідно проводити відповідний нагляд за лікуванням, просвітницьку роботу з пацієнтами та надавати їм соціальну підтримку, забезпечувати навчання персоналу, впровадження практик інфекційного контролю та перевірки якості надання послуг. Також при лікуванні таких пацієнтів необхідно врахувати оптимальні варіанти нагляду за лікуванням та впроваджувати заходи з формування прихильності до лікування (*див.* розділ 2.1).

Деякі дослідження проведеного огляду стосувалися вартості лікування. Проте оцінювання вартості було різним, тому надання конкретної рекомендації щодо цього питання є неможливим. Потреби у ресурсах, ймовірно, теж різні, оскільки різняться програми з контролю ТБ, так само як і вартість, та залежать від конкретних умов країни. Група висунула декілька питань на розгляд програмам з контролю ТБ. Взагалі, госпіталізація вважається дорожчою за амбулаторне лікування, але вартість належних амбулаторних програм також може бути значною, а витрати на амбулаторне лікування значною мірою залежать від послуг, що надаються. У разі впровадження децентралізованої моделі догляду витрати можна скоротити, якщо розпочинати лікування раніше. До фінансових переваг застосування децентралізованої моделі слід віднести раннє виявлення пацієнтів з ТБ – до того, як їх стан погіршиться, та вони потребуватимуть дорожчої медичної допомоги. З позицій громадського здоров’я, слід надавати перевагу лікуванню людей до того, як вони зможуть заразити ТБ інших.

Якщо особа, яка проживає з пацієнтом, належить до групи підвищеного ризику (ЛЖВ та маленькі діти), можуть виникати труднощі щодо лікування пацієнта у домашніх умовах. Проте ризик, якого зазнають такі особи, може бути дуже різним залежно від того, чи забезпечує програма з контролю ТБ профілактичне лікування осіб, що належать до групи підвищеного ризику. Дослідження, що включають профілактику при лікуванні МРТБ, зараз тривають.

Також слід враховувати, що за деяких умов лікування пацієнтів з МРТБ за децентралізованою моделлю є незаконним, особливо, якщо схема лікування включає ін’єкції. Тому необхідно звернути увагу на такі законодавчі аспекти.

**Моніторинг та оцінювання**

Конкретні рекомендації відсутні, крім рекомендацій, наведених у наступних документах ВООЗ: «Настанова ВООЗ з лікування хіміорезистентного туберкульозу», оновлення 2016 р. *(201)*, «Застосування бедаквіліну при лікування мультрезистентного туберкульозу: тимчасова настанова» *(202)* та «Застосування деламаніду при лікування мультрезистентного туберкульозу: тимчасова настанова» *(203)*.

# Пріоритети дослідження

Групою з розробки настанови було обговорено та визначено ряд пріоритетів дослідження.

**1. Ефективність 4-місячної схеми лікування із застосуванням фторхінолону порівняно зі стандартизованою 6-місячною схемою лікування 2HRZE/4HR для пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ легень.**

* Певним підгрупам пацієнтів може підходити 4-місячна схема лікування фторхінолоном (тобто, людям з індексом маси тіла понад 18, людям з неважкою формою ТБ або з некавернозним ТБ легень) *(204)*. Проте необхідним є проведення подальших досліджень для визначення того, чи можна гарантувати, що застосування 4-місячної схеми лікування фторхінолоном у таких пацієнтів не буде нижчої якості, ніж лікування за стандартною схемою.
* Визначення оптимального дозування фторхінолону. Застосування вищих доз може вплинути на результати лікування.
* Визначення, чому для певних груп пацієнтів 4-місячна схема лікування з фторхінолоном, вірогідно, не підійде.
* Дослідження біологічних механізмів персистенції *Mycobacterium tuberculosis* та рецидиву захворювання, незважаючи на прискорену конверсію мокротиння за умови застосування певних схем лікування.
* Проведення більш якісних досліджень та систематичних оглядів щодо цінностей та вподобань пацієнтів стосовно схем лікування ТБ.

**2. Ефективність лікування ТБ за допомогою КПФД порівняно з монопрепаратами у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ.**

* Проведення додаткового дослідження щодо причин відсутності чітких переваг КПФД порівняно з монопрепаратами.
* Проведення фармакокінетичного дослідження щодо біодоступності КПФД порівняно з монопрепаратами та розроблення категорії залежності маси тіла та дозування.
* Визначення оптимальної дози рифампіцину, враховуючи різні лікарські форми.
* Проведення додаткових якісних досліджень щодо формування прихильності до прийому лікарських засобів.
* Подальше доопрацювання КПФД з метою зниження кількості лікарських засобів, що приймають пацієнти, особливо пацієнти із супутніми захворюваннями.

**3. Ефективність переривчастого прийому (тричі на тиждень) протитуберкульозних препаратів як під час інтенсивної, так і протягом підтримувальної фази лікування, порівняно зі щоденним прийомом.**

* Ефективність прийому лікарських засобів 5 днів на тиждень порівняно з прийомом 7 днів на тиждень під час інтенсивної фази лікування (тобто, пропускання прийому у вихідні дні).
* Оптимальна тривалість лікування під час інтенсивної фази.
* Проведення додаткового дослідження для визначення переваг прийому лікарських засобів тричі на тиждень під час підтримувальної фази, оскільки у чинному огляді відзначено невелику різницю щодо ефективності між прийомом лікарських засобів тричі на тиждень та щоденним прийомом під час підтримувальної фази.

**4. Ефективність курсу лікування ТБ, що перевищує 8 міс, порівняно зі стандартизованим 6-місячним курсом лікування у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ легень та коінфекцією ВІЛ/ТБ.**

* Визначення факторів, що можуть спричиняти у людей, особливо у ЛЖВ, невідповідну реакцію на лікування ТБ (наприклад, пізній початок АРТ, низька кількість лімфоцитів CD4, резистентність до протитуберкульозних препаратів, кумулятивна токсичність препаратів, взаємодія лікарських засобів з новими препаратами АРТ).
* Дослідження та визначення етіологічних факторів, що призводять до підвищення показника смертності та виникнення побічних реакцій у пацієнтів з ВІЛ/ТБ.

**5. Застосування стероїдів при лікуванні позалегеневого ТБ.**

* Визначення оптимальної дози стероїдів при туберкульозному менінгіті (зокрема для різних лікарських форм).
* Визначення оптимальної тривалості прийому стероїдів при туберкульозному менінгіті; чи ця тривалість різниться залежно від ступеня менінгіту.
* Визначення різниці впливу стероїдів на ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів, або на осіб, що проходять або не проходять АРТ.
* Визначення взаємозв’язку між лікуванням стероїдами та ризиком розвитку онкозахворювань – з посиланням на дослідження перикардиту, що проводили Mayosi B.M. та співавтори *(46)*.

**6. Ефективність впровадження різних заходів для покращення формування прихильності до лікування.**

* Виявлення найбільш прийнятних для певних груп пацієнтів втручань з підтримки та нагляду за лікуванням.
* Визначення найефективніших втручань з підтримки пацієнтів у країнах з низьким та середнім рівнем доходів.
* Проведення аналізу рентабельності різних видів заохочень.
* Дослідження ефективності VOT у країнах з низьким та середнім рівнем доходів, оскільки доступні на сьогодні дані стосуються країн з високим рівнем доходів.
* Визначення найвідповідніших варіантів психологічної підтримки.

**7. Переваги застосування децентралізованої моделі лікування у пацієнтів з МРТБ порівняно з централізованою моделлю.**

* Оцінювання ризику передачі ТБ за різних умов, тобто визначення, чи існує більший ризик передачі ТБ при централізованому лікуванні у лікарні або в амбулаторії?
* Проведення додаткових досліджень з порівняння рентабельності децентралізованої та централізованої моделей лікування.
* Багатьма програмами впроваджено децентралізовану модель догляду, але опублікованих даних недостатньо. Тому програми повинні публікувати свої результати або навіть просто систематично збирати дані.

# ЛІТЕРАТУРА

1. Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/, accessed 27 February 2017).
2. Nahid P, 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.
3. WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programmes and other stakeholders 2012. (Document WHO/HTM/TB/2012.1) Geneva, World Health Organization. 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/tb\_hiv\_policy\_9789241503006/en/, accessed   
   2 March 2017).
4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, second edition. Geneva, World Health Organization. 2016 (http://www.who.int/hiv/  
   pub/arv/arv-2016/en/, accessed 02 March 2017).
5. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. (Document WHO/HTM/TB/2011.6). Geneva, World Health Organization. 2014 (http://who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/programmatic\_guidelines\_for\_mdrtb/en/, accessed 02 March 2017).
6. WHO handbook for guideline development, second edition. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/publications/guidelines/handbook\_2nd\_ed.pdf, accessed 02 March 2017).
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008, 336(7652): 1049–1051.
8. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (Document WHO/HTM/TB/2014.11). Geneva, World Health Organization. 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809\_eng.pdf, accessed 02 March 2017).
9. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR et al; REMoxTB Consortium. Four-month moxiﬂoxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med*, 2014, 371(17): 1577–1587.
10. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T et al; OFLOTUB/Gatiﬂoxacin for Tuberculosis Project. A four-month gatiﬂoxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med*, 2014, 371(17): 1588–1598.
11. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PP, Churchyard GJ, Charalambous S et al; RIFAQUIN Trial Team. High-dose rifapentine with moxiﬂoxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*, 2014, 371(17): 1599–1608.
12. Jawahar MS, Banurekha VV, Paramasivan CN, Rahman F, Ramachandran R, Venkatesan P et al. Randomized clinical trial of thrice-weekly 4-month moxiﬂoxacin or gatiﬂoxacin containing regimens in the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis patients. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67030.
13. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed dose combination anti-tuberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2013, 42: 721–732.
14. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA et al. Fixed dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (5): CD009913.
15. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ*, 2001, 79(1): 61–68.
16. Milán-Segovia RC, Domínguez-Ramírez AM, Jung-Cook H, Magaña-Aquino M, Romero-Méndez MC, Medellín-Garibay SE et al. Relative bioavailability of rifampicin in a three-drug fixed-dose combination formulation. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(11): 1454–1460.
17. Hao LH, Guo SC, Liu CC, Zhu H, Wang B, Fu L et al. Comparative bioavailability of rifampicin and isoniazid in fixed-dose combinations and single-drug formulations. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(12): 1505–1512.
18. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M et al. Eﬀect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 2009, 6(9): e1000146.
19. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365(16): 1471–1481.
20. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, Maciel EL, Sewali B, Gitta P et al. Shortening treatment in adults with non-cavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(6): 558–563.
21. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G et al. Efcacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. *JAMA*, 2011, 305(14): 1415–1423.
22. Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, Iliayas S, Santhanakrishnan R, Menon PA et al. Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimen in HIV-infected patients with tuberculosis: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(7): 743–751.
23. Mfnanga S, Kirenga B, Chanda D, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14: 563–571.
24. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/tb/  
    publications/childtb\_guidelines/en/, accessed 02 March 2017).
25. Khan FA, Minion J, Pai M, Royce S, Burman W, Harries AD, Menzies D. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(9): 1288–1299.
26. Amogne W, Aderaye G, Habtewold A, Yimer G, Makonnen E, Worku A et al. Efcacy and safety of antiretroviral therapy initiated one week after tuberculosis therapy in patients with CD4 counts <200 cells/μl: TB-HAART Study, a randomized clinical trial. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0122587.
27. Xavier Blanc F, Sok T, Laureillard D, Torand L, Rekacewicz D, Nerrienet E et al. for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1471–1481.
28. Havlir D, Kendall M, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba S et al. for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1482–1491.
29. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Tongyen S, Likanonsakul S, Suwanvattana P et al for the TIME Study Team. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME Study. *J Acquir Immune Defc Syndr*, 2012, 60: 377–383.
30. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatachi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G Bamber S et al. Immune reconstitution inﬂammatory syndrome following antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients: findings from the SAPiT Trial. *Ann Intern Med*, 2012, 157(5): 313–324.
31. Shao H, Crump J, Ramadhani H, Uiso L, Ole-Nguyaine S, Moon A et al. Early versus delayed fixed dose combination abacavir/lamivudine/zidovudine in patients with HIV and tuberculosis in Tanzania. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2009, 25(12): 1277–1285.
32. Sinha S, Shekhar R, Singh G, Shah N, Ahmad H, Kumar N et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for Indian HIV-infected individuals with tuberculosis on antituberculosis treatment. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 168.
33. Abdool Karim S, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1492–1501.
34. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, Nachega J. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015, 163: 32–39.
35. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, Chea S, Chan S, Borand L et al. Paradoxical tuberculosisassociated immune reconstitution inﬂammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS*, 2013, 27: 2577–2586.
36. Luetkemeyer A, Kendall M, Nyirenda M, Wu X, Ive P, Benson C et al. Tuberculosis immune reconstitution inﬂammatory syndrome in A54221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defc Syndr*, 2014, 65: 423–428.
37. Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, Cole S, Adimora A, Behets F, Meyers T. Eﬀect on mortality and viological response of delaying antiretroviral therapy initiation in children receiving tuberculosis treatment. *AIDS*, 2010, 24: 1341–1349.
38. Torok ME, Bich Yen NT, Hong Chau TT, Hoang Mai HT, Phu NP et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculosis meningitis. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(11): 1374–1383.
39. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Tavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. *J Med Assoc Tai*, 1996, 79(2): 83–90.
40. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis*, 1994, 75(3): 203–207.
41. Malhotra HS, Garg RK, Singh MK, Agarwal A, Verma R. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis. *Ann Trop Med Parasitol*, 2009, 103(7): 625–634.
42. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Eﬀect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic fndings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics*, 1997, 99(2): 226–231.
43. Twaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*, 2004, 351(17): 1741–1751.
44. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (4): CD000526 (Review).
45. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(3): 223–237.
46. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F et al; IMPI Trial Investigators. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1121–1130.
47. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomized placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of eﬀusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart*, 2000, 84(2): 183–188.
48. Reuter H, Burgess LJ, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J S Afr*, 2006, 17(5): 233–238.
49. Schrire V. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town: an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. *S Afr Med J*, 1959, 33: 810–817.
50. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial eﬀusion in Transkei. *Lancet*, 1988, 2(8614): 759–764.
51. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet*, 1987, 2(8573): 1418–1422.
52. Ananthakrishnan R, Kumar K, Ganesh M, Kumar AM, Krishnan N, Swaminathan S et al. The profile and treatment outcomes of the older (aged 60 years and above) tuberculosis patients in Tamilnadu, South India. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67288.
53. Bhagat VM, Gattani PL. Factors aﬀecting tuberculosis retreatment defaults in Nanded, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2010, 41(5): 1153–1157.
54. Hamusse SD, Demissie M, Teshome D, Lindtjørn B. Fifteen-year trend in treatment outcomes among patients with pulmonary smear-positive tuberculosis and its determinants in Arsi Zone, Central Ethiopia. *Glob Health Action*, 2014, 7: 25382.
55. Huang FL, Jin JL, Chen S, Zhou Z, Diao N, Huang HQ et al. MTBDRplus results correlate with treatment outcome in previously treated tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(3): 319–325.
56. Jones-López EC, Ayakaka I, Levin J, Reilly N, Mumbowa F, Dryden-Peterson S et al. Eﬀectiveness of the standard WHO recommended retreatment regimen (category II) for tuberculosis in Kampala, Uganda: a prospective cohort study. *PLoS Med*, 2011, 8(3): e1000427.
57. Joseph N, Nagaraj K, Bhat J, Babu R, Kotian S, Ranganatha Y et al. Treatment outcomes among new smear positive and retreatment cases of tuberculosis in Mangalore, South India a descriptive study. *Australas Med J*, 2011, 4(4): 162–167.
58. McGreevy J, Jean Juste MA, Severe P, Collins S, Koenig S, Pape JW, Fitzgerald DW. Outcomes of HIV-infected patients treated for recurrent tuberculosis with the standard retreatment regimen. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(6): 841–845.
59. Mehra RK, Dhingra VK, Nish A, Vashist RP. Study of relapse and failure cases of CAT I retreated with CAT II under RNTCP – an eleven year follow up. *Indian J Tuberc*, 2008, 55(4): 188–191.
60. Mpagama SG, Lekule IA, Mbuya AW, Kisonga RM, Heysell SK. Te inﬂuence of mining and human immunodefciency virus infection among patients admitted for retreatment of tuberculosis in northern Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 93(2): 212–215.
61. Mukherjee A, Khandelwal D, Singla M, Lodha R, Kabra SK. Outcomes of category II antituberculosis treatment in Indian children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(10): 1153–1157.
62. Mukhopadhyay S, Sarkar AP, Sarkar S. A study on factors inﬂuencing treatment outcome of failure patients receiving DOTS in a district of West Bengal. *Indian J Public Health*, 2010, 54(1): 21–23.
63. Nabukenya-Mudiope MG, Kawuma HJ, Brouwer M, Mudiope P, Vassall A. Tuberculosis retreatment «others» in comparison with classical retreatment cases; a retrospective cohort review. *BMC Public Health*, 2015, 15: 840.
64. Nacef L, Saighi O. Pulmonary tuberculosis relapses: a report of 44 cases. *Eur Respir J*, 2011, 38: 2603.
65. Panigatti P, Ratageri VH, Shivanand I, Madhu PK, Shepur TA. Profle and outcome of childhood tuberculosis treated with DOTS an observational study. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(1): 9–14.
66. Rama Prakasha S, Suresh G, Ivor Peter D’sa, Shobha Shetty S, Ganesh Kumar S, Manamohan Shetty. Public private partnership as a treatment strategy for tuberculosis under DOTS in coastal south India. *Nitte University Journal of Health Science*, 2012, 1: 23–25.
67. Sarpal SS, Goel NK, Kumar D, Janmeja AK. Treatment outcome among the retreatment tuberculosis (TB) patients under RNTCP in Chandigarh, India. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(2): 53–56.
68. Sharma S, Sarin R, Khalid UK, Singla N, Sharma PP, Behera D. Te DOTS strategy for treatment of pediatric pulmonary tuberculosis in South Delhi, India. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(1): 74–80.
69. Sharma SK, Soneja M, Prasad KT, Ranjan S. Clinical profile & predictors of poor outcome of adult HIV-tuberculosis patients in a tertiary care center in North India. *Indian J Med Res*, 2014, 139(1): 154–160.
70. Takarinda KC, Harries AD, Srinath S, Mutasa-Apollo T, Sandy C, Mugurungi O. Treatment outcomes of adult patients with recurrent tuberculosis in relation to HIV status in Zimbabwe: a retrospective record review. *BMC Public Health*, 2012, 13 (12): 124.
71. Wahome E, Makori L, Gikera M, Wafula J, Chakaya J, Edginton ME, Kumar AM. Tuberculosis treatment outcomes among hospital workers at a public teaching and national referral hospital in Kenya. *Public Health Action*, 2013, 3(4): 323–327.
72. Yoshiyama T, Shrestha B, Maharjan B. Risk of relapse and failure afer retreatment with the Category II regimen in Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(11): 1418–1423
73. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Madhukar P, Burman W et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 2009, 6(9): e1000150.
74. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(2): 223–234.
75. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol*, 2015, 68(5): 597–600.
76. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet*, 1995, 345(8964): 1545–1548.
77. Kamolratanakul P, 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, (5): 552–557.
78. MacIntyre CR, Goebel K, Brown G V, Skull S, Starr M, Fullinfaw RO. A randomized controlled clinical trial of the efcacy 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.
79. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis Research Centre. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1997, 1(6): 509–517.
80. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Eﬀectiveness of the direct observation component of DOTs for tuberculosis: a randomized controlled trial in Pakistan. *Lancet*, 2001, 357(9257): 664–669.
81. 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.
82. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomized controlled trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(6): 550–554.
83. Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self-administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomized trial at a tertiary care hospital. *Indian J Med Sci*, 2002, 56(1): 19–21.
84. Akkslip S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothorn Province, Tailand. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3(12): 1061–1065.
85. 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.
86. Mathema B, Pande SB, Jochem K, Houston RA, Smith I, Bam DS, McGowan JE. 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.
87. Ormerod LP, Horsfeld N, Green RM. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988–2000. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(8): 662–665.
88. 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.
89. Nirupa C, Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekharam VK et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian J Tuberc*, 2005, 52: 73–77.
90. 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.
91. 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.
92. Abassi A, Mansourian AR. Efcacy of DOTS strategy in treatment of respiratory tuberculosis in Gorgan, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Heal J*, 2007, 13(3): 664–669.
93. Siemion-Szcześniak I, Kuś J. Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis. *Pneumonol Alergol Pol*, 2009, 77(1): 11–22.
94. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM et al; Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (Study ECUTTE). Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res*, 2009, 10: 121.
95. 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.
96. 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: 169.
97. 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.
98. Ershova JV, Podewils LJ, Bronner E, Stockwell HG, Dlamini S, Mametja LD. Evaluation of adherence to national treatment guidelines among tuberculosis patients in three provinces of South Africa. *South African Med J*, 2014, 104(5): 362–368.
99. 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.
100. Bashar M, Alcabes P, 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.
101. Ollé-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. Te experience of Hôpital Albert Schweitzer. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(2): 137–141.
102. Pungrassami P, Johnsen SP, 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.
103. 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.
104. Cavalcante SC, Soares ECC, Pacheco AGF, Chaisson RE, Durovni B; DOTS Expansion Team. Community DOT for tuberculosis in a Brazilian favela: comparison with a clinic model. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(5): 544–549.
105. Radilla-Chávez P, Laniado-Laborín 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.
106. Anuwatnonthakate A, Limsomboon P, 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.
107. Kapella BK, Anuwatnonthakate A, Komsakorn S, Moolphate S, Charusuntonsri P, 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.
108. Vieira AA, Ribeiro SA. Compliance with tuberculosis treatment after the implementation of the directly observed treatment, short-course strategy in the city of Carapicuíba, Brazil. *J Bras Pneumol*, 2011, 37: 223–231.
109. Ong’ang’o JR, Mwachari C, Kipruto H, Karanja S. The eﬀects on tuberculosis treatment adherence from utilizing community health workers: a comparison of selected rural and urban settings in Kenya. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88937.
110. Das M, Isaakidis P, 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.
111. Alwood K, Keruly J, Moore-Rice K, Stanton DL, Chaulk CP, Chaisson RE. Eﬀectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS*, 1994, 8(8): 1103–1108.
112. 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.
113. Juan G, Lloret T, Perez C, Lopez P, Navarro R, Ramón 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.
114. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tangüis H; Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(4): 458–464.
115. Yen YF, Yen MY, Lin YP, Shih HC, Li LH, Chou P, Deng CY. Directly observed therapy reduces tuberculosis-specific mortality: a population-based follow-up study in Taipei, Taiwan. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79644.
116. 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 Suppl. 1): 86–91.
117. 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.
118. 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 Heal Syst Res*, 2008, 2(2).
119. Tripathy SK, Kumar P, Sagili KD, Enarson DA. Eﬀectiveness of a community-based observation of anti-tuberculosis treatment in Bangalore City, India, 2010–2011. *Public Health Action*, 2013, 3(3): 230–234.
120. Wilkinson D, Davies GR. Coping with Africa’s increasing tuberculosis burden: are community supervisors an essential component of the DOT strategy? Directly observed therapy. *Trop Med Int Health*, 1997, 2(7): 700–704.
121. 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.
122. Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Eﬀectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomized controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(10): 1248–1254.
123. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpananthan S, Dlamini E, Newell J, Dlamini S. 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.
124. Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: cluster-randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367(9514): 903–909.
125. Farmer P, Robin S, Ramilus S, Kim J. Tuberculosis, poverty, and «compliance»: lessons from rural Haiti. *Semin Respir Infect*, 1991, 6(4): 254–260.
126. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B et al; Tuberculosis Trials Consortium. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(12): 1360–1366.
127. Soares ECC, 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.
128. Yassin MA, Datiko DG, Tulloch O, Markos P, 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): 1–8.
129. Chan PC, Huang SH, Yu MC, Lee SW, Huang YW, Chien ST, Lee JJ; Taiwan Multidrug-Resistant Tuberculosis Consortium-TMTC. Eﬀectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57719.
130. Gärden B, Samarina A, Stavchanskaya I, Alsterlund R, Övregaard 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.
131. 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.
132. Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk ALC, 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: 38.
133. Datiko DG, Lindtjørn B. Health extension workers improve tuberculosis case detection and treatment success in southern Ethiopia: a community randomized trial. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5443.
134. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Eﬀect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Heal Pharm*, 2007, 64(5): 497–506.
135. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. *Respiration*, 2004, 72(4): 375–380.
136. Liefooghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran MB, 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.
137. 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: 46.
138. Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomized controlled trial in Dili, Timor-Leste. *BMJ*, 2009, 339: b4248.
139. 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: 154.
140. Jahnavi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Med J*, 2010, 51(12): 957–962.
141. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane database Syst Rev*, 2011, (11): CD006086.
142. Álvarez Gordillo GC, Alvarez Gordillo J, Dorantes Jimenez J. Estrategia educativa para incrementar el cumplimiento del régimen antituberculoso en Chiapas, México. *Pan Am J Public Heal*, 2003, 14(6): 402–408.
143. Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through «TB clubs» in rural North Ethiopia. *Soc Sci Med*, 2003, 56(10): 2009–2018.
144. Dick J, Lombard C. Shared vision – a health education project designed to enhance adherence to anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1997, 1(2): 181–186.
145. Banerjee A, Harries AD, Mphasa N, Nyirenda TE, 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. Maciel EL, Guidoni LM, Brioshi AP, do Prado TN, Fregona G, Hadad DJ et al. Household members and health care workers as supervisors of tuberculosis treatment. *Rev Saúde Publica*, 2010, 44(2): 339–343.
150. Miti S, Mfungwe V, Reijer P, 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 Suppl. 1): 92–98.
151. 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 Suppl. 1): S80–S85.
152. Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. *East Mediterr Heal J*, 2003, 9(4): 709–717.
153. Wares DF, 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.
154. Arora VK, Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution – a study from New Delhi. *Ind J Tub*, 2003, 50: 143–150 (medind.nic.in/ibr/t03/i3/ibrt03i3p143.pdf, accessed 02 March 2017).
155. 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.
156. Van Den Boogaard J, Lyimo R, Irongo CF, Boeree MJ, Schaalma H, Aarnoutse RE, Kibiki GS. Community vs. facility-based directly observed treatment for tuberculosis in Tanzania’s Kilimanjaro Region. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(12): 1524–1529.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant’s compliance. *J Med Assoc Tai*, 2013, 96(3): 365–373.
162. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B, Langer M. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q*, 1990, 17(3): 253–267.
163. Drabo M, Zerbo R, Berthe A, Ouedrago L, Konfe S, Mugisho É et al. Implication communautaire aux soins tuberculeux dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso. *Santé Publique*, 2009, 21(5): 485–497.
164. Tiam 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.
165. Hsieh C, Lin L, Kuo BI, Chiang C, Su W, Shih J. Exploring the efcacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Nurs*, 2008, 17(7): 869–875.
166. Atkins S, Lewin S, Jordaan E, Torson 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.
167. Iribarren S, Beck S, Pearce PF, Chirico C, Etchevarria M, Cardinale D et al. TextTB: a mixed method pilot study evaluating acceptance, feasibility, and exploring initial efficacy of a text messaging intervention to support TB treatment adherence. *Tuberc Res Treat*, 2013, 2013: 349394.
168. Krishnaswami K V, Somasundaram PR, Tripathy SP, Vaidyanathan B, Radhakrishna S, Fox W. A randomized 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.
169. Kunawararak P, Pongpanich S, Chantawong S, Pokaew P, Traisathit P, Srithanaviboonchai K, Plipat T. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2011, 42(6): 1444–1451.
170. 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.
171. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S.Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. *Ind J Tub*, 1993, 40: 185–190 (www.lrsitbrd.nic.in/IJTB/Year%201993/October%201993/oct1993%20C.pdf).
172. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. *Med Care*, 1994, 32(4): 380–389.
173. 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.
174. 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-randomized trial. *PLoS Med*, 2015, 12(9): e1001876.
175. Bronner LE, Podewils LJ, Peters A, Somnath P, 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.
176. Snidal SJ, Barnard G, Atuhairwe E, Ben Amor Y. Use of eCompliance, an innovative biometric system for monitoring of tuberculosis treatment in rural Uganda. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 92(6): 1271–1279.
177. Tomson 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.
178. 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.
179. 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.
180. Ngamvithayapong-Yanai J, Luangjina S, Nedsuwan S, Kantipong P, Wongyai J, Ishikawa N. Engaging women volunteers of high socioeconomic status in supporting socioeconomically disadvantaged tuberculosis patients in Chiang Rai, Tailand. [*Western Pac Surveill Response J*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Engaging+women+volunteers+of+high+socioeconomic+status+in+supporting+socioeconomically+disadvantaged+tuberculosis+patients+in+Chiang+Rai), 2013, 4(1): 34–38.
181. 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.
182. 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? [*Western Pac Surveill Response J*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Engaging+women+volunteers+of+high+socioeconomic+status+in+supporting+socioeconomically+disadvantaged+tuberculosis+patients+in+Chiang+Rai), 2013, 4(1): 19–24.
183. Wei X, Zou G, Yin J, Walley J, Yang H, Kliner M, Mei J. Providing fnancial incentives to rural-to urban tuberculosis migrants in Shanghai: an intervention study. *Infect Dis Poverty*, 2012, 1(1): 9.
184. Cantalice Filho JP. 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.
185. 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.
186. Tsai WC, Kung PT, Khan M, Campbell C, Yang WT, Lee TF, Li YH. Eﬀects of pay-for-performance system on tuberculosis default cases control and treatment in Taiwan. *J Infect*, 2010, 61(3): 235–243.
187. Bock NN, Sales R, Rogers T, Devoe B. A spoonful of sugar: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5: 96–98.
188. Lewin S, Dick J, Zwarenstein M, Lombard CJ. Staﬀ training and ambulatory tuberculosis treatment outcomes: a cluster randomized controlled trial in South Africa. *Bull World Health Organ*, 2005, 83(4): 250–259.
189. 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.
190. Shin S, Livchits V, Connery HS, Shields A, Yanov S, Yanova G et al; Tomsk Tuberculosis Alcohol Working Group. Eﬀectiveness of alcohol treatment interventions integrated into routine tuberculosis care in Tomsk, Russia. *Addiction*, 2013, 108(8): 1387–1396.
191. 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 02 March 2017).
192. Chan PC, Huang SH, Yu MC, Lee SW, Huang YW, Chien ST, Lee JJ; Taiwan Multidrug-Resistant Tuberculosis Consortium – TMTC. Eﬀectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients – a retrospective cohort study. *PloS One*, 2013, 8: e57719 (doi:10.1371/journal.pone.0057719).
193. Cox H. 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: 441–448 (doi:10.5588/ijtld.13.0742).
194. Gler MT Podewils LJ, Munez N, Galipot M, Quelapio MI, Tupasi TE. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16: 955–960 (doi:10.5588/ijtld.11.0502).
195. Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B et al. Community-based care vs. centralized hospitalization for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19: 163–171 (doi:10.5588/ijtld.14.0369).
196. Musa BM, John D, Habib AG, Kuznik A. Cost-optimization in the treatment of multidrug resistant tuberculosis in Nigeria. [*Trop Med Int Health*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cost-optimization+in+the+treatment+of+multidrug+resistant+tuberculosis+in+Nigeria), 2016, 21: 176–182 (doi:10.1111/tmi.12648).
197. Sinanovic E, Ramma L, Vassall A, Azevedo V, Wilkinson L, Ndjeka N et al. Impact of reduced hospitalization on the cost of treatment for drug-resistant tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19: 172–178 (doi:10.5588/ijtld.14.0421).
198. Kerschberger B. Community-based drug resistant TB care: opportunities for scale-up and remaining challenges. (Unpublished)
199. Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994–1997. *Chest*, 2001, 120: 343–348.
200. Ho J, Byrne A, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized treatment and care for patients with multidrug-resistant tuberculosis – a systematic review and meta-analysis. 2017. (Submitted for publication)
201. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (Document WHO/HTM/TB/2016.04). Geneva, World Health Organization. 2016 (http://who.int/tb/areas-of-work/drugresistant-tb/treatment/resources/en/, accessed 02 March 2017).
202. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (Document WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/tb/challenges/mdr/bedaquiline/en/, accessed 03 March 2017.
203. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (Document WHO/HTM/TB2014.23). Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/tb/features\_archive/delamanid/en/, accessed 02 March 2017).
204. Alipanah N, Cattamanchi A, Menzies R, Hopewell PC, Chaisson RE, Nahid P. Treatment of non-cavitary pulmonary tuberculosis with shortened ﬂuoroquinolone-based regimens: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(11): 1522–1528.

# Додаток 1. Розробники настанови

**Додаток 1a. Учасники засідання Групи з розробки настанови**

**(Женева, 11–13 липня 2016 р.)**

**Члени Групи з розробки настанови:**

1. **Si Thu Aung**

Заступник директора (ТБ) та менеджер національної програми з контролю ТБ, Департамент громадського здоров’я, Міністерство охорони здоров’я, Найп’їдо, М’янма

(Не зміг відвідати засідання)

1. **Frank Bonsu**

Менеджер національної програми з контролю ТБ, Міністерство охорони здоров’я, Аккра, Гана

1. **Jeremiah Muhwa Chakaya**

Клінічний менеджер національної програми з контролю ТБ, Кемрі, Найробі, Кенія

1. **Lucy Chesire**

Найробі, Кенія

1. **Daniela Cirillo**

Керівник відділу нових бактеріальних патогенів, Центр співпраці ВООЗ та міждержавна референс-лабораторія з ТБ, Науковий інститут Сан Рафаеля, Мілан, Італія

1. **Poonam Dhavan**

Координатор програми з охорони здоров’я мігрантів, Міжнародна організація з проблем міграції, Женева, Швейцарія

(Не змогла відвідати засідання)

1. **Kelly Dooley**

Ад’юнкт-професор медицини, фармакології та молекулярних наук, Підрозділ клінічної фармакології та інфекційних захворювань, Центр дослідження туберкульозу, Керівник кафедри, програма Джейнвея лікарні Ослер Резиденсі, Медична школа Університету Джонса Гопкінса, Балтімор, Меріленд, США

1. **Kathy Fiekert**

Старший консультант з питань ТБ, Нідерландське королівське товариство боротьби з туберкульозом (KNCV), Гаага, Нідерланди

1. **Paula Fujiwara**

Науковий директор, Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневими захворюваннями, Париж, Франція

1. **Mike Frick**

Проект ТБ/ВІЛ, Робоча група з питань лікування, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США

1. **Andrei Mariandyshev**

Голова відділення фтізіопульмонології, Архангельськ, Російська Федерація

1. **Nguyen Viet Nhung**

Директор національної пульмонологічної лікарні, Менеджер національної програми В’єтнаму з контролю ТБ, Ханой, В’єтнам

1. **Ejaz Qadeer**

Міністерство охорони здоров’я, Ісламабад, Пакистан

1. **Abdul Hamid Salim**

Консультант національної програми з контролю ТБ Бангладешу при Глобальному Фонді та МРТБ, ТБ Гейт у складі лепрозорію, Мохахалі, Дакка, Бангладеш

1. **Simon Schaaf**

Педіатр, Факультет педіатрії та здоров’я дитини відділення медицини та охорони здоров’я, Університет Стелленбоша, Південна Африка

1. **Holger Schünemann (Голова)**

Методолог, Університет МакМастера, Канада

1. **Pedro Guillermo Suarez**

Наукове управління охорони здоров’я, Арлінгтон, Ванкувер, США

(Не зміг відвідати засідання)

1. **Carrie Tudor**

Директор проекту з ТБ, Міжнародна рада медичних сестер, Дурбан, Південна Африка

1. **Justin Wong Yun Yaw**

Голова відділу з контролю захворювань, Міністерство охорони здоров’я, Джелан Ментері Бесар, Бруней

**Члени Групи систематичного огляду:**

1. **Narges Alipanah**

Лікар, Медичний центр долини Санта Клара, Сан Хосе, Каліфорнія, США

1. **Lelia Chaisson**

Епідеміолог, Епідеміологія інфекційних захворювань, Відділення епідеміології Школи громадського здоров’я у Блумберзі імені Джонса Гопкінса, Балтімор, Меріленд, США

1. **Jennifer Ho**

Вулкокський Інститут медичних досліджень, Університет Сіднею, Австралія

1. **James Johnston**

Керівник з оцінювання ТБ, Центр з контролю захворювань Британської Колумбії, Ванкувер, Британська Колумбія, Канада

1. **Dick Menzies**

Відділення респіраторної епідеміології та клінічних досліджень/ Монреальська університетська клініка, Монреаль, Квебек, Канада

1. **Payam Nahid**

Професор, Каліфорнійський Університет Сан-Франциско, Сан-Франциско, Каліфорнія, США

**Наглядачі:**

1. **Amy Bloom**

Старший технічний консультант, Бюро глобального здоров’я, Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), Вашингтон, округ Колумбія, США

1. **Janet Ginnard**

UNITAID, Женева, Швейцарія

**Секретаріат:**

1. Annabel Baddeley, GTB/THC
2. Д-р Dennis Falzon, GTB/LDR
3. Д-р Giuliano Gargioni, GTB/TSC
4. Д-р Nebiat Gebresselassie, GTB/RTE
5. Д-р Haileyesus Getahun, GTB/THC
6. Д-р Licé Gonzalez-Angulo, GTB/RTE
7. Д-р Malgorzata Grzemska, GTB/TSC
8. Д-р Elizabeth Harausz (GTB/TSC, консультант)
9. Д-р Ernesto Jaramillo, GTB/LDR
10. Д-р Avinash Kanchar, GTB/THC
11. Soleil Labelle, GTB/TSC
12. Д-р Christian Lienhardt, GTB/RTE
13. Д-р Knut Lönnroth, GTB/PSI
14. Д-р Fuad Mirzayev, GTB/LDR
15. Д-р Linh Nguyen, GTB/TSC
16. Д-р Marco Vitoria, HIV/TAC
17. Diana Weil, GTB/PSI
18. Д-р Karin Weyer, GTB/LDR
19. Д-р Matteo Zignol, GTB/TME

**Додаток 1b. Члени групи зовнішнього рецензування**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Ім’я** | **Організація** | **Представництво** |
| 1 | Mohammed Aziz | Регіональне бюро ВООЗ для країн Східного Середземномор’я | ВООЗ |
| 2 | Masoud Dara | Європейське Регіональне Бюро ВООЗ | ВООЗ |
| 3 | Riitta Dlodlo | Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневими захворюваннями (Франція) | Технічне агентство/ реалізація програм |
| 4 | Celine Garfin | Міністерство охорони здоров’я Філіппін | Національна програма/ безпосередній користувач |
| 5 | Mirtha del Granado | Регіональне Бюро ВООЗ країн Америки | ВООЗ |
| 6 | Daniel Kibuga | Регіональне Бюро ВООЗ країн Африки | ВООЗ |
| 7 | Md Khurshid Alam Hyder | Регіональне бюро ВООЗ країн Південно-Східної Азії | ВООЗ |
| 8 | Vaira Leimane | Ризька Східна клінічна університетська лікарня,  Центр туберкульозу та захворювань легень (Латвія) | Лікар/безпосередній користувач |
| 9 | Nobuyuki Nishikiori | Регіональне Бюро ВООЗ країн західної частини Тихоокеанського регіону | ВООЗ |
| 10 | Lee Reichman | Медична школа Рутгера в Нью-Джерсі (США) | Лікар/безпосередній користувач |
| 11 | Rohit Sarin | Національний інститут туберкульозу та респіраторних захворювань, Міністерство охорони здоров’я Індії | Національна програма/ безпосередній користувач |
| 12 | Dalene von Delft | Організація TB Proof у Південній Африці | Представник пацієнта |
| 13 | Fraser Wares | Нідерландське королівське товариство боротьби з туберкульозом (KNCV) (Нідерланди) | Технічне агентство/  реалізація програм |

# Додаток 2. Клінічні запитання PICO

Population (населення), Intervention (втручання), Comparator (компаратор) та Outcomes (результати)

**1. Чи є схема лікування фторхінолоном, що триває менше 6 міс, такою ж ефективною при застосуванні у нових пацієнтів з ТБ, як і стандартна   
6-місячна схема лікування (2HRZE/4HR)?**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення (пацієнти)** | **Втручання** | **Компаратор (контрольна група)** | **Результати** |
| Пацієнти з ТБ:  • Нові  • З коінфекцією ВІЛ/ТБ  • Діти | Пероральні препарати першого ряду плюс моксифлоксацин або плюс гатифлоксацин, або плюс левофлоксацин | Схема 2HRZE/4HR (ізоніазид плюс рифампіцин плюс піразинамід плюс етамбутол протягом 2 міс інтенсивної фази та ізоніазид плюс рифампіцин протягом 4 міс підтримувальної фази) | • Одужання або завершення курсу лікування  • Невдача лікування  • Рецидив захворювання  • Час конверсії посіву мокротиння або мазку  • Клінічне або радіологічне покращення через 8 тижнів та наприкінці курсу лікування  • Смерть  • Побічні реакції внаслідок прийому препаратів:  – небезпечні  – пов’язані з прийомом фторхінолонів |

**2. Чи є прийом КПФД таким саме ефективним для пацієнтів з активною формою ТБ, як і прийом монопрепаратів?**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення (пацієнти)** | **Втручання** | **Компаратор (контрольна група)** | **Результати** |
| Пацієнти з ТБ легень, які приймають препарати першого ряду (2HRZE/4HR) | КПФД: ізоніазид плюс рифампіцин плюс піразинамід плюс етамбутол | Окремі препарати: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та етамбутол | • Одужання або завершення курсу лікування  • Невдача лікування або рецидив захворювання  • Смерть  • Конверсія мазку через 2 міс лікування  • Розвиток хіміорезистентності  • Побічні реакції внаслідок прийому препаратів  • Задоволення пацієнта та формування в нього прихильності до лікування |

**3. Чи призводить переривчастий режим прийому препаратів під час інтенсивної фази лікування чутливого до лікарських засобів ТБ до таких самих результатів лікування, що й щоденний режим?**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення (пацієнти)** | **Втручання** | **Компаратор (контрольна група)** | **Результати** |
| Пацієнти з ТБ легень під час інтенсивної фази лікування чутливого ТБ | Прийом препаратів тричі на тиждень протягом курсу лікування | Щоденний прийом препаратів протягом курсу лікування | • Одужання або завершення курсу лікування  • Невдача лікування  • Рецидив захворювання  • Смерть  • Розвиток хіміорезистентності у пацієнтів з невдачею лікування або рецидивом захворювання |

**4. Чи призводить переривчастий режим прийому препаратів під час підтримувальної фази лікування чутливого до лікарських засобів ТБ до таких самих результатів, що й щоденний режим?**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення (пацієнти)** | **Втручання** | **Компаратор (контрольна група)** | **Результати** |
| Пацієнти з ТБ легень під час підтримувальної фази лікування чутливого ТБ | Прийом препаратів тричі на тиждень протягом курсу лікування | Щоденний прийом препаратів протягом курсу лікування | • Одужання або завершення курсу лікування  • Невдача лікування  • Рецидив захворювання  • Смерть  • Розвиток хіміорезистентності у пацієнтів з невдачею лікування або рецидивом захворювання |

**5. Чи покращує результати лікування початок АРТ під час курсу лікування ТБ у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ТБ порівняно з початком АРТ після завершення курсу лікування ТБ?**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення (пацієнти)** | **Втручання** | **Компаратор (контрольна група)** | **Результати** |
| Пацієнти з ТБ легень та коінфекцією ВІЛ/ТБ | Ранній початок АРТ | Пізній початок АРТ | • СВІС  • Летальні наслідки  • СНІД-індикаторні захворювання або смертельні наслідки  • Ефективність лікування  • Завершення курсу лікування  • Рецидив захворювання  • Побічні реакції внаслідок прийому препаратів |

**6. Чи покращує результати лікування подовження курсу лікування у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ТБ порівняно зі стандартним 6-місячним курсом лікування?**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення (пацієнти)** | **Втручання** | **Компаратор (контрольна група)** | **Результати** |
| Пацієнти з ТБ легень та коінфекцією ВІЛ/ТБ | 6-місячна схема прийому рифампіцину | 8-місячна схема прийому рифампіцину або довше | • Невдача лікування  • Рецидив захворювання  • Смерть |

**7. Чи знижує прийом ад’ювантних кортикостероїдів при туберкульозному перикардиті показники смертності та рівня захворюваності?**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення (пацієнти)** | **Втручання** | **Компаратор (контрольна група)** | **Результати** |
| Пацієнти з туберкульозним перикардитом | Пероральні препарати першого ряду плюс системні кортикостероїди | Пероральні препарати першого ряду плюс плацебо | • Смерть  • Прихильність до лікування  • Констриктивний перикардит |

**8. Чи знижує прийом ад’ювантних кортикостероїдів при туберкульозному менінгіті показники смертності та рівня захворюваності?**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення (пацієнти)** | **Втручання** | **Компаратор (контрольна група)** | **Результати** |
| Пацієнти з туберкульозним менінгітом | Пероральні препарати першого ряду плюс системні кортикостероїди | Пероральні препарати першого ряду плюс плацебо | • Одужання або завершення курсу лікування  • Виживання  • Відсутність рецидивів після лікування; тривале одужання  • Розвиток або ускладнення хіміорезистентності  • Конверсія мазку або мокротиння під час курсу лікування  • Побічні реакції внаслідок прийому препаратів |

**9. Чи призводить до прийнятних результатів лікування емпіричне повторне застосування комбінації з п’ятьох препаратів першого ряду HRZES (схема категорії II за класифікацією ВООЗ) у пацієнтів, які вже приймали протитуберкульозні препарати першого ряду та потребують повторного лікування (через переривання лікування або виникнення рецидиву)?**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення (пацієнти)** | **Втручання** | **Компаратор (контрольна група)** | **Результати** |
| Пацієнти з активною формою ТБ та лікуванням протитуберку-льозними препаратами першого ряду в анамнезі, які перервали курс лікування або мають рецидив захворювання, внаслідок чого потребують повторного лікування | Чотири препарати першого ряду плюс ін’єкційний стрептоміцин[[34]](#footnote-34) | Відсутній.  Рандомізовані контрольовані дослідження не проводили; наявними є лише дані обсерваційних досліджень (когортний аналіз випадків проведення повторного лікування) | • Одужання або завершення курсу лікування  • Виживання  • Відсутність рецидивів після лікування; тривале одужання  • Розвиток або ускладнення хіміорезистентності  • Конверсія мазку або мокротиння під час курсу лікування  • Побічні реакції внаслідок прийому препаратів |

**10. Чи можуть будь-які втручання з формування прихильності до лікування у пацієнтів з ТБ призвести до наступних результатів?**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення (пацієнти)** | **Втручання** | **Компаратор (контрольна група)** | **Результати** |
| • Пацієнти з чутливим ТБ  • Пацієнти з МРТБ  • Діти  (1–14 років) та дорослі  • Пацієнти з ТБ, інфіковані та неінфіковані ВІЛ | Будь-які втручання з формування прихильності до лікування  • DOT, VOT  •Засоби з покращення прихильності до лікування (наприклад, моніторинг прийому лікарських засобів та/або нагадування за допомогою SMS або телефонних дзвінків)  •Соціальна підтримка (інформаційна, психологічна, матеріальна)  •Поєднання наведених вище втручань | Стандартний порядок[[35]](#footnote-35) | • Прихильність до лікування (або переривання лікування внаслідок неприхильності)  • Стандартні результати лікування ТБ: одужання або завершення курсу лікування, невдача, рецидив, виживання/смерть  •Побічні реакції внаслідок прийому протитуберкульозних препаратів (ступінь, тип, клас системи органів)  • Вартість для пацієнта (безпосередні медичні витрати, а також транспорті витрати, втрата доходу внаслідок непрацездатності)  • Вартість медичного обслуговування |

**11. Чи може впровадження децентралізованої моделі лікування та нагляду за пацієнтами з МРТБ призвести до наступних результатів?**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Населення (пацієнти)** | **Втручання** | **Компаратор (контрольна група)** | **Результати** |
| Пацієнти з МРТБ | Децентралізована модель лікування та нагляду (у неспеціалізованих або периферійних медичних закладах; за участі медпрацівників з громади, волонтерів або опікунів)  • DOT та надання пацієнту підтримки  • Ін’єкційні препарати під час інтенсивної фази лікування  • Спеціалізована медична допомога при супутніх захворюваннях (наприклад, ВІЛ, цукровий діабет, хронічне захворювання легень або інші ураження – органів слуху, нирок, печінки, неврологічні, офтальмологічні) | Лікування та нагляд надають виключно у спеціалізованих закладах з лікування хіміорезистентного ТБ або бригади, що спеціалізуються на лікуванні хіміорезистентного ТБ | • Прихильність до лікування (або переривання лікування внаслідок неприхильності)  • Стандартні результати лікування ТБ: одужання або завершення курсу лікування, невдача, рецидив, виживання/смерть  • Побічні реакції внаслідок прийому протитуберкульозних препаратів (ступінь, тип, клас системи органів)  • Розвиток (ускладнення) хіміорезистентності  • Вартість для пацієнта (безпосередні медичні витрати, а також транспорті витрати, втрата доходу внаслідок непрацездатності)  • Вартість медичного обслуговування |

# Додаток 3. Профілі доказових даних за системою GRADE

# Додаток 4. Таблиці доказових даних для прийняття рішень

# Додаток 5. Звіти систематичних оглядів

Додатки 3–5 доступні в електронному виді (англійською мовою) за посиланням: http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb\_guidance\_2017/en/

1. Штатні працівники програми Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом також були запрошені взяти участь у розробці настанов Американського торакального товариства, Центрів з контролю та профілактики захворювань США, Американського товариства інфекційних хвороб. [↑](#footnote-ref-1)
2. Схема лікування фторхінолоном включає: 4MfxHRZ, 4MfxRZE, 2MfxRZE/2(Mfx+RFP)2, 2MfxRZE/4(Mfx+RFP)1, 2GfxHRZ/2GfxHR, 2(GfxHRZ)3/2(GfxHR)3, 2(MfxHRZ)3/2(MfxHR)3. [↑](#footnote-ref-2)
3. Не рекомендовано прийом препаратів двічі на тиждень. *Див*.: Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition. Geneva, World Health Organization. 2010 [(http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/,](http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/) accessed 27 February 2017). [↑](#footnote-ref-3)
4. Схема, що раніше була рекомендована ВООЗ для пацієнтів, які потребували повторного курсу лікування ТБ внаслідок переривання курсу лікування або виникнення рецидиву захворювання: 2HRZES/1HRZE/5HRE або 2HRZES/1HRZE/5(HRE)3. [↑](#footnote-ref-4)
5. Заходи з формування прихильності до лікування включають соціальну підтримку, наприклад, 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 закладу охорони здоров’я/надавачів медичних послуг та умов впровадження. [↑](#footnote-ref-5)
6. Варіанти нагляду за лікуванням включають DOT, VOT, не щоденне DOT (наприклад, нагляд за прийомом не кожної дози, а одноразово або кілька разів на тиждень) або лікування без нагляду. [↑](#footnote-ref-6)
7. Відстеження означає спілкування з пацієнтом, включаючи SMS-повідомлення, телефонні дзвінки (голосові повідомлення) або візити до місця проживання пацієнта. [↑](#footnote-ref-7)
8. 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-повідомлення для нагадування пацієнту про необхідність прийняти ліки з записом часу відкривання боксу. [↑](#footnote-ref-8)
9. 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-9)
10. Психологічна підтримка може включати психологічні консультації або групи взаємодопомоги. [↑](#footnote-ref-10)
11. 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-11)
12. Медпрацівники, які виконують функції, пов’язані з наданням медичної допомоги, пройшли відповідне навчання щодо надання цих послуг, але не отримали офіційної професійної або парапрофесійної освіти. [↑](#footnote-ref-12)
13. Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://www.who.int/tb/  
    publications/2010/9789241547833/en/, accessed 27 February 2017). [↑](#footnote-ref-13)
14. Використані схеми лікування фторхінолоном у чотирьох клінічних дослідженнях: 4MfxHRZ, 4MfxRZE, 2MfxRZE/2(Mfx+RFP)2, 2MfxRZE/4(Mfx+RFP)1, 2GfxHRZ/2GfxHR, 2(GfxHRZ)3/2(GfxHR)3, 2(MfxHRZ)3/2(MfxHR)3.

    (Етамбутол – E, гатифлоксацин – Gfx, ізоніазид – H, монофлоксацин – Mfx, рифампіцин – R, рифапентин – RFP, піразинамід – Z; цифрою перед схемою або фазою лікування позначено кількість місяців прийому препаратів; цифрою після препарату або комбінації препаратів позначено частоту дозування на тиждень). [↑](#footnote-ref-14)
15. From WHO’s Policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, World Health Organization. 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/tb\_hiv\_policy\_9789241503006/en/, accessed 27 February 2017). [↑](#footnote-ref-15)
16. Подальші настанови ВООЗ щодо лікування пацієнтів з монорезистентністю до ізоніазиду на сьогодні знаходяться у розробці. [↑](#footnote-ref-16)
17. Замість цього підтримувальну фазу лікування слід розпочинати незважаючи на бактеріальні виділення після завершення інтенсивної фази або наприкінці другого місяця курсу лікування. [↑](#footnote-ref-17)
18. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, World Health Organization. 2016 (http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/, accessed 27 February 2017). [↑](#footnote-ref-18)
19. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update. Geneva, World Health Organization. 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583\_eng.pdf, accessed 27 February 2017). [↑](#footnote-ref-19)
20. Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/nutcare\_support\_patients\_with\_tb/en/, accessed 27 February 2017). [↑](#footnote-ref-20)
21. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/tb/publications/childtb\_guidelines/en/, accessed 27 February 2017). [↑](#footnote-ref-21)
22. http://gdt.guidelinedevelopment.org. [↑](#footnote-ref-22)
23. Ізоніазид – H, рифампіцин – R, піразинамід – Z, етамбутол – E, монофлоксацин – Mfx, рифапентин – RFP, гатифлоксацин – Gfx; цифрою перед схемою або фазою лікування позначено кількість місяців прийому препаратів; цифрою після препарату або комбінації препаратів позначено частоту дозування на тиждень. [↑](#footnote-ref-23)
24. Не рекомендовано прийом препаратів двічі на тиждень. *Див*.: Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition. Geneva, World Health Organization. 2010 [(http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/,](http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/) accessed 27 February 2017). [↑](#footnote-ref-24)
25. Схема, що раніше була рекомендована ВООЗ для пацієнтів, які потребували повторного курсу лікування ТБ внаслідок переривання курсу лікування або виникнення рецидиву захворювання: 2HRZES/1HRZE/5HRE або 2HRZES/1HRZE/5(HRE)3. [↑](#footnote-ref-25)
26. Заходи з формування прихильності до лікування включають соціальну підтримку, наприклад, 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 закладу охорони здоров’я/надавачів медичних послуг та умов впровадження. [↑](#footnote-ref-26)
27. Варіанти нагляду за лікуванням включають DOT, VOT, не щоденне DOT (наприклад, нагляд за прийомом не кожної дози, а одноразово або кілька разів на тиждень) або лікування без нагляду. [↑](#footnote-ref-27)
28. Відстеження означає спілкування з пацієнтом, включаючи SMS-повідомлення, телефонні дзвінки (голосові повідомлення) або візити до місця проживання пацієнта. [↑](#footnote-ref-28)
29. 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-повідомлення для нагадування пацієнту про необхідність прийняти ліки з записом часу відкривання боксу. [↑](#footnote-ref-29)
30. 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-30)
31. Психологічна підтримка може включати психологічні консультації або групи взаємодопомоги. [↑](#footnote-ref-31)
32. 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-32)
33. Медпрацівники, які виконують функції, пов’язані з наданням медичної допомоги, пройшли відповідне навчання щодо надання цих послуг, але не отримали офіційної професійної або парапрофесійної освіти. [↑](#footnote-ref-33)
34. Дане втручання (схема лікування категорії II) було рекомендовано у попередній настанові ВООЗ щодо лікування ТБ у пацієнтів, які потребували повторного курсу лікування внаслідок переривання курсу лікування або виникнення рецидиву захворювання: 2HRZES/1HRZE/5HRE або 2HRZES/1HRZE/5(HRE)3. [↑](#footnote-ref-34)
35. Стандартний порядок: регулярне отримання протитуберкульозних препаратів та консультації з лікарем або іншим медпрацівником за необхідності; безкоштовне лікування ТБ; надання основної інформації/просвітництво щодо лікування ТБ. [↑](#footnote-ref-35)