

**Зведена настанова ВООЗ з туберкульозу**  
**Модуль 4: лікування**  
**Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу**

Цей документ є перекладом «Зведеної настанови ВООЗ з туберкульозу. Модуль 4: лікування. Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу» (2020 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

<b>ПОДЯКА.....</b>	<b>4</b>
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ .....</b>	<b>9</b>
<b>ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ .....</b>	<b>12</b>
<b>КОРОТКИЙ ОГЛЯД.....</b>	<b>15</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>23</b>
<b>РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>27</b>
Розділ 1. Схеми лікування чутливого до рифампіцину, резистентного до ізоніазиду туберкульозу .....	27
Розділ 2. Короткострокове лікування мультирезистентного або рифампіцин-резистентного туберкульозу із застосуванням бедаквіліну перорально.....	39
Розділ 3. Довгострокове лікування мультирезистентного або рифампіцин-резистентного туберкульозу.....	53
Розділ 4. Лікування мультирезистентного туберкульозу з додатковою резистентністю до фторхінолонів за схемою, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL) .....	83
Розділ 5. Моніторинг відповіді пацієнта на лікування мультирезистентного туберкульозу з використанням культурального дослідження.....	102
Розділ 6. Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів, що отримують протитуберкульозне лікування за схемами другого ряду .....	108
Розділ 7. Хірургічне втручання у пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом.....	110
Розділ 8. Надання допомоги та підтримки пацієнтам з мультирезистентним/рифампіцин-резистентним туберкульозом.....	113
<b>ПРОГАЛИНИ У НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ.....</b>	<b>130</b>
<b>ЛІТЕРАТУРА .....</b>	<b>136</b>
<b>ДОДАТКОВА ТАБЛИЦЯ .....</b>	<b>152</b>

**Онлайн-додатки:**

Додаток 1. Методи та групи експертів

Додаток 2. Декларації інтересів

Додаток 3. Зведені таблиці доказових даних GRADE

Додаток 4. Таблиці доказових даних та рішень GRADE

Додаток 5. Підсумки неопублікованих даних

Додаток 6. Плани статистичного аналізу

## **ПОДЯКА**

Рекомендації та зауваження у поточному модулі настанови щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (ТБ) є результатом спільних зусиль спеціалістів різних галузей, які мають великий досвід у сфері політики охорони здоров'я, програмного лікування ТБ і догляду й лікування хворих на лікарсько-стійкий ТБ та мультирезистентний ТБ (МРТБ). Наведені в цьому документі рекомендації було розроблено під час засідань Групи з розробки настанови (ГРН) з подальшим закріпленням у поточному модулі. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) висловлює подяку за витрачений час та надання підтримки усім причетним до розроблення особам.

### **Рекомендації щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ (оновлення 2020 р.)**

Створення та написання цього документу – «Зведена настанова ВООЗ з туберкульозу. Модуль 4: лікування. Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу» – координували Фуад Мірзаєв (Fuad Mirzayev) за підтримки Медеї Геджі (Medea Gegia), Ліс Ю. Гонсалес-Ангуло (Lice Y. González-Angulo), Ліна Нгуена (Linh Nguyen) та Керрі Віней (Kerri Viney) під керівництвом Карін Вейер (Karin Weyer) та Маттео Зігнола (Matteo Zignol), а також загальним керівництвом Терези Касаєвої, директора Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом. Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом із вдячністю визнає внесок усіх експертів, причетних до розроблення даної настанови.

#### **Група з розробки настанови**

Головами ГРН були Холгер Дж. Шюнеманн (Holger J. Schünemann) (голова, методист Системи градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання (GRADE): Кокрейн, Канада, та Університет імені Макмастера, Канада) та Рафаель Ланіадо-Лаборін (Rafael Laniado-Laborin) (співголова, клініцист, Національна програма боротьби з ТБ (НТП), кінцевий користувач: НТП та Регіональний комітет зеленого світла (rGLC), Мексика). Також слід зазначити внесок наведених нижче експертів ГРН: Сьюзан Абдель-Рахман (Susan Abdel-Rahman) (фармакологія, фармакодинаміка, фармакокінетика: Дитяча лікарня милосердя, Канзас, США); Ерліна Бурхан (Erlina Burhan) (клініцист, кінцевий користувач: Відділення захворювань дихальної системи та пульмонології, лікарня Персахабатан, Індонезія); Даніела Кірілло (Daniela Cirillo) (лаборант: Супранациональна референсна лабораторія з діагностики ТБ Сан-Раффаеле, Італія); Чарльз Дейлі (Charles Daley) (пульмонолог, експерт з МРТБ: «Нешнл Джуїш Хелс» (National Jewish Health), США); Джераїнт Джеррі Піс Девіс (Geraint Gerry Rhys Davies) (експерт з випробувань, фармаколог: Університет Ліверпуля, Великобританія); Фернанда Докхорн Коста Йохансен (Fernanda Dockhorn Costa Johansen) (НТП, кінцевий користувач, клініцист: Референсний центр МРТБ Міністерства охорони здоров'я, Бразилія); Келлі Дулі (Kelly Dooley) (клінічний фармаколог, дослідник: Школа медицини університету Джонса

Гопкінса, США); Бернар Фури (Bernard Fourie) (експерт з клінічних випробувань: Університет Преторії, Південна Африка); Агнес Гебхард (Agnes Gebhard) (технічне агентство, кінцевий користувач, клініцист: Фонд туберкульозу KNCSV, Нідерланди); Ельміра Гурбанова (rGLC, клініцист, кінцевий користувач: Клініка легень, Тартуський університет, Естонія, Центр ВООЗ щодо туберкульозу в тюрмах, Азербайджан); Мухаммад Амір Хан (Muhammad Amir Khan) (представник громадянського суспільства; Асоціація соціального розвитку, Пакистан); Юхонг Лю (Yuhong Liu) (клініцист, кінцевий користувач: Клінічний центр з туберкульозу, Китайський центр контролю та профілактики захворювань (China CDC), Пекінська пульмонологічна лікарня, Центр ВООЗ з досліджень та навчання туберкульозу, Китай); Маріан Ловдей (Marian Loveday) (вчений-фахівець зі здоров'я матері: Південноафриканська рада з медичних досліджень, Південна Африка); Баренд (Бен) Мараїс (Barend (Ben) Marais) (педіатр: Університет Сіднейської школи медицини, Австралія); Ікбал Мастер (Iqbal Master) (клініцист, лікар МРТБ, кінцевий користувач: Лікарня короля Джорджа V, Південна Африка); Альберто Мендоса (Alberto Mendoza) (клініцист, кінцевий користувач: НТП, Перу); Беатріс Мутайоба (Beatrice Mutayoba) (керівник програми, кінцевий користувач: Національна програма боротьби з туберкульозом та проказою, Об'єднана Республіка Танзанія); Пайам Нахід (Payam Nahid) (клініцист, експерт з клінічних випробувань: Каліфорнійський університет у Сан-Франциско та Американське торакальне товариство, США); Махшид Насехі (Mahshid Nasehi) (керівник програми, кінцевий користувач: Національна програма боротьби з туберкульозом та проказою, Іран); Альберто Піубелло (Alberto Piubello) (клініцист, лікар МРТБ, кінцевий користувач: Міжнародний союз проти туберкульозу та хвороб легень, Нігерія); Марія Родрігес (Maria Rodríguez) (клініцист, НТП, кінцевий користувач: Референсний центр МРТБ Міністерства охорони здоров'я, Домініканська Республіка); Рохіт Сарін (Rohit Sarin) (технічне агентство, кінцевий користувач: Національний інститут туберкульозних та респіраторних захворювань, Індія); Інґрід Шоман (Ingrid Schoeman) (колишня пацієнтка із МРТБ: ТВ PROOF, Південна Африка); Альона Скрахіна (НТП, лікар МРТБ, кінцевий користувач: Республіканський науково-практичний центр пульмонології та туберкульозу, Білорусь); Керрі Тудор (Carrie Tudor) (медична сестра, технічне агентство, кінцевий користувач: Міжнародна рада медсестер, Південна Африка); Дебра Вамбе (Debra Vambe) (НТП, кінцевий користувач: НТП, Есватіні); Ендрю Вернон (експерт з випробувань, технічне агентство, кінцевий користувач: Центри з контролю та профілактики захворювань США (US CDC), США); та Нгуєн В'єт Нхунг (Nguyen Viet Nhung) (НТП, кінцевий користувач: НТП, Міністерство охорони здоров'я, В'єтнам).

#### **Група зовнішнього рецензування**

ВООЗ висловлює подяку Групі зовнішнього рецензування (ГЗР), до складу якої увійшли: Хізер Александер (Heather Alexander) (федеральне агентство, технічний партнер: Міжнародна лабораторна філія, Відділ

глобальної епідемії ВІЛ та туберкульозу, Центри з контролю та профілактики захворювань США; Джованні Баттіста-Мільорі (Giovanni Battista-Migliori) (клініцист, дослідник: Координатор Європейського респіраторного товариства (ERS), Центр співпраці у боротьбі з туберкульозом ERS, Інститут Могері, Італія); Ануй К. Батнагар (Anuj K. Bhatnagar) (клініцист, дослідник: Інститут пульмонології та туберкульозу Раджана Бабу, Індія); Ліза Чен (Lisa Chen) (дослідник: Міжнародний центр туберкульозу Кері, США); Фархана Аманулла (Farhana Amanullah) (педіатр, дитячий нефролог: Інтерактивні дослідження та розробки, Пакистан); Мілдред Фернандо-Панчо Mildred (Fernando-Pancho) (громадянське суспільство, колишній пацієнт із МРТБ, Філіппіни); Анна Марі Селін Гарфін (Anna Marie Celine Garfin) (кінцевий користувач, клініцист: НТП, Філіппіни); Едвін Х. Еррера-Флорес (Edwin H. Herrera-Flores) (клініцист, кінцевий користувач: Референсний центр національної лікарні МРТБ, Arzobispo Loayza, Ліма, Перу); Матильда Хакім (Mathilde Jachym) (клініцист, пульмонолог: Санаторій, Франція); Гай Маркс (Guy Marks) (технічне агентство, кінцевий користувач, клініцист, дослідник: Міжнародний союз протидії туберкульозу та захворюванням легень, Австралія); Андрій Мар'яндишев (клініцист: Північний державний медичний університет Архангельська, Російська Федерація); Лоуренс Мбуагбо (Lawrence Mbuagbaw) (епідеміолог, біостатист: Університет імені Макмастера, Канада); Тето Мосіді (Thato Mosidi) (громадянське суспільство, колишній пацієнт із МРТБ, Південна Африка); Бхабана Шреста (Bhabana Shrestha) (клініцист, кінцевий користувач: Непальська асоціація протидії ТБ, Непал); Веліле Сіхондзе (Welile Sikhondze) (клініцист, дослідник: НТП, Есватіні); Сарабжит Сінгх Чадха (Sarabjit Singh Chadha) (технічне агентство: Робоча група «Глобальна ініціатива щодо медичних препаратів», Фонд інноваційної діагностики (FIND), Індія); Іван Солович (лікар, кінцевий користувач: Національний інститут туберкульозу, захворювань легень та торакальної хірургії, Словаччина); Карлос Торрес (Carlos Torres) (технічне агентство, кінцевий користувач, клініцист: Латиноамериканське торакальне товариство, Колумбія) та Зарір Удвадія (Zarir Udwardi) (клініцист, кінцевий користувач: Референсний центр лікарні МРТБ Hinduja, лікарня «Breach Candy» та лікарні загального профілю «Parsee», Мумбаї, Індія).

#### **Рецензенти доказових даних**

ВООЗ також визнає внесок групи рецензентів доказових даних: Річард Мензіс (Richard Menzies) (головний рецензент: Медичний факультет університету Макгілла, Канада); Джонатан Р. Кемпбелл (Jonathon R. Campbell) (епідеміолог, економіст галузі охорони здоров'я: Медичний факультет університету Макгілла, Канада); Амріта Дафтари (Amrita Daftary) (вчений з питань поведінкової медицини: Інститут глобальних досліджень в галузі охорони здоров'я Дагдале, Йоркський університет, Канада); Габрієла Гомес (Gabriela Gomez) (економіст галузі охорони здоров'я: Лондонська школа гігієни і тропічної медицини; Великобританія); Емілі Енн Кендалл

(Emily Ann Kendall) (доцент кафедри медицини: Школа медицини університету Джонса Гопкінса, США); Стефані Ло (Stephanie Law) (дослідник з якості: Університет Макгілла, Канада); Рада Савич (експерт з біоінженерії та фармакокінетики/фармакодинаміки: Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, США) та Ніколас Вінтерс (Nicholas Winters) (лаборант: Медичний факультет університету Макгілла, Канада).

#### **Оглядачі та зовнішні партнери**

Драуріо Баррейра Краво Нето (Draurio Barreira Cravo Neto) (технічний керівник, туберкульоз: Unitaid, Швейцарія); Ден Еверітт (Dan Everitt) (віцепрезидент, старший лікар: ТВ Alliance, США); Крістофер Гілпін (Christopher Gilpin) (глобальний координатор лабораторії: Міжнародна організація з міграції, Швейцарія); Аніса Хаджизаде (Anisa Hajizadeh) (стажист методів GRADE: Університет імені Макмастера, Канада); Брайан Кайзер (Brian Kaiser) (технічний співробітник: Партнерська програма боротьби з туберкульозом Глобального механізму забезпечення лікарськими засобами, Швейцарія); Блессі Кумар (Blessi Kumar) (представник громадянського суспільства: Глобальна коаліція активістів проти туберкульозу, Індія); Тамара Лотфі (Tamara Lotfi) (методист GRADE: Американський університет Бейрута, Південна Африка); Ядіул Мукаді (YaDiul Mukadi) (технічний радник: Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), США); Норберт Нджека (Norbert Ndjeka) (директор, відділ лікарсько-стійкого ТБ, ТБ та ВІЛ: Департамент охорони здоров'я Південно-Африканської Республіки, ПАР); Юджин Сан (Eugene Sun) (керівник відділу досліджень та розробки: ТВ Alliance, США); Кітті Ван Веззенбек (Kitty Van Weezenbeek) (виконавчий директор: Фонд протидії туберкульозу KNCV, Нідерланди); Френсіс Варейн (Francis Varaine) (керівник проекту «Стоп ТБ»: незалежна міжнародна медична гуманітарна організація «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), Франція) та Мохаммед Яссін (Mohammed Yassin) (старший радник із туберкульозу: Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Швейцарія).

#### **Керівний комітет ВООЗ з розробки настанови**

Наведений нижче персонал входив до складу Керівного комітету ВООЗ з розробки поточної настанови: Фуад Мірзаєв (Fuad Mirzaev) (голова), Денніс Фалзон (Dennis Falzon), Медея Геджіа (Medea Gegia), Ліс Гонсалес-Ангуло (Lice González-Angulo), Ернесто Джарамілло (Ernesto Jaramillo), Олексій Коробіцин, Лін Нхат Нгуєн (Linh Nhat Nguyen), Керрі Віней (Kerri Viney), Карін Вейер (Karin Weyer), Маттео Зігнол (Matteo Zignol) з Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом; Корінн Сімон Коллет Мерле (Corinne Simone Collette Merle) зі Спеціальної програми ВООЗ щодо досліджень та вивчення тропічних захворювань; Лоренцо Мойя (Lorenzo Moja) з Комітету ВООЗ щодо підбору лікарських засобів, інтелектуальної власності та доступності/Основні лікарські засоби; Андреас Алоїс Рейс (Andreas Alois Reis) з Комітету ВООЗ щодо етики та управління в галузі

охорони здоров'я та Сатвіндер (Вінді) Сінгх (Satvinder (Vindi) Singh) з Глобальної програми ВООЗ щодо лікування, догляду та надання допомоги при ВІЛ, гепатитах та захворюваннях, що передаються статевим шляхом. Текст даного модуля щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу було розроблено Ліс Гонсалес-Ангуло (Lice González-Angulo) та Керрі Віней (Kerri Viney).

#### **Фінансування**

ВООЗ висловлює подяку USAID, Unitaid та Російській Федерації за надання фінансової підтримки у процесі розроблення настанови.



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

<b>(H)REZ</b>	(ізоніазид опціонально)-рифампіцин-етамбутол-піразинамід
<b>aDSM</b>	система активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів (active TB drug safety monitoring and management)
<b>BPaL</b>	бедаквілін, претоманід і лінезолід
<b>DALY</b>	рік життя з інвалідністю (disability-adjusted life year)
<b>DELIBERATE</b>	деламанід та бедаквілін при лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу (випробування)
<b>DOT</b>	лікування під безпосереднім наглядом (directly observed treatment)
<b>EDRWeb</b>	Електронний реєстр випадків лікарсько-стійкого туберкульозу (Південна Африка)
<b>GDF</b>	Глобальний фонд забезпечення лікарськими засобами (Global Drug Facility)
<b>GRADE</b>	Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
<b>HR</b>	ізоніазид-рифампіцин
<b>HREZ</b>	ізоніазид-рифампіцин-етамбутол-піразинамід
<b>IQR</b>	інтерквартильний розмах (interquartile range)
<b>LPA</b>	лінійний зонд-аналіз (line probe assay)
<b>MSF</b>	незалежна міжнародна медична гуманітарна організація «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières)
<b>PICO</b>	населення, втручання, компаратор, результати (Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
<b>QTcF</b>	скоригований за формулою Фредеріція інтервал QT
<b>REZ</b>	рифампіцин-етамбутол-піразинамід
<b>SMS</b>	послуга коротких повідомлень (текстове повідомлення з мобільного телефону)
<b>STREAM</b>	Стандартизована схема лікування пацієнтів з МРТБ із застосуванням протитуберкульозних препаратів (випробування)
<b>US CDC</b>	Центри з контролю та профілактики захворювань США

<b>US FDA</b>	Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США
<b>USAID</b>	Агентство США з міжнародного розвитку (United States Agency for International Development)
<b>VOT</b>	лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку (video-observed treatment)
<b>АРТ</b>	антиретровірусна терапія
<b>АСТ</b>	аспартатамінотрансфераза
<b>ВІЛ</b>	вірус імунодефіциту людини
<b>ВООЗ</b>	Всесвітня організація охорони здоров'я
<b>ГРК</b>	Група з розробки настанови
<b>ДІ</b>	довірчий інтервал
<b>ЕКГ</b>	електрокардіограма
<b>ІДП</b>	індивідуальні дані пацієнтів (або набір даних)
<b>ІДПд</b>	індивідуальні дані дорослих пацієнтів
<b>КПФД</b>	комбіновані препарати з фіксованим дозуванням
<b>КСБ</b>	кислотостійкі бактерії
<b>ЛЖВ</b>	люди, які живуть з ВІЛ
<b>ЛС-ТБ</b>	лікарсько-стійкий туберкульоз
<b>ЛТБІ</b>	латентна туберкульозна інфекція
<b>МІК</b>	мінімальна інгібіторна концентрація
<b>МР/Риф-ТБ</b>	мультирезистентний або рифампіцин-резистентний туберкульоз
<b>МРТБ</b>	мультирезистентний туберкульоз
<b>Нрез-ТБ</b>	чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз
<b>НТП</b>	Національна програма боротьби з туберкульозом
<b>Риф-ТБ</b>	рифампіцин-резистентний туберкульоз
<b>РКД</b>	рандомізоване контрольоване дослідження
<b>СНІД</b>	синдром набутого імунодефіциту
<b>СРЛ</b>	Супранациональна референсна лабораторія з діагностики ТБ
<b>сСШ</b>	скориговане співвідношення шансів

<b>ТБ</b>	туберкульоз
<b>ТБ-ШМР</b>	туберкульоз із широкою медикаментозною резистентністю (раніше використовували термін «туберкульоз з розширеною резистентністю»)
<b>ТМЧ</b>	тест на медикаментозну чутливість
<b>ЦНС</b>	центральна нервова система

## ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ

**Тест на медикаментозну чутливість (ТМЧ):** тестування *in vitro* за допомогою молекулярних методів генотипування для виявлення мутацій, що зумовлюють резистентність, або методів фенотипування для визначення чутливості до лікарського засобу<sup>1</sup>.

**Тяжкий (або прогресуючий) туберкульоз (ТБ):** наявність двостороннього ТБ легень або значного ураження паренхіми на рентгенограмі органів грудної клітки. У дітей віком до 15 років прогресуюче захворювання зазвичай визначають за наявності порожнин або двостороннього захворювання на рентгенограмі органів грудної клітки.

**Туберкульоз із широкою медикаментозною резистентністю (ТБ-ШМР):** ТБ, резистентний до фторхінолону та принаймні до одного з трьох ін'єкційних препаратів другого ряду (капреоміцину, канаміцину, амікацину), окрім мультирезистентності<sup>2</sup>.

**Довгострокові схеми лікування мультирезистентного ТБ (МРТБ):** призначають для лікування мультирезистентного або рифампіцин-резистентного ТБ (МР/Риф-ТБ). Ці схеми тривають 18 міс або більше. Такі схеми розробляють з використанням рекомендованих лікарських засобів, включаючи мінімальну кількість препаратів, що вважаються ефективними, із врахуванням медикаментозної резистентності або анамнезу хворого. Характеристики цих схем та показання щодо їх призначення детальніше розглянуто в розділі «Рекомендації» даної настанови.

**МРТБ:** ТБ, спричинений штамми *Mycobacterium Tuberculosis* (*M. tuberculosis*), резистентними принаймні до рифампіцину та ізоніазиду.

**Новий випадок:** нещодавно зареєстрований епізод ТБ у пацієнта, який раніше ніколи не проходив протитуберкульозне лікування або приймав протитуберкульозні препарати менше 1 міс.

**Оперативні дослідження або дослідження впровадження:** використання системних методів дослідження для прийняття програмних рішень з метою досягнення конкретного результату<sup>3</sup>. У контексті цього документу також враховано практичні дослідження, проведені для розроблення гостро необхідної доказової бази щодо ефективного, сталого та затвердженого втручання в межах системи охорони здоров'я для покращення стану здоров'я пацієнтів. Такі дослідження стосуються відсутності даних щодо ефективності та поточної практики для досягнення найбільшого успіху

---

<sup>1</sup> Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Geneva, World Health Organization. 2015 (WHO/HTM/TB/2015.11; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf), accessed 15 February 2019).

<sup>2</sup> Поточне визначення ТБ-ШМР, ймовірно, потрібно буде змінити, враховуючи припинення застосування ін'єкційних препаратів, передбачувані моделі виникнення резистентності, що більше відповідають поточним та майбутнім схемам лікування, та вдосконалення методів діагностики при проведенні ТМЧ. Зміни у визначенні ТБ-ШМР будуть предметом проведення майбутніх консультацій з експертами із подальшим включенням до настанов з нагляду та звітності ВООЗ. Вибір відповідних схем для пацієнтів із мультирезистентним ТБ (МРТБ) і додатковою резистентністю до фторхінолонів (так званою «попередньою ШМР») стає все більш важливим та здійсненням завдяки швидкому прогресуванню молекулярного ТМЧ.

<sup>3</sup> Allotey P, Reidpath DD, Ghalib H, Pagnoni F, Skelly WC. Efficacious, effective, and embedded interventions: implementation research in infectious disease control. *BMC Public Health*, 2008, 8: 343.

в боротьбі із захворюванням<sup>4</sup>. Оперативні дослідження також надають інформацію для покращення ефективності програм охорони здоров'я спеціалістам, які приймають рішення<sup>5</sup>.

**Раніше проліковані пацієнти:** пацієнти, які раніше отримували протитуберкульозні препарати протягом 1 міс або більше. Раніше проліковані пацієнти могли отримувати лікування першого ряду для лікарсько-чутливого ТБ або лікування другого ряду для лікарсько-стійких форм (наприклад, призначення короткострокової схеми лікування МРТБ).

**Рифампіцин-резистентний ТБ (Риф-ТБ):** ТБ, спричинений штамми *M. tuberculosis*, резистентними до рифампіцину. Ці штамми можуть бути чутливими або резистентними до ізоніазиду (тобто МРТБ), або резистентними до інших протитуберкульозних препаратів першого чи другого ряду. У даній настанові, як і в інших джерелах, випадки МРТБ та Риф-ТБ часто об'єднують терміном «МР/Риф-ТБ», призначаючи лікування за схемами для МРТБ.

**Чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду ТБ (Нрез-ТБ):** ТБ, спричинений штамми *M. tuberculosis*, резистентний до ізоніазиду та чутливий до рифампіцину.

**Протитуберкульозний препарат другого ряду:** лікарський засіб, що призначають для лікування лікарсько-стійкого ТБ (ЛС-ТБ). Протитуберкульозні препарати першого ряду, що призначають для лікування лікарсько-чутливого ТБ – етамбутол, ізоніазид та піразинамід, також можна використовувати у схемах лікування МРТБ. Стрептоміцин зараз вважають протитуберкульозним препаратом другого ряду і застосовують лише як заміник амікацину за таких умов: коли амікацин недоступний; коли підтверджено резистентність до амікацину та чутливість до стрептоміцину; коли лікування пероральними препаратами неможливе.

**Небезпечні для життя ускладнення:** це ускладнення, що призводять до смертельного наслідку або створюють загрозу для життя, до госпіталізації чи подовження її терміну, до стійкої або значної втрати працездатності або до виникнення вродженої аномалії. Сюди входять небезпечні для життя ускладнення, які не одразу призводять до одного з цих наслідків, але потребують втручання для попередження виникнення такого результату. Небезпечні для життя ускладнення можуть потребувати негайного втручання, наприклад, відміни препарату, який, ймовірно, спричинив виникнення цього ускладнення.

**Тяжкий позалегеневий ТБ:** наявність міліарного ТБ або туберкульозного менінгіту. У дітей віком до 15 років позалегеневі форми захворювання, крім лімфаденопатії (периферичні лімфатичні вузли або ізольована середостінна маса без компресії), вважаються важкими.

---

<sup>4</sup> The Global Fund and World Health Organization. Guide to operational research in programmes supported by the Global Fund. Geneva, The Global Fund. 2007.

<sup>5</sup> Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting, World Health Organization, Geneva, Switzerland, December 10–12, 2001. Geneva, World Health Organization. 2003.

**Короткострокова схема лікування МР/Риф-ТБ:** переважно стандартизований курс лікування МР/Риф-ТБ тривалістю 9–12 міс, склад і тривалість якого відповідає курсу, для якого є документально підтверджені доказові дані за різних умов.

**Результати лікування та рецидив:** категорії для результатів лікування, використані у цій настанові, і термін «рецидив» застосовують відповідно до визначень, узгоджених протитуберкульозними програмами, якщо не зазначено інше<sup>6</sup>.

---

<sup>6</sup> Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva, World Health Organization. 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf), accessed 15 February 2019). Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(6): 640–645.

## КОРОТКИЙ ОГЛЯД

ТБ, спричинений штамми з медикаментозною резистентністю, важче піддається лікуванню, ніж ТБ, спричинений лікарсько-чутливими штамми, що становить серйозну проблему для пацієнтів, працівників охорони здоров'я та служб охорони здоров'я. Крім того, поширення ЛС-ТБ загрожує глобальному прогресу у напрямку досягнення цілей, визначених партнерською Стратегією щодо подолання ТБ<sup>7</sup> Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Таким чином, існує гостра потреба у постійній розробці рекомендацій щодо лікування та догляду за хворими на ЛС-ТБ, заснованих на останніх наявних та вичерпних доказових даних.

Протягом останнього десятиліття ВООЗ було розроблено та видано стратегічні рекомендації щодо лікування та догляду за хворими на ЛС-ТБ, засновані на доказових даних. Ці рекомендації було опубліковано у ряді документів (див. Вставку 1). Нещодавно ВООЗ було розпочато роботу з консолідації настанов у відповідь на прохання держав-членів сприяти впровадженню стратегій на рівні країни. Перші зведені рекомендації щодо лікування та догляду при МР/Риф-ТБ було опубліковано ВООЗ у 2019 р. у «Зведеній настанові з лікування лікарсько-стійкого туберкульозу»<sup>8</sup>. Перелік рекомендацій ВООЗ щодо лікування ТБ та ЛС-ТБ зараз розширено для кращого зображення шляху, який пройде пацієнт після впливу резистентних штамів *M. tuberculosis*, прогресування інфекції до ТБ, виявлення системою охорони здоров'я та направлення на лікування ЛС-ТБ.

У настанові, наведеній в цьому модулі, викладено конкретні рекомендації ВООЗ щодо загального ведення випадку, догляду та моніторингу лікування пацієнтів із МР/Риф-ТБ. В цьому документі наведено рекомендації, розроблені різними групами з розробки настанови ВООЗ (ГРН), з використанням Системи градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання (GRADE) для узагальнення доказових даних, формулювання рекомендацій та супровідних зауважень. Проте до настанови включено й нові рекомендації, затверджені у листопаді 2019 р., які ґрунтувалися на нових доказових даних, доступних ВООЗ. Вони стосувалися: короткострокового лікування МР/Риф-ТБ; використання схеми, що складалася з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВраL), у пацієнтів з МР/Риф-ТБ та додатковою резистентністю до фторхінолонів; застосування бедаквіліну понад 6 міс; застосування бедаквіліну під час вагітності; одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду. Зокрема цей модуль зосереджено на рекомендаціях з позиції громадського здоров'я щодо використання ефективних схем лікування ЛС-ТБ, а саме: схемах лікування резистентного до ізоніазиду ТБ, короткострокових схемах лікування МР/Риф-ТБ із застосуванням препаратів перорально, довгострокових схемах лікування

<sup>7</sup> End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva, World Health Organization. 2014 (<https://www.who.int/tb/strategy/en/>, accessed 20 March 2020).

<sup>8</sup> WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment (WHO/CDS/TB/2019.7). Geneva, World Health Organization. 2019 (<https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>, accessed 6 March 2020).

МР/Риф-ТБ, моніторингу відповіді пацієнтів на лікування МР/Риф-ТБ, початку антиретровірусної терапії (АРТ) у пацієнтів, яким призначено схеми лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду, хірургічному втручанні у пацієнтів, які отримують лікування МРТБ, та заходах щодо лікування та догляду у пацієнтів з МР/Риф-ТБ. Крім того, для поінформування світової спільноти щодо основних прогалин та напрямків досліджень, які мають бути спрямовані на розробку рекомендацій на основі доказових даних, у цьому документі визначено пріоритетні напрямки досліджень, що допоможе у поєднанні доказових даних та досягненні стандартів системи охорони здоров'я.

**Вставка 1. Рекомендації ВООЗ щодо лікування та догляду при ЛС-ТБ, включені до цього модулю**

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

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva, World Health Organization. 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).

Застосування бедаквіліну при лікуванні мультирезистентного туберкульозу: тимчасові стратегічні рекомендації.

The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2013 (WHO/HTM/TB/2013.6).

Застосування деламаніду при лікуванні мультирезистентного туберкульозу: тимчасові стратегічні рекомендації.

The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2014 (WHO/HTM/TB/2014.23).

Застосування деламаніду при лікуванні мультирезистентного туберкульозу у дітей та підлітків: тимчасові стратегічні рекомендації.

The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14).

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

WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva, World Health Organization. 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4).

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

Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care: 2017 update. Geneva, World Health Organization. 2017 (WHO/HTM/TB/2017.05).

Настанова ВООЗ з лікування ізоніазид-резистентного туберкульозу. Додаток до настанови ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу.

WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7).



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

WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. Geneva, World Health Organization. 2018 (WHO/CDS/TB/2018.15).

Зведена настанова з лікування лікарсько-стійкого туберкульозу.

WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization. 2019 (WHO/CDS/TB/2019.7).

Завданням цього оновлення є надання доказових даних про критичні області, що допоможе у поширенні інформації про використання нових схем лікування із застосуванням препаратів перорально та потенційно розширить спектр нових протитуберкульозних препаратів – наприклад, одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду, подовжене застосування бедаквіліну та оцінка застосування бедаквіліну в конкретних популяціях, і це витіснить попередні рекомендації. У цьому оновленому документі зацікавлені сторони зможуть розрізнити попередні рекомендації, які залишаються чинними, ті, що було оновлено, та ті, що було нещодавно розроблено на основі додаткових досліджень, враховуючи перелік відомих переваг та потенційних ризиків, моделювання та інші дані, необхідні у процесі прийняття рішень.

Рекомендації, включені до цього документу, є складовою зведених настанов ВООЗ з ТБ і насамперед призначені для використання національними програмами боротьби з ТБ (НТП), державними установами охорони здоров'я та іншими зацікавленими сторонами, які беруть участь у плануванні, впровадженні та моніторингу заходів щодо програмного лікування ЛС-ТБ.

Методи, використані у процесі розробки та формулювання рекомендацій, відповідали стандартам ВООЗ щодо розробки настанов і базувалися на сучасних оглядах доказових даних, доповнених додатковою інформацією про цінності та вподобання, техніко-економічне оцінювання, прийнятність та вартість. Підхід GRADE застосовували для оцінювання якості доказових даних, тобто впливу, визначаючи її як високу, середню, низьку або дуже низьку; його також використовували для визначення сили рекомендацій, надаючи їм наполегливого або умовного статусу.

### **Поточні рекомендації ВООЗ щодо лікування та догляду при лікарсько-стійкому туберкульозі**

Поточні рекомендації щодо лікування та догляду при ЛС-ТБ отримано з попередніх настанов ВООЗ (див. Вставку 1) та нещодавнього проекту з розробки настанови ВООЗ, розглянутого наприкінці 2019 р. Поточні рекомендації замінюють рекомендації зведеної настанови ВООЗ щодо лікування ЛС-ТБ, опубліковані у 2019 р.<sup>9</sup>

Цей модуль містить рекомендації щодо схем лікування Нрез-ТБ та МР/Риф-ТБ, включаючи короткострокові та довгострокові схеми лікування МР/Риф-ТБ із застосуванням препаратів перорально, моніторингу пацієнтів,

<sup>9</sup> WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization. 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>, accessed 20 March 2020).

термінів проведення АРТ у хворих з МР/Риф-ТБ та ВІЛ, хірургічних втручань у пацієнтів з МРТБ, які отримують лікування, та моделей лікування й догляду за пацієнтами. Рекомендації наведено нижче.

### **1. Схеми лікування Нрез-ТБ.**

1.1. Пацієнтам з підтвердженим Нрез-ТБ рекомендовано призначення лікування із застосуванням рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду та левофлоксацину тривалістю 6 міс.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

1.2. Пацієнтам з підтвердженим Нрез-ТБ до схеми лікування не рекомендовано додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні лікарські засоби.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

### **2. Короткострокове лікування МР/Риф-ТБ із застосуванням бедаквіліну перорально.**

2.1. Для пацієнтів з підтвердженим МР/Риф-ТБ, які не отримували лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду терміном понад 1 міс, і у яких резистентність до фторхінолонів було виключено, рекомендовано призначення короткострокової безін'єкційної схеми лікування на основі бедаквіліну тривалістю 9–12 міс.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

### **3. Довгострокове лікування МР/Риф-ТБ.**

3.1. До довгострокових схем лікування пацієнтів із МР/Риф-ТБ слід включати всі три препарати групи А та щонайменше один препарат групи В, починаючи лікування щонайменше з чотирьох ефективних протитуберкульозних препаратів і застосовуючи принаймні три препарати для продовження лікування, якщо припинено застосування бедаквіліну. Якщо використовують лише один або два препарати групи А, то слід включити обидва препарати групи В. Якщо схема лікування не може бути складена лише з препаратів груп А та В, тоді для доповнення слід додати препарати групи С.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.2. Канаміцин та капреоміцин не слід застосовувати у довгострокових схемах лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.3. Левофлоксацин або моксіфлоксацин рекомендовано застосовувати у довгострокових схемах лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)*

3.4. Бедаквілін рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ віком від 18 років.

*(Наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)*

Бедаквілін також можна включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ віком 6–17 років.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.5. Лінезолід рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)*

3.6. Клофазимін та циклосерин або теризидон можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.7. Етамбутол можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.8. Деламанід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком від 3 років.

*(Умовна рекомендація, середня якість доказових даних)*

3.9. Піразинамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.10. Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)<sup>10</sup>*

3.11. Амікацин можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком від 18 років, коли проведено ТМЧ та забезпечено надійні заходи з моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином на тих самих умовах.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.12. Етіонамід або протіонамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ лише якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми.

*(Умовна рекомендація щодо застосування, дуже низька якість доказових даних)*

3.13. Парааміносаліцилову кислоту можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ тільки якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми.

*(Умовна рекомендація щодо застосування, дуже низька якість доказових даних)*

3.14. Клавуланову кислоту не слід включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Наполеглива рекомендація щодо застосування, низька якість доказових даних)*

3.15. У довгострокових схемах лікування МР/Риф-ТБ для більшості пацієнтів рекомендовано загальну тривалість лікування протягом 18–20 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

---

<sup>10</sup> Іміпенем-циластатин та меропенем призначають з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах в комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним засобом, і її не слід застосовувати без іміпенем-циластатину або меропенему.

3.16. Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах за більшості випадків після визначення культуральної конверсії рекомендована загальна тривалість лікування становить 15–17 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.17. Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах із застосуванням амікацину або стрептоміцину за більшості випадків рекомендовано проведення інтенсивної фази лікування протягом 6–7 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

#### **4. Лікування МРТБ з додатковою резистентністю до фторхінолонів за схемою, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРАL).**

4.1. Схему лікування, що містить бедаквілін, претоманід та лінезолід (ВРАL), тривалістю 6–9 міс можна застосовувати в умовах оперативного дослідження у пацієнтів з МРТБ та резистентністю до фторхінолонів, які раніше не приймали бедаквілін та лінезолід або приймали не більше двох тижнів.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

#### **5. Моніторинг відповіді пацієнта на лікування МРТБ з використанням культурального дослідження.**

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

#### **6. Початок АРТ у пацієнтів, що отримують протитуберкульозне лікування за схемами другого ряду.**

6.1. Призначення АРТ рекомендовано якомога раніше (протягом перших восьми тижнів) після початку протитуберкульозної терапії всім пацієнтам з ВІЛ та ЛС-ТБ, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4.

*(Наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

#### **7. Хірургічне втручання у пацієнтів з МРТБ.**

7.1. У пацієнтів з Риф-ТБ або МРТБ вибірково часткову резекцію легені (лобектомію або клиноподібну резекцію) можна проводити одночасно із застосуванням рекомендованої схеми лікування МРТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

#### **8. Надання допомоги та підтримки пацієнтам з МР/Риф-ТБ.**

8.1. Для пацієнтів, які отримують лікування ТБ, слід проводити просвітницькі заходи та консультування щодо захворювання й формування прихильності до лікування.

*(Наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)*

8.2. Рекомендовано запропонувати комплекс втручань з формування прихильності до лікування<sup>11</sup> пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, разом з вибором варіанту проведення терапії<sup>12</sup>.

*(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*

8.3. Рекомендовано запропонувати один чи декілька з наступних заходів щодо формування прихильності до лікування (додаткових та не взаємовиключних) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, або надавачам медичних послуг:

- а) відстеження<sup>13</sup> та/або цифровий моніторинг прийому лікарських засобів<sup>14</sup> *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*;
- б) матеріальна допомога<sup>15</sup> пацієнту *(умовна рекомендація, середня якість доказових даних)*;
- в) психологічна підтримка<sup>16</sup> пацієнта *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*;
- г) навчання персоналу<sup>17</sup> *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*.

8.4. Пацієнтам, що отримують лікування ТБ, можна запропонувати такі варіанти нагляду за лікуванням:

- а) DOT на рівні громади або за місцем проживання, на відміну від DOT у закладі охорони здоров'я або лікування без нагляду *(умовна рекомендація, середня якість доказових даних)*;
- б) DOT під наглядом надавачів медичних послуг без медичної освіти, які пройшли відповідне навчання, або медичних працівників, 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 і можливості належним чином організувати та забезпечити все необхідне для цього нагляду надавачам медичних послуг та пацієнтам *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.

---

<sup>11</sup> Втручання щодо підвищення рівня прихильності до лікування включають надання соціальної підтримки, зокрема матеріальної допомоги (наприклад, забезпечення продуктами харчування, надання фінансової допомоги або покриття транспортних витрат), психологічної підтримки, здійснення нагляду (візити до місця проживання пацієнта або залучення цифрових технологій, наприклад, SMS-повідомлення або телефонні дзвінки), проведення моніторингу прийому препаратів та навчання персоналу. Втручання слід вибирати, виходячи з оцінювання індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавачів медичних послуг та умов впровадження.

<sup>12</sup> Варіанти нагляду за лікуванням включають лікування під безпосереднім наглядом (DOT), не щоденне DOT, лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку (VOT) або лікування без нагляду.

<sup>13</sup> Відстеження означає спілкування з пацієнтом, включаючи SMS-повідомлення, телефонні дзвінки (голосові повідомлення) або візити за місцем проживання пацієнта.

<sup>14</sup> Контроль за прийомом препаратів може здійснюватися за допомогою цифрового приладу, що вимірює час між відкриттям боксу з лікарськими засобами та може мати функцію голосового нагадування або надсилання SMS для нагадування пацієнту про необхідність прийому препаратів, а також записувати час відкриття контейнеру для таблеток.

<sup>15</sup> Матеріальною допомогою можуть бути продовольча або фінансова підтримка: харчування, кошики з їжею, 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 має на меті пом'якшити наслідки втрати доходу у зв'язку із захворюванням.

<sup>16</sup> Психологічна підтримка може включати психологічні консультації або групи взаємодопомоги.

<sup>17</sup> 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.

8.5. Пацієнти з МРТБ мають проходити лікування переважно амбулаторно, а не за моделями, що здебільшого передбачають госпіталізацію.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

8.6. Рекомендовано впровадження децентралізованої моделі лікування пацієнтів з МРТБ, на відміну від централізованої.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

#### **Основні зміни, внесені до поточного оновлення настанови**

*(див. також Додаткову таблицю)*

- Оновлено одну рекомендацію щодо застосування короткострокових схем лікування МР/Риф-ТБ. Короткострокова схема, умовно рекомендована у цьому оновленні, включає: 6 Bdq з 4–6Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Nh-Eto/5Lfx/Mfx-Cfz-Z-E (у попередній настанові було рекомендовано застосування такої короткострокової схеми: 4–6Am-Mfx-Cfz-Eto-Z-E-Nh/5Mfx-Cfz-Z-E). Нову короткострокову схему рекомендовано використовувати як стандартизоване лікування. Дана настанова містить нову інформацію (*див. Розділ 2, Рекомендації*) щодо застосування цієї короткострокової схеми, зокрема міркування щодо впровадження національних програм боротьби з ТБ.
- У пацієнтів з МР/Риф-ТБ та додатковою резистентністю до фторхінолонів умовно рекомендовано застосування нової схеми, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL), протягом 6–9 міс лише в умовах оперативного дослідження. До даної настанови додано новий розділ (*див. Розділ 4, Рекомендації*), в якому викладено перелік доказових даних щодо оцінювання ефективності цієї схеми, параметрів популяції та умов використання в межах оперативних досліджень.
- При застосуванні довгострокових схем лікування МР/Риф-ТБ наведено додаткові рекомендації щодо безпеки тривалого призначення бедаквіліну (понад 6 міс), одночасного застосування бедаквіліну й даламаніду та використання бедаквіліну під час вагітності (*див. Розділ 3, Рекомендації*). Класифікацію лікарських засобів за групами А, В та С не змінено, оскільки попередню настанову було видано ВООЗ у 2018 р.
- Зміст настанови було оновлено згідно останніх наявних доказових даних з відповідними посиланнями на джерела літератури, включаючи неопубліковані дані щодо економічної ефективності, безпечності та вподобань пацієнта щодо лікування.
- Прогалини у наукових дослідженнях було оновлено для відображення останніх перевірених доказових даних.

## ВСТУП

ЛС-ТБ залишається проблемою галузі охорони здоров'я, і він має значні наслідки для пацієнтів, громад та систем охорони здоров'я. За даними останнього глобального оцінювання, у 2018 р. відзначено близько півмільйона нових випадків виникнення МР/Риф-ТБ, що становило менше 40% від передбачуваного рівня захворюваності, а у 32% було розпочато лікування другого ряду (1). Поточні схеми лікування пацієнтів із МР/Риф-ТБ далеко не задовільні. Порівняно з методами лікування лікарсько-чутливого ТБ, при лікуванні МР/Риф-ТБ необхідним є призначення довгострокового курсу лікування, прийом більшої добової кількості таблеток та застосування лікарських засобів з більш високим профілем токсичності; крім того, є ризик розвинення небезпечних для життя ускладнень та отримання гірших результатів лікування. Незважаючи на підвищення показників ефективності лікування, майже 15% пацієнтів з МР/Риф-ТБ помирають від цього захворювання, а 26% – від ТБ-ШМР (1).

Глобальна програма ВООЗ із боротьби з ТБ тепер поєднує всі поточні рекомендації до зведеної настанови з ТБ. Ця настанова містить рекомендації щодо всіх сфер, пов'язаних із програмним лікуванням ТБ (наприклад, скринінг, профілактичне лікування, діагностика, догляд і лікування пацієнтів з лікарсько-чутливим ТБ та ЛС-ТБ). Зведена настанова містить модулі для кожної програмної області. Даний модуль присвячений лікуванню ЛС-ТБ. Він містить рекомендації ВООЗ, які було нещодавно розроблено та опубліковано тут вперше, а також існуючі рекомендації, що було розроблено із застосуванням підходу GRADE, які раніше було опубліковано в інших настановах ВООЗ.

### Структура документу

Частина «Рекомендації» цього документу містить вісім основних розділів, в яких зазначено аспекти лікування ЛС-ТБ. Розглянуто такі аспекти:

- схеми лікування Нрез-ТБ (Розділ 1);
- короткострокове лікування МР/Риф-ТБ із застосуванням бедаквіліну перорально (Розділ 2);
- довгострокове лікування МР/Риф-ТБ (Розділ 3);
- лікування МРТБ з додатковою резистентністю до фторхінолонів за схемою, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРАL) (Розділ 4);
- моніторинг відповіді пацієнта на лікування МРТБ з використанням культурального дослідження (Розділ 5);
- початок АРТ у пацієнтів, що отримують протитуберкульозне лікування за схемами другого ряду (Розділ 6);
- хірургічне втручання у пацієнтів, що отримують лікування МРТБ (Розділ 7);
- надання допомоги та підтримки пацієнтам з МР/Риф-ТБ (Розділ 8).

На початку кожного розділу наведено чинні рекомендації ВООЗ, а потім розглянуто доказові дані щодо надання повної інформації стосовно цієї рекомендації, перелік досліджень, які було проведено на основі доказових даних, особливостей щодо конкретних підгруп, а також міркувань щодо моніторингу, оцінювання та впровадження. Прогалини у наукових дослідженнях, визначені для кожного з розділів, представлено наприкінці даного документу, тоді як у веб-додатках наведено дані про методи проведення досліджень, групи з розробки настанови, неопубліковані дані та плани щодо проведення статистичного дослідження. Кожен розділ розроблено із врахуванням дискусій, що проводили на засіданнях ГРН протягом останніх років. Додаткову інформацію щодо лікування МР/Риф-ТБ представлено у відповідному розділі «Практичного посібнику ВООЗ щодо туберкульозу» – окремому документі, який було розроблено для сприяння зусиллям із впровадження. Врешті-решт, він замінить посібник до «Настанови ВООЗ з програмного менеджменту лікарсько-стійкого туберкульозу» (2).

### **Передумови**

Ефективне лікування ТБ, зокрема ЛС-ТБ, залежить від застосування декількох лікарських засобів, що призначають у комбінації протягом необхідної тривалості. Останнім часом було досягнуто значного прогресу у виявленні більш ефективних, безпечніших лікарських засобів та визначенні короткострокових схем лікування. Розробка нових протитуберкульозних препаратів та використання перепрофільованих препаратів, а саме – лінезоліду та клофазиміну, обумовили позитивну динаміку; проте схеми лікування ЛС-ТБ як і раніше не були цілком безпечними, а їх призначення було надто тривалим, що створювало значний тягар на системи охорони здоров'я. Починаючи з 1990-х років, ВООЗ регулярно проводить оцінювання доказових даних щодо використання окремих комбінацій лікарських засобів, схем лікування та різної тривалості призначення цих схем (3–12). Пацієнтам з ЛС-ТБ часто призначали лікування тривалістю понад 20 міс. У 2016 р. для пацієнтів з МР/Риф-ТБ без резистентності до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду було рекомендовано застосування стандартизованої короткострокової схеми лікування (9–12 міс), тоді як призначення довгострокових схем лікування (18–20 міс) залишалися варіантом для пацієнтів, що не відповідали критеріям відбору для призначення короткострокової схеми. Подальші зміни цих схем лікування зумовили необхідність проведення оцінювання ВООЗ нових доказових даних, що, зі свого боку, призвело до перегляду рекомендацій, врівноваження переваг та ризиків, наприклад:

- використання довгострокового лікування із застосуванням пероральних препаратів;
- заміни лікарських засобів у стандартизованій короткостроковій схемі, при застосуванні яких було відзначено підвищений ризик неефективності лікування та виникнення рецидиву.



## **Обґрунтування оновлення**

Останню настанову ВООЗ щодо лікування ЛС-ТБ, засновану на доказових даних, було опубліковано у грудні 2018 р. та включено до зведеної настанови, опублікованої у березні 2019 р. (11). Згодом з'явилися нові доказові дані щодо лікування МР/Риф-ТБ та ТБ-ШМР, які було отримано ВООЗ з національних програм, звітів дослідників і технічних партнерів, а також за допомогою офіційного запиту ВООЗ у серпні 2019 р. (13). Нові дані пацієнтів щодо довгострокових (>18 міс) та короткострокових (<12 міс) схем лікування МРТБ було затверджено та включено до набору індивідуальних даних пацієнтів (ІДП), які було отримано раніше при розробці настанови ВООЗ щодо ЛС-ТБ (до цього набору даних увійшли >13 000 медичних карт пацієнтів з 55 різних досліджень або центрів у 38 країнах, які пройшли лікування МР/Риф-ТБ, станом на листопад 2019 р.). Для оцінювання ефективності схем лікування або комбінацій лікарських засобів було використано міжнародні стандарти щодо проведення метааналізу. 12–14 листопада 2019 р. ВООЗ було скликано незалежну ГРН для оцінювання результатів цих досліджень за допомогою системи GRADE. Детальні рекомендації, наведені у цьому документі, замінюють усі попередні та поточні настанови ВООЗ щодо лікування ЛС-ТБ.

## **Сфера застосування оновленої настанови 2020 р.**

У цьому модулі щодо лікування ЛС-ТБ наведено конкретні рекомендації щодо лікування ЛС-ТБ, включаючи призначення схем лікування ТБ, резистентного до ізоніазиду, короткострокових схем лікування МР/Риф-ТБ із застосуванням пероральних препаратів, довгострокових схем лікування МР/Риф-ТБ, моніторинг відповіді пацієнтів на лікування МР/Риф-ТБ, початок АРТ у пацієнтів, що отримують лікування за схемами із застосуванням протитуберкульозних препаратів другого ряду, хірургічне втручання у пацієнтів, які отримують лікування МРТБ, та перелік заходів щодо лікування й догляду у пацієнтів МР/Риф-ТБ.

Ці оновлені рекомендації було сформульовано на засіданні ГРН 2019 р., скликаного ВООЗ для розгляду та обговорення результатів щодо:

- використання короткострокових схем лікування із застосуванням пероральних препаратів (тривалістю 9–12 міс);
- використання комбінації ВРaL у пацієнтів з МР/Риф-ТБ і додатковою резистентністю до фторхінолонів;
- застосування бедаквіліну понад 6 міс;
- одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду;
- використання схем лікування із вмістом бедаквіліну у вагітних жінок.

Отримання цих даних було досягнуто завдяки тісній співпраці та взаємодії з національними програмами боротьби з ТБ, дослідниками та некомерційним партнерством з розробки лікарських засобів (TB Alliance), а також дослідженню ефективності та безпечності цих втручань (див. Додаток 1).

У тексті чітко наведено нові рекомендації.

### **Цільова аудиторія**

Насамперед ця настанова орієнтована на фахівців галузі охорони здоров'я у міністерствах охорони здоров'я або на керівників НТП, які формулюють рекомендації щодо лікування ТБ у конкретних країнах або беруть участь у плануванні програм з лікування ТБ. Очікується, що ці оновлені рекомендації також будуть використовувати працівники охорони здоров'я, зокрема лікарі, медсестри та викладачі, що працюють в урядових та неурядових організаціях, та технічні установи, які займаються лікуванням пацієнтів та організацією послуг з лікування.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

### Розділ 1. Схеми лікування чутливого до рифампіцину, резистентного до ізоніазиду туберкульозу

#### 1.1. Рекомендації

##### Рекомендації

1.1. Пацієнтам з підтвердженим Нрез-ТБ рекомендовано призначення лікування із застосуванням рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду та левофлоксацину тривалістю 6 міс.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

1.2. Пацієнтам з підтвердженим Нрез-ТБ до схеми лікування не рекомендовано додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні лікарські засоби.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

#### 1.2. Обґрунтування та доказові дані

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

##### *Запитання PICO 1 (Нрез-ТБ, 2018 р.)*

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

Для лікування пацієнтів з Нрез-ТБ застосовували рифампіцин, етамбутол та піразинамід із додаванням ізоніазиду або без нього (14–16). Під час перегляду доказових даних при розробці даної настанови порівнювали схеми лікування із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду ((H)REZ)<sup>18</sup> різної тривалості (наприклад, шестимісячні та довгострокові схеми). Крім того, при проведенні огляду доказових даних особливу увагу було приділено визначенню, чи можна покращити результати лікування пацієнтів з Нрез-ТБ, що отримують схеми лікування (H)REZ різної тривалості, додаванням фторхінолону або стрептоміцину.

Доказові дані, що використовували для визначення складу й тривалості схем, переважно було отримано з дослідження ІДП, зібраних з 33 баз даних із проаналізованою популяцією у 5418 пацієнтів з Нрез-ТБ. Усі дані, використані для розробки даної настанови, було отримано з обсерваційних досліджень, проведених у різних регіонах (33% – в Європі, 31% – в Америці, 26% – в Азії та 6% – в Африці) (17)<sup>19</sup>. За даними проаналізованих ІДП, схеми

<sup>18</sup> «(H)» вказує на те, що використання ізоніазиду є необов'язковим.

<sup>19</sup> Кількість пацієнтів, виділених у цьому розділі, стосується розміру вибірки кожного дослідження. Проте обсяг вибірки для аналізу пізніше було змінено залежно від доступності ІДП для кожного проаналізованого результату (належні результати лікування та смертельні наслідки).

лікування пацієнтів містили рифампіцин, етамбутол, піразинамід, стрептоміцин, ізоніазид та фторхінолони; таким чином, можна винести рекомендації лише для схем, що містять ці протитуберкульозні препарати. При проведенні оцінювання якості доказових даних з використанням заздалегідь встановлених критеріїв її було визначено як дуже низьку.

**Тривалість застосування схеми (H)REZ.** За результатами проведеного аналізу, в якому порівнювали схеми лікування (H)REZ тривалістю 6 міс (6(H)REZ) та понад 6 міс (>6(H)REZ), було визначено більшу ймовірність успішності лікування при застосуванні схеми 6(H)REZ, ніж >6(H)REZ. При проведенні подальшого аналізу не відзначено статистично значущої різниці у результатах лікування пацієнтів за схемою REZ тривалістю 6 міс (6REZ) та пацієнтів, які отримували схему REZ понад 6 міс (>6REZ). Оскільки дані не охоплювали застосування переривчастого дозування схем 6(H)REZ та >6(H)REZ, не можна зробити жодних висновків щодо порівняння переривчастих та щоденних схем лікування. Ефект тривалості застосування піразинамиду у схемі (H)REZ було розглянуто у контексті максимального зниження тривалості використання цього препарату. Скорочення застосування у лікуванні піразинамиду до <3 міс було пов'язано з гіршим результатом лікування, навіть при додаванні стрептоміцину (скориговане співвідношення шансів (сШ): 0,4; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,2–0,7). У 118 пацієнтів на фторхінолон-вмісних схемах, що отримували піразинамід менше 4 міс, відзначено вищі показники ефективності лікування, ніж у пацієнтів, що отримували 6(H)REZ, проте відмінність не була статистично значущою.

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

**Виникнення медикаментозної резистентності.** За даними аналізу, посилення резистентності до рифампіцину було нижче у пацієнтів, які отримували лікування за схемою 6(H)REZ (0,6%), ніж у пацієнтів, що отримували лікування за схемою >6(H)REZ (4,3%). Це могло бути спричинено специфікою відбору та розподілу пацієнтів за схемами лікування; наприклад, кількість пацієнтів з тяжкою формою захворювання була дещо більшою серед пацієнтів, які отримували лікування за схемою >6(H)REZ. Проте загалом кількість спостережень для кожного порівняння була невеликою, а ефект не був статистично значущим (сШ: 0,2; 95% ДІ: 0,02–1,70).

**Побічні реакції.** Дані щодо виникнення побічних реакцій не оцінювали через недостатню стандартизованість (розбіжності у звітності). ГРН також було розглянуто два звіти, що містили дані пацієнтів зі США, в яких детальне оцінювання побічних реакцій свідчить про ризик виникнення надмірної гепатотоксичності через застосування комбінації 6(H)REZ (18). Можливим є виникнення медикаментозно-індукованої гепатотоксичності при

застосуванні протитуберкульозних препаратів. Також виникнення такої побічної реакції було відзначено в осіб, що отримували рифампіцин та піразинамід для лікування латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) протягом двох місяців, – в них відзначено набагато вищу кількість виникнення випадків гепатотоксичності, ніж в осіб, що отримували профілактичну терапію лише ізоніазидом (19). Невідомо, чи відрізняється ризик виникнення гепатотоксичності між застосуванням 6REZ та 6HREZ.

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

**Додавання стрептоміцину.** За даними аналізу, додавання стрептоміцину (до третього місяця лікування) до схеми (H)REZ із застосуванням піразинаміду тривалістю менше 4 міс призвело до зниження ймовірної ефективності лікування (сСШ: 0,4; 95% ДІ: 0,2–0,7); цей ефект частково може бути спричинений залишковим викривленням. Додавання стрептоміцину суттєво не скоротило показники смертності (див. Додаток 3 та 4). Не виявлено даних щодо застосування інших ін'єкційних препаратів (тобто канаміцину, амікацину та капреоміцину) для лікування Нрез-ТБ.

**Результати лікування.** Під час проведення аналізу загальних результатів лікування для кожної зі схем було виявлено певні обмеження, пов'язані з характеристиками пацієнтів у цих дослідженнях, що були очевидними і не могли контролюватися. Ці обмеження полягали у відборі пацієнтів, призначенні лікування за певними схемами та їхньому взаємозв'язку зі ступенем тяжкості захворювання. У пацієнтів з кавернозним захворюванням, персистенцією у мікроскопії мазку та наявністю попереднього лікування ТБ при застосуванні схеми 6(H)REZ або >6(H)REZ із додатковим призначенням піразинаміду протягом 3 міс та стрептоміцину протягом 1–3 міс було відзначено гірші результати лікування (див. Додаток 3, Нрез-ТБ, 2018 р.). Проте через обмежену кількість обсерваційних досліджень виникли певні складнощі щодо визначення чітких висновків на підставі тяжкості захворювання на ТБ або впливу інших супутніх захворювань при застосуванні цієї схеми.

В процесі розробки рекомендацій ГРН було проведено оцінювання загального балансу між перевагами та ризиками застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин із визначенням цінностей та вподобань (приділяючи особливу увагу положенням щодо рівності, прийнятності та доцільності) на додаток до клінічних результатів та потенційних ризиків підвищення токсичності (детальніше *див.* Додаток 3 та 4). ГРН дійшла висновку, що застосування протягом 6 міс схеми REZ із додаванням фторхінолонів призводило до кращих показників ефективності лікування (із додаванням ізоніазиду або без нього). Відмінність між схемами 6(H)REZ та >6(H)REZ була незначною, дещо на користь 6-місячної схеми (відмінність не була статистично значущою). ГРН визнано факт неможливості врахування всіх можливих розбіжностей щодо призначень при порівнянні схем 6(H)REZ та >6(H)REZ. Як приклад (хоча дані щодо стадії захворювання не було систематично зареєстровано в усіх пацієнтів), існує можливість призначення схеми >6(H)REZ у більшій кількості випадків тяжкої форми захворювання, що призвело до негативних наслідків лікування у цій групі пацієнтів (враховуючи ступінь тяжкості захворювання), на перевагу від застосування схеми 6(H)REZ.

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

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

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

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

Відповідно до загальноновизначеного ведення й догляду за пацієнтами з ЛС-ТБ, ретельний відбір пацієнтів є основним принципом. Перед призначенням схеми (Н)REZ-левофлоксацин важливим є виключення резистентності до рифампіцину за допомогою рекомендованих ВООЗ методів генотипування або фенотипування (24, 25). Рекомендовано так само виключити резистентність до фторхінолонів (і, за можливості, піразинаміду) до початку лікування для попередження ризику виникнення додаткової медикаментозної резистентності (див. Розділ 1.4).

Емпіричне лікування Нрез-ТБ зазвичай не рекомендовано. За умови вагомої підозри щодо наявності Нрез-ТБ (наприклад, близькі контакти з випадками Нрез-ТБ та активною формою ТБ, але без лабораторного підтвердження Нрез-ТБ), застосування схеми (Н)REZ-левофлоксацин можна починати до лабораторного підтвердження резистентності до ізоніазиду, за умови підтвердженого виключення резистентності до рифампіцину. Якщо за результатами ТМЧ буде виявлено чутливість до ізоніазиду, застосування левофлоксацину слід припинити, залишаючи схему 2HREZ/4HR (тобто 2 міс – HREZ, а потім 4 міс – HR). У пацієнтів, в яких Нрез-ТБ виявлено після

початку лікування за схемою 2HREZ/4HR, застосування препаратів компоненту (H)REZ слід продовжити (або знов додати піразинамід чи етамбутол), а левофлоксацин додати після виключення резистентності до рифампіцину.

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

Додавання левофлоксацину до (H)REZ рекомендовано в усіх пацієнтів з Нрез-ТБ, за винятком таких випадків: не виключено резистентність до рифампіцину; наявність підозрюваної або підтвердженої резистентності до левофлоксацину; підтверджена непереносимість фторхінолонів; наявність підозрюваного або підтвердженого ризику подовження інтервалу QT; вагітність або період грудного вигодовування (не є абсолютним протипоказанням). У випадках Нрез-ТБ, коли застосування фторхінолонів не є можливим, все одно можна призначати лікування за схемою 6(H)REZ.

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

За можливості, тестування щодо резистентності до ізоніазиду має містити також інформацію про конкретні мутації, пов'язані з ізоніазидом (*katG* або *inhA*). До того ж, корисним буде визначення загального статусу ацетилятора носіїв<sup>20</sup> на рівні країни або регіону, враховуючи його можливий вплив щодо призначення схем лікування (26).

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

### **1.3. Зауваження щодо підгруп**

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

---

<sup>20</sup> Зниження ефективності й токсичності ізоніазиду було пов'язане з підвищенням метаболізму (ацетиляцією) у деяких осіб, що визначається за мутаціями гену N-ацетилтрансферази 2-го типу (NAT2).



**Пацієнти із тяжкою формою захворюванням.** Хоча, за даними аналізу ІДП, не виявлено доказових даних щодо тривалості подовженого лікування, пролонгація схеми 6(Н)REZ-левофлоксацин більше ніж на 6 міс може розглядатися в індивідуальному порядку для призначення пацієнтам з тяжкою формою захворювання (27). У деяких випадках пролонгація лікування може підвищити ризик виникнення ускладнень (див. Розділ 1.5).

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

**Позалегенове захворювання.** Окремі дані щодо пацієнтів з позалегеновим Нрез-ТБ відсутні. Запропонована схема, ймовірно, буде ефективною навіть у цих пацієнтів. Проте лікування пацієнтів із позалегеновим ТБ слід планувати у тісній співпраці з відповідними спеціалістами (наприклад, інфекціоністами та неврологами) для прийняття рішень щодо індивідуальної тривалості лікування та надання допоміжного догляду.

#### **1.4. Впровадження рекомендацій**

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

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

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

Якщо виявлено резистентність до рифампіцину, то в пацієнта слід розпочати лікування МРТБ за рекомендованою схемою, як описано у наступних розділах цієї настанови.

**Діагностична спроможність.** Загальна мета лікування ТБ полягає у досягненні безрецидивного одужання всіх пацієнтів, припиненні передачі *M. tuberculosis* та запобіганні набуття (або розширення) додаткової медикаментозної резистентності. Загалом, у світі Нрез-ТБ є більш поширеним, ніж МРТБ. Усі країни мають перейти до загального тестування для виявлення резистентності до ізоніазиду та рифампіцину на початку лікування ТБ, а також для забезпечити ретельний відбір пацієнтів для призначення лікування за схемою (H)REZ-левофлоксацин<sup>21</sup>. Для належного впровадження цих рекомендацій необхідним є долучення мінімального обсягу діагностичних досліджень – проведення швидкого молекулярного тестування на резистентність до рифампіцину перед початком лікування за схемою для Нрез-ТБ, та, бажано, виключення резистентності до фторхінолонів за допомогою проведення рекомендованих ВООЗ тестувань.

Швидкі мол тести, такі як Xpert MTB/RIF і LPA, є кращими при проведенні відбору пацієнтів для лікування за схемою (H)REZ-левофлоксацин (25, 31).

За даними нагляду щодо ЛС-ТБ, резистентність до фторхінолонів у пацієнтів з рифампіцин-чутливим ТБ є зазвичай низькою в усьому світі (32). Проте під час впровадження у країні рекомендацій з лікування Нрез-ТБ наявність національних даних щодо поширеності резистентності до фторхінолонів, зокрема проведення цільового або повногеномного секвенування для виявлення специфічних мутацій, пов'язаних з резистентністю до фторхінолонів (33), може допомогти у виборі стратегії тестування.

За наявності підозрюваної або підтвердженої додаткової резистентності (наприклад, як до фторхінолонів, так і до піразинаміду), відповідні схеми лікування можуть потребувати індивідуального планування із призначенням

---

<sup>21</sup> Зв'язок між наявністю в анамнезі попереднього лікування ТБ та Нрез-ТБ є менш сильним, ніж при МРТБ. Тому попереднє лікування ТБ є менш надійним індикатором Нрез-ТБ, що свідчить про важливість проведення лабораторної діагностики.

інших протитуберкульозних препаратів другого ряду. Під час проведення поточного огляду не виявлено додаткових доказових даних щодо ефективних схем для лікування пацієнтів з полірезистентним захворюванням.

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

Левофлоксацин запропоновано як фторхінолон першого вибору у схемі лікування Нрез-ТБ з ряду причин. По-перше, цей препарат має кращий профіль безпеки порівняно з іншими фторхінолонами, і його найчастіше застосовували у дослідженнях, розглянутих під час розробки цієї настанови. По-друге, левофлоксацин має менше відомих взаємодій з іншими препаратами порівняно з моксіфлоксацином. Наприклад, пікова концентрація у плазмі крові та вплив моксіфлоксацину істотно знижується при поєднанні з рифампіцином (34), але при застосуванні левофлоксацину про такий ефект не повідомлялося, ймовірно, через здатність левофлоксацину проходити обмежений цикл метаболізму та у незміненому вигляді виводитися з сечею (35). По-третє, хоча він може впливати на кліренс ламівудину, але на відміну від моксіфлоксацину, немає протипоказань щодо його застосування з іншими антиретровірусними препаратами (36).

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

- неможливість виключення резистентності до рифампіцину (невідомо чутливість до рифампіцину, невизначені/помилкові результати тестування Xpert MTB/RIF);
- підозрювана або визначена резистентність до левофлоксацину;
- визначена непереносимість фторхінолонів;
- визначений або підозрюваний ризик подовження інтервалу QT<sup>22</sup>;
- за можливості, під час вагітності або грудного вигодовування (не є абсолютним протипоказанням).

Іноді підтвердження резистентності до ізоніазиду надходить із запізненням (наприклад, через 5 міс після початку лікування за схемою 2HREZ/4HR). У таких випадках рішення щодо початку 6-місячної схеми (H)REZ-левофлоксацин залежить від клінічного стану та мікробіологічного статусу пацієнта.

---

<sup>22</sup> Скоригований за вихідними даними QT. Повідомлялося про подовження інтервалу QT та поодинокі випадки двонаправленої шлуночкової тахікардії. Слід уникати призначення у пацієнтів з відомим подовженням інтервалу QT, гіпокаліємією, а також з іншими препаратами, що спричиняють подовження інтервалу QT.

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

**Додавання ізоніазиду.** Не виявлено чітких доказових даних, які свідчили б про те, що додавання ізоніазиду приносить користь або шкоду пацієнтам. З огляду на зручність для пацієнтів та спрощення прийому, для лікування Нрез-ТБ можна застосовувати КПФД з чотирьох компонентів HREZ<sup>23</sup> разом із левофлоксацином.

Застосування ізоніазиду у високих дозах (10–15 мг/кг/добу у дорослих) не було оцінено у проведеному огляді через недостатню кількість даних. Проте ГРН було розглянуто можливість ефективності підвищення дозування ізоніазиду у збалансованих за показниками маси тіла КПФД залежно від типу молекулярних мутацій. За даними огляду доказових даних *in vitro*, при виявленні специфічних мутацій *inhA* (за відсутності будь-яких мутацій *katG*) підвищення дози ізоніазиду, ймовірно, буде ефективним; таким чином, можна розглядати призначення ізоніазиду з підвищенням до максимальної дози – до 15 мг/кг/добу. У випадку виникнення мутацій *katG*, які зазвичай призводять до більш розширеної резистентності, застосування ізоніазиду навіть у високих дозах призведе до менш ймовірної ефективності (37)<sup>24</sup>.

**Дозування.** Хоча при проведенні аналізу ІДП не було виявлено доказових даних щодо визначення частоти дозування, переривчастого або розділеного дозування при застосуванні схеми 6(H)REZ-левофлоксацин слід уникати (29, 38, 39). За відсутності повної інформації щодо оптимального дозування препарату рекомендовано визначення дози левофлоксацину із врахуванням маси тіла<sup>25</sup>.

**Взаємодія лікарських засобів.** Левофлоксацин може порушувати кліренс ламівудину (підвищення концентрації ламівудину), проте відсутні протипоказання щодо його застосування з іншими антиретровірусними препаратами та необхідність коригування дози (36). Слід уникати прийому левофлоксацину з пероральними бівалентними катіон-вмісними сполуками (наприклад, антацидами), оскільки це може погіршити його абсорбцію (9). Відсутні обмеження щодо одночасного застосування препарату та вживання молочних продуктів.

---

<sup>23</sup> Слід зазначити, хоча на сьогодні більшість країн закупас КПФД з чотирьох компонентів через Глобальний фонд забезпечення лікарськими засобами (GDF) в межах партнерства Стратегії ВООЗ «Стоп ТБ», в умовах, коли доступним є лише КПФД з трьох компонентів (HRZ), етамбутол слід додавати окремо.

<sup>24</sup> Ізольована мутація *katG* або *inhA* може відповідати на варіабельні рівні мінімальної інгібіторної концентрації (МІК). Це означає, що мутації *inhA* не завжди виявляють резистентність до ізоніазиду у низьких дозах, або що мутації *katG* обов'язково корелюють з резистентністю до ізоніазиду у високих дозах. Наявність обох мутацій зазвичай свідчить про резистентність високого рівня (37).

<sup>25</sup> Дослідження, розглянуті під час проведення аналізу ІДП, включали застосування схем, що містять левофлоксацин (зазвичай у дозі 750–1000 мг/добу), моксіфлоксацин (400 мг/добу) або гатіфлоксацин (400 мг/добу), а також фторхінолони ранніх поколінь (ципрофлоксацин та офлоксацин), застосування яких більше не рекомендовано для лікування ЛС-ТБ. Гатіфлоксацин належної якості на сьогодні відсутній, а ципрофлоксацин та офлоксацин більше не рекомендовано до використання при лікуванні ЛС-ТБ.

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

**Вартість.** В межах цього огляду не проводили аналіз економічної ефективності. У таблиці 1.1 наведено приблизну вартість повного курсу лікування із застосуванням препаратів різних схем для дорослих на основі вартості продукції, доступної у GDF (40). Застосування КПФД, навіть у частині схеми, скорочує витрати. Препарати для схеми 6HREZ-левофлоксацин мають вартість приблизно утричі вищу, ніж для схеми 2HREZ/4HR із застосуванням КПФД HREZ. Очікується, що лікування Нрез-ТБ із врахуванням цих рекомендацій значною мірою не підвищить оперативні витрати.

**Таблиця 1.1. Орієнтовна вартість препаратів, що застосовують у схемах для лікування Нрез-ТБ, порівняно з 6-місячною схемою лікування ТБ першого ряду**

Схема	Середня вартість, дол. США*
2HREZ/4HR	36
6HREZ	55
6REZ-Lfx	99
6HREZ-Lfx	76
9HREZ-Lfx	113

**Примітка.** HR: ізоніазид, рифампіцин; HREZ: ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід; Lfx: левофлоксацин; REZ: рифампіцин, етамбутол, піразинамід.

\*Ціни вказано станом на 15 березня 2020 р. для одного дорослого вагою 60 кг з використанням КПФД, за можливості. Середні ціни ґрунтуються на прогнозованому розподілі частки на ринку та є лише орієнтовними. Для складання бюджету рекомендовано використовувати ціни кошторису від Партнерської програми боротьби з ТБ (40).

*Джерело:* Партнерська програма боротьби з ТБ (2020) (40).

### 1.5. Моніторинг та оцінювання

При лікуванні пацієнтів за схемою (H)REZ-левофлоксацин слід проводити моніторинг лікування з використанням розкладів відповідного клінічного та лабораторного тестування. Критерії, що використовують для визначення результату лікування, є тими самими, що й при лікуванні чутливого ТБ (41). Відсутність відповіді або невдачу лікування слід відстежувати за допомогою ТМЧ для визначення резистентності до рифампіцину та, за можливості, до фторхінолонів і піразинаміду. Для обмеження ризику набуття додаткової резистентності слід уникати додавання поодиноких протитуберкульозних препаратів у пацієнтів із визначеним позитивним статусом при проведенні мікроскопічного або культурального дослідження після 2 міс лікування, в осіб, у яких не відзначено позитивної клінічної відповіді, та у пацієнтів з відсутніми недавніми результатами ТМЧ.

Як і при застосуванні будь-яких інших схем, необхідно вживати заходи для забезпечення швидкого виявлення та належного ведення випадків небезпечних для життя ускладнень. Проведення ретельного клінічного моніторингу є надзвичайно важливим для всіх пацієнтів, що отримують таку схему, особливо спостереження за функцією печінки, враховуючи гепатотоксичний потенціал пролонгованого застосування піразинаміду. За можливості, в усіх пацієнтів слід проводити тестування для визначення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ, також відомої як «сироваткова глутамінова оксалоацетинова трансаміназа») щомісяця. За умови неможливості проведення моніторингу всіх пацієнтів, що отримують лікування Нрез-ТБ, наполегливо рекомендовано щомісяця проводити моніторинг пацієнтів з високим ризиком (наприклад, пацієнтів з коінфекцією вірусного гепатиту або надмірним вживанням алкоголю в анамнезі). Додатково, з метою запобігання виникненню потенційних токсичних ефектів етамбутолу у дітей та належного ведення таких випадків (наприклад, ретробульбарний неврит), необхідним є дотримання правильного дозування, рекомендованого у педіатрії. Ранні ознаки токсичності етамбутолу можна перевіряти у дітей старшого віку шляхом розрізняння ними червоного та зеленого кольорів. За наявності ризику виникнення ретробульбарного невриту, моніторинг щодо його виявлення можна проводити на ранніх етапах (42).

## Розділ 2. Короткострокове лікування мультирезистентного або рифампіцин-резистентного туберкульозу із застосуванням бедаквіліну перорально

### 2.1. Рекомендація

НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ

#### Рекомендація

2.1. Для пацієнтів із підтвердженим МР/Риф-ТБ, які не отримували лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду терміном понад 1 міс, і у яких резистентність до фторхінолонів було виключено, рекомендовано призначення короткострокової безін'єкційної схеми лікування на основі бедаквіліну тривалістю 9–12 міс.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

### 2.2. Коментарі

- Було проведено огляд доказових даних щодо застосування короткострокової схеми, до складу якої увійшов бедаквілін<sup>26</sup>, яким було замінено ін'єкційний лікарський засіб, із тривалістю застосування 6 міс у комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (у високих дозах), піразинамідом та клофазиміном з тривалістю застосування протягом 4 міс (з можливістю подовження до 6 міс, якщо у пацієнта залишається позитивний результат мікроскопії мокротиння наприкінці четвертого місяця); з подальшим лікуванням тривалістю 5 міс із застосуванням левофлоксацину/моксифлоксацину, клофазиміну, етамбутолу та піразинаміду.
- Після врахування вподобань пацієнта та проведення клінічного оцінювання ця схема може бути кращим варіантом для пацієнтів з підтвердженим МР/Риф-ТБ (принаймні з підтвердженою резистентністю до рифампіцину), з виключенням резистентності до фторхінолонів, з відсутністю впливу попереднього лікування із застосуванням препаратів другого ряду понад один місяць, з відсутністю тяжкої форми ТБ та тяжкої форми позалегенового ТБ (див. «Визначення основних термінів»).
- За переглянутими доказовими даними підтверджено доцільність використання цієї схеми у певних підгрупах пацієнтів, зокрема у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) (див. Розділ 2.4).
- Впровадження цієї схеми потребує доступу до швидкого ТМЧ для визначення резистентності до фторхінолонів.

### 2.3. Обґрунтування та доказові дані

Зацікавленість у скороченні тривалості лікування МР/Риф-ТБ останнім часом призвела до призначення короткострокових схем лікування як у програмних, так і в дослідницьких умовах (43–48). При застосуванні такої

<sup>26</sup> Бедаквілін зазвичай призначають в дозі 400 мг перорально один раз на добу протягом перших двох тижнів лікування, далі – по 200 мг перорально три рази на тиждень протягом 22 тижнів (загальна тривалість 24 тижні).

схеми у ретельно відібраних пацієнтів з МР/Риф-ТБ, які раніше не отримували лікування або не мають додаткової резистентності до протитуберкульозних препаратів другого ряду, відзначено ефективність лікування без виникнення рецидиву приблизно у 80% або більшої кількості випадків, навіть за програмних умов лікування (43, 47). Враховуючи дані обсерваційних досліджень щодо застосування стандартизованих короткострокових схем у деяких країнах Азії та Африки, у 2016 р. ВООЗ було вперше рекомендовано призначення стандартизованої короткострокової схеми лікування МРТБ протягом 9–12 міс для пацієнтів, що відповідають умовам для початку лікування (10). Згодом, за результатами першого етапу випробування «Стандартизована схема лікування пацієнтів з МРТБ із застосуванням протитуберкульозних препаратів» (STREAM) у 2018 р. після оцінювання доказових даних та визначенні співвідношення користь/ризик певних препаратів було переглянуто рекомендацію щодо застосування короткострокової схеми лікування МРТБ; в оновленій рекомендації було замінено ін'єкційний препарат канаміцин (або капреоміцин) на амікацин (11). Через надмірну кількість виникнення побічних реакцій внаслідок застосування ін'єкційних лікарських засобів (особливо – втрату слуху) та появу нових і перепрофільованих пероральних протитуберкульозних препаратів виникла потреба у проведенні оцінювання нових доказових даних щодо впровадження програмного лікування із застосуванням короткострокових схем без ін'єкційних лікарських засобів для забезпечення кращих та безпечніших стандартів догляду за пацієнтами з ЛС-ТБ.

Наявність даних щодо програмного впровадження короткострокової схеми лікування без ін'єкційних лікарських засобів, включаючи бедаквілін, у Південній Африці з 2017 р. спонукає ВООЗ проаналізувати наведене нижче запитання РІСО.

***Запитання РІСО 2 (МР/Риф-ТБ, 2019 р.)***

Чи застосування перорального препарату (протягом 9–12 міс), зокрема бедаквіліну, у пацієнтів з МР/Риф-ТБ покращить результати лікування порівняно із застосуванням інших рекомендованих ВООЗ схем?

**Аналіз доказових даних.** Після тісного спілкування з ключовими зацікавленими сторонами та НТП, Міністерство охорони здоров'я Південної Африки надало ВООЗ доступ до програмних даних щодо призначення схем лікування без застосування ін'єкційних засобів, які було впроваджено поетапно з 2017 р., коли у більшості пацієнтів, що відповідали вимогам для початку лікування, було розпочато терапію за короткостроковою схемою із заміною ін'єкційного препарату на бедаквілін (особисте спілкування, д-р Норберт Нджека (Norbert Ndjeka), Міністерство охорони здоров'я Південної Африки, листопад 2019 р.). У серпні 2019 р. ВООЗ було опубліковано офіційний запит для отримання ІДП щодо використання



короткострокової схеми лікування тривалістю 9–12 міс із застосуванням пероральних препаратів (13), проте за цим запитом не було отримано додаткових доказових даних щодо застосування такого лікування. Отже, огляд доказових даних ґрунтувався насамперед на програмних даних з країн Південної Африки, зафіксованих в Електронному реєстрі випадків ЛС-ТБ (EDRWeb). Вторинний порівняльний аналіз було проведено за допомогою ІДП для врівноваження припущень і отримання вичерпних даних, а також доповнення загальних результатів, зокрема, визначення щодо можливості застосування у глобальній популяції. Як вже було наведено раніше, ІДП – це загальний набір даних медичних карт окремих пацієнтів, які пройшли лікування МР/Риф-ТБ; станом на листопад 2019 р. він містив 13 273 медичних карт з 55 різних досліджень або центрів у 38 країнах. Було проведено огляд доказових даних щодо ефективності застосування стандартизованої короткострокової схеми, до складу якої увійшов бедаквілін, яким було замінено ін'єкційний лікарський засіб, у комбінації з левофлоксацином (або моксіфлоксацином), клофазиміном та ізоніазидом у високих дозах, етамбутолом, піразинамідом та етіонамідом (або протіонамідом). Пацієнтам, що отримували лікування за цією схемою, не призначали ін'єкційних лікарських засобів, а також в них не застосовували циклосерин, теризидон, парааміносаліцилову кислоту, деламанід або лінезолід. За даними клінічної настанови Департаменту охорони здоров'я Південної Африки, у період призначення цієї короткострокової схеми із застосуванням пероральних препаратів (2016–2017 рр.) було виключено пацієнтів з тяжкою формою захворювання та тяжкою формою позалегенового ТБ, з резистентністю до фторхінолонів та попередньо отриманим лікуванням із застосуванням протитуберкульозних препаратів другого ряду протягом понад один місяць, наявністю мутації як у генах *inhA*, так і в *katG* за результатами ТМЧ на основі LPA.

При проведенні первинного аналізу короткострокову схему лікування із застосуванням пероральних препаратів, склад якої докладно описано вище, порівнювали з такими схемами лікування: стандартизованою короткостроковою схемою з включенням ін'єкційного лікарського засобу; довгостроковими схемами, в яких застосовували щонайменше один новий протитуберкульозний препарат, зокрема бедаквілін; довгостроковими схемами без використання нових лікарських засобів (рекомендованими у настанові ВООЗ 2016 р). Під час проведення цього аналізу дані щодо застосування довгострокових схем лікування з використанням пероральних препаратів, рекомендованих ВООЗ у 2018 р., були не доступні. При оцінюванні якості доказових даних, яке було проведено з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було класифіковано як дуже низьку.

Всього за період січень–червень 2017 р.<sup>27</sup> було розглянуто 10 152 медичні карти пацієнтів з МР/Риф-ТБ, в яких було розпочато лікування ТБ; з них до первинного аналізу було включено<sup>28</sup>: 891 пацієнта, що отримав лікування за короткостроковою схемою із застосуванням пероральних препаратів, до складу якої було включено бедаквілін (втручання); 987 пацієнтів, що отримали лікування за короткостроковою схемою із застосуванням ін'єкційного лікарського засобу; 1437 пацієнтів, що отримали лікування за довгостроковими схемами (2016 р.); 474 пацієнти, що отримали лікування за довгостроковими схемами із додаванням принаймні бедаквіліну.

За даними первинного аналізу, в якому порівнювали програмні дані з країн Південної Африки, використання короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну у пацієнтів з МР/Риф-ТБ було пов'язано з більш високими показниками ефективності лікування (73% – при лікуванні із застосуванням пероральних препаратів та 60% – при застосуванні стандартизованої короткострокової схеми; сСШ щодо ефективності та неефективності/рецидиву: 2,1; 95% ДІ: 1,1–4,0; сСШ щодо ефективності та смертності: 1,6; 95% ДІ: 1,2–2,1; сСШ щодо ефективності та неефективності/рецидиву/смертності: 1,7; 95% ДІ: 1,3–2,2; сСШ щодо ефективності та усіх незадовільних результатів лікування: 1,9; 95% ДІ: 1,6–2,4) і нижчими показниками втрати з подальшого спостереження, ніж при застосуванні стандартизованої короткострокової схеми з використанням ін'єкційного лікарського засобу (сСШ щодо показників втрати з подальшого спостереження та усіх інших результатів лікування: 0,5; 95% ДІ: 0,4–0,7). Аналогічний ефект спостерігали при застосуванні короткострокової схеми лікування з використанням перорального бедаквіліну у підгрупах пацієнтів з позитивним результатом мікроскопії мокротиння щодо наявності кислотостійких бактерій (КСБ) та ВІЛ-позитивним/ВІЛ-негативним статусом.

Також при проведенні аналізу не було виявлено помітних відмінностей у спостережуваних результатах застосування короткострокової схеми лікування з пероральним бедаквіліном та довгострокової схеми лікування з бедаквіліном, до складу якої не входили ін'єкційні засоби<sup>29</sup>. Проте порівняно незначна динаміка покращення показників, зокрема ефективності та неефективності/рецидиву (сСШ: 3,9; 95% ДІ: 1,7–9,1), ефективності та усіх незадовільних результатів лікування (сСШ: 1,6; 95% ДІ: 1,2–2,2) та втрати з подальшого спостереження (сСШ: 0,5; 95% ДІ: 0,4–0,8), свідчила на користь застосування короткострокової схеми лікування із використанням пероральних препаратів. За даними подальшого дослідження підгруп, відзначено послідовні відмінності у результатах лікування, подібно до таких при проведенні первинного аналізу, зокрема у пацієнтів з позитивним

<sup>27</sup> Вилучення даних з EDRWeb було обмежене першим семестром 2017 р. для можливості досягнення пацієнтами принаймні дворічного періоду спостереження після лікування.

<sup>28</sup> Первинний аналіз було проведено за даними EDRWeb пацієнтів з Південної Африки, в яких розпочали лікування у 2017 р., з наявною інформацією щодо результатів завершення лікування та бази даних цивільної реєстрації і статистики населення для оцінювання або перехресних перевірок показників смертності.

<sup>29</sup> У рекомендаціях, опублікованих ВООЗ у грудні 2018 р., наголошено, що призначення довгострокових схем лікування із застосуванням пероральних препаратів є кращим варіантом для більшості пацієнтів, якому слід надавати пріоритет, а використання ін'єкційних лікарських засобів більше не є пріоритетним при складанні довгострокових схем лікування МРТБ (11).

результатом мікроскопії мокротиння на КСБ та у ВІЛ-позитивних осіб, що отримують АРТ; проте відмінності у результатах лікування ВІЛ-негативних осіб при застосуванні усіх короткострокових та довгострокових схем лікування з використанням пероральних препаратів вже не були істотними, за винятком випадків втрати з подальшого спостереження. При проведенні додаткового дослідження також відзначено ефективність короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну, порівняно з довгостроковими схемами лікування без додавання нових лікарських засобів. За результатами цього порівняння, в усіх підгрупах відзначено вищі показники ефективності при застосуванні короткострокової схеми лікування з використанням пероральних препаратів.

**Міркування ГРН.** ГРН було визнано вичерпними дані щодо аналізу групи втручання та порівняння. Проте ГРН не виключає можливості впливу певних факторів через відсутність систематичного збору інформації щодо наявності супутніх захворювань та результатів рентгенологічного дослідження через систему EDRWeb, а також виникнення методологічних ускладнень, а саме – потенційної похибки відбору. Однак, крім наведених критеріїв відбору, ризик виникнення вагомої похибки відбору вважали низьким, оскільки це втручання було проведено на загальнодержавному рівні програмного підходу.

Крім того, ГРН було проведено обговорення щодо зміни короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну, скориговане у 2018 р. шляхом усунення етіонаміду<sup>30</sup> та загального включення лінезоліду (50)<sup>31</sup>. Проте, за даними медичних карт пацієнтів за 2017 р., використаних у процесі розробки настанови, лише 0,5% пацієнтів отримували лінезолід, а записи щодо результатів лікування були відсутніми. Враховуючи неповний обсяг даних та неможливість проведення окремого дослідження щодо цих даних через їх незначну кількість, ГРН було прийнято рішення щодо виключення всіх пацієнтів, які отримували лінезолід. При проведенні подальшого аналізу щодо чутливості у підгрупах, в яких було застосовано конкретні комбінації лікарських засобів, намагалися визначити, чи покращить результати лікування додавання лікарських засобів, таких як лінезолід, до бедаквілін-вмісних схем. У пошукових даних, що використовували для первинного аналізу, були відсутніми дані щодо застосування цієї комбінації, тому було проведено порівняння довгострокових схем, що містили як бедаквілін, так і лінезолід з довгостроковими схемами, в яких використовували інші супутні препарати у комбінації з бедаквіліном. За результатами цього аналізу було зроблено припущення, що застосування схем із вмістом бедаквіліну та лінезоліду супроводжувалось значно нижчими показниками смертності (сСШ: 1,6; 95% ДІ: 1,1–2,3), а загальні показники ефективності та усіх незадовільних результатів лікування були значно кращими (сСШ: 1,5; 95% ДІ: 1,1–2,0).

---

<sup>30</sup> Рішення про зміну цієї схеми було прийнято за результатами Національного опитування щодо застосування протитуберкульозних препаратів, проведеного у Південній Африці у 2012–2014 рр. та опублікованого у 2018 р. За даними опитування, відзначено резистентність 44,7% ізолятів *M. tuberculosis* до етіонаміду (95% ДІ: 25,9–63,6%) (49).

<sup>31</sup> Лінезолід слід включати до стандартної схеми на ранніх етапах лікування для попередження виникнення резистентності до бедаквіліну, особливо у випадках МР/Риф-ТБ, коли ще не виявлено резистентності до фторхінолонів.

Через недостатність та опосередкованість доказових даних ГРН не змогла використати результати проведеного аналізу для визначення подальшої модифікації короткострокової схеми лікування із застосуванням пероральних препаратів на цьому етапі.

У процесі оцінювання доказових даних членами ГРН додатково було проаналізовано загальну якість доказових даних і визначено переваги та ризику призначення короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну на додаток до врахування результатів лікування, цінностей та вподобань, а також питань рівності, прийнятності та доцільності (51, 52). Один з напрямків, що потребував подальшого обговорення, стосувався потенційно суперечливих даних та можливості узагальнення. Незважаючи на те, що для отримання більш чіткого трактування результатів було проведено подвійне коригування щодо показників відповідності<sup>32</sup>, у членів ГРН залишилося занепокоєння щодо ризику невизначеного або залишкового впливу факторів та можливої похибки відбору даних. Крім того, ГРН визнала, що хоча зібрані об'єктивні програмні дані є надійними та можуть краще відображати реальну практику, вони зазвичай отримують низьку оцінку якості доказових даних і мають суттєві неточності порівняно з більш надійними узагальненими даними рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Важливо також врахувати, наскільки ці результати можуть бути застосовані в інших умовах; до факторів, що можуть призводити до обмеження узагальнення результатів дослідження та використання їх в інших умовах, слід віднести високу поширеність ВІЛ, використання АРТ, наявність специфічних штамів *M. tuberculosis*, медикаментозну резистентність та якість надання медичних послуг, включаючи стратегії прихильності у Південній Африці.

Загалом, члени ГРН погодилися, що якість доказових даних щодо ефективності використання короткострокової схеми лікування із застосуванням пероральних препаратів була «дуже низькою» через занепокоєння щодо невизначених факторів або суперечливих даних та потенційний ризик виникнення систематичної похибки. ГРН було розглянуто всі результати лікування без будь-якої пріоритетності; результат *ефективності та неефективності/рецидиву/смертності* вважали основним показником ефективності схеми, тоді як *втрата з подальшого спостереження* більше вказувала на рівень дотримання режиму та прихильності до лікування. Нижчий рівень токсичності (порівняно із застосуванням ін'єкційних лікарських засобів), вподобання пацієнта та простота програми були головними перевагами короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну. Що стосується узагальнення, то ГРН було обмірковано питання про те, чи є генетична різноманітність штамів *M. tuberculosis* у Південній Африці глобально

---

<sup>32</sup> При порівнянні дослідної та контрольної груп враховували результат мікроскопії мокротиння щодо наявності КСБ, резистентність до ізоніазиду, наявність попереднього лікування, ВІЛ-статус (АРТ), стать та вік. Для подальшого зниження рівня суперечливості даних використовували взяття зразку без заміни, використовуючи ширину калібру 0,5; це вимагало наявності точних даних щодо ВІЛ-статусу, КСБ та статусу посіву, а також чіткого розподілу за показниками віку, статі, резистентності до ізоніазиду та наявності попереднього лікування.

репрезентативною, з подальшим наданням висновку щодо справедливого поширення штамів, виявлених у країні. Групою також було розглянуто потенційну взаємодію залежно від ВІЛ-статусу та впливу АРТ, але це не вважали головним фактором, оскільки результати лікування були подібними в осіб як з позитивним, так і негативним ВІЛ-статусом. ГРН погодилася, що результати випробування другого етапу STREAM – широкомасштабного багатонаціонального випробування фази III, в якому досліджували призначення короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну, – забезпечать надання важливих додаткових даних щодо ефективності та безпеки використання цієї схеми, а також підвищать якість доказових даних.

Чітким обмеженням, відзначеним ГРН, була відсутність в EDRWeb даних щодо ускладнень, за виключенням лише смертельних наслідків. Незважаючи на стійкі переваги, виявлені за опитуванням пацієнтів та їх захисників щодо застосування схем без ін'єкційних лікарських засобів, ГРН не змогла повністю встановити всі відповідні побічні реакції, хоча застосування короткострокових та довгострокових схем лікування із використанням бедаквіліну здавалось еквівалентом смертельного наслідку, проте показники втрати з подальшого спостереження при призначенні короткострокової схеми лікування були значно нижчими. Основне занепокоєння полягає у ризику виникнення резистентності до бедаквіліну, який посилюється за умови недоцільно підібраної схеми лікування або неналежного рівня прихильності до лікування (саме тому прихильність та призначення відповідної схеми слід ретельно контролювати). Під час першого етапу випробування STREAM було проведено ретельне оцінювання безпечності застосування стандартизованої короткострокової схеми лікування із вмістом ін'єкційних засобів, яка складалася з тих самих лікарських засобів, що і схема втручання, за винятком заміни ін'єкційного засобу на бедаквілін. Рівень безпечності її застосування визнано подібним до такого при використанні довгострокової схеми (47). Заміна ін'єкційного засобу на бедаквілін усуває серйозні проблеми безпечності застосування, пов'язані з використанням ін'єкційних засобів.

ГРН також було обговорено дані щодо потенційних витрат та їхньої економічної ефективності. За результатами моделювання економічної ефективності короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну виявлено значне скорочення витрат порівняно із довгостроковими та короткостроковими схемами лікування, до складу яких входять ін'єкційні засоби. Використання стандартизованих короткострокових схем, до складу яких входили ін'єкційні засоби, призводило до додаткових витрат на подолання наслідків побічних реакцій, пов'язаних з дозуванням (наприклад, нефротоксичність та ототоксичність) при застосуванні ін'єкційних засобів другого ряду. При впровадженні короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну необхідно враховувати додаткові витрати на проведення електрокардіограми (ЕКГ); проте обсяг витрат, пов'язаних з проведенням

якісної аудіометрії та регулярним оцінюванням біомаркерів ниркової токсичності, знижується. Крім того, вдалося досягти покращення результатів лікування та, найважливіше, уникнути втрати працездатності протягом усього життя і зменшити економічні втрати внаслідок спроможності пацієнтів відновити роботу. За даними моделювання економічної ефективності, ГРН дійшла висновку, що лікування із застосуванням пероральних препаратів протягом 9–12 міс є економічно ефективним порівняно з довгостроковим лікуванням з використанням пероральних препаратів або короткостроковим лікуванням за схемою, що містить ін'єкційні лікарські засоби (див. Додаток 2, 4 та 5). Проте ГРН було визнано, що впровадження короткострокової схеми лікування із застосуванням пероральних препаратів не автоматично, але оперативно усуває або скорочує витрати. Щодо абсолютних показників, враховуючи загальну користь та потенційні ризики, вважається, що використання короткострокової схеми лікування із застосуванням пероральних препаратів переважає ризики (тобто нижчий ризик смертності) у більшості пацієнтів.

Інше питання полягало у відмінностях щодо оцінювання кінцевими користувачами (зокрема, пацієнтами) результатів лікування з використанням перорального бедаквіліну. ГРН, переглянувши результати якісного дослідження цінностей та вподобань (див. Додаток 2, 3 та 5), погодилася із важливістю запобігання смертності та зменшення частоти виникнення і тяжкості побічних реакцій, особливо пов'язаних із застосуванням ін'єкційних засобів другого ряду, зокрема втрати слуху, нефротоксичності та вестибулярних розладів. За результатами якісного дослідження цінностей, вподобань та перспектив пацієнтів, заснованого на опитуваннях 16 колишніх хворих на ЛС-ТБ у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, найбільш прийнятною є схема з мінімальною кількістю або відсутністю побічних реакцій щодо фізичного та психічного здоров'я, вона повинна бути короткостроковою із пероральним застосуванням препаратів (в порядку вподобань); додаткової переваги було надано невеликій добовій кількості таблеток.

Дані щодо доцільності впровадження неможливо отримати заздалегідь; тому ГРН було застосовано підхід спільного прийняття рішень щодо виявлення конкретних міркувань по цьому питанню. Здебільшого увагу було зосереджено на необхідності проведення ТМЧ для безпечного впровадження короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну разом з проведенням моніторингу щодо резистентності до бедаквіліну. ГРН наголосила на необхідності вдосконалення потенціалу лабораторій для раннього виявлення ЛС-ТБ, проведення розширеного тестування на медикаментозну резистентність та постійного моніторингу щодо виявлення або розширення медикаментозної резистентності.

#### **2.4. Зауваження щодо підгруп**

Після розгляду ГРН наявних доказових даних та висновків було проведено обговорення щодо особливостей певних підгруп, наведених у цьому розділі.

**ЛЖВ.** Було проведено оцінювання даних в умовах високої поширеності ВІЛ (трохи вище 70%). Понад 95% ЛЖВ, в яких розпочали лікування із застосуванням перорального бедаквіліну, отримували АРТ. Враховуючи результати лікування, наведені в дослідженні, не було підстав очікувати іншого впливу схеми лікування у ЛЖВ. Проте, оскільки оцінювані дані не включали інформацію про зміни у схемі для подолання наслідків побічних реакцій на препарати або виникненні ускладнень при їх взаємодії, ГРН було наголошено на важливості врахування будь-яких можливих взаємодій лікарських засобів або виникнення лікарської токсичності, які, можливо, не було враховано при проведенні огляду. Наприклад, концентрація бедаквіліну може бути знижена при застосуванні ефавіренцу (не рекомендовано їх одночасне застосовування) або підвищена при застосуванні посиленних інгібіторів протеази (необхідно проводити ретельніший моніторинг щодо інтервалу QT) (53–55). При застосуванні антиретровірусних та протитуберкульозних препаратів або їхньої взаємодії можливим є виникнення нейропатії, побічних реакцій щодо центральної нервової системи (ЦНС) та підвищення рівня печінкових ферментів (56).

**Діти.** При проведенні дослідження щодо подальшого розуміння наслідків використання схем лікування з пероральним бедаквіліном у конкретних популяціях у базі даних було виявлено обмежену вибірку дітей віком до 14 років (n=6), тому для цієї популяції неможливо було зробити жодних прямих оцінювань результатів. Проте, оскільки компоненти схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну використовували у дітей, екстраполяцію результатів вважали прийнятною за умови врахування даних щодо застосування бедаквіліну у дітей (11). Враховуючи дані попередніх рекомендацій щодо складу довгострокових схем лікування, бедаквілін також може бути включений до таких схем у пацієнтів віком 6–17 років (11); отже, лікування із застосуванням перорального бедаквіліну можна призначати у дітей віком від 6 років<sup>33</sup>, враховуючи міркування щодо конкретних препаратів.

**Жінки у період вагітності та грудного вигодовування.** До складу схеми лікування входить етіонамід, який зазвичай протипоказаний під час вагітності, оскільки під час дослідження репродуктивної функції у тварин було відзначено негативний вплив на плід, а належних контрольованих досліджень на людях не проводили. Хоча існує необхідність у виявленні більш переконливих доказових даних щодо причини виникнення токсичності, пов'язаної із застосуванням конкретних протитуберкульозних препаратів під час вагітності та годування груддю, можливим є застосування індивідуалізованих довгострокових схем лікування, розроблених з метою запобігання виникненню відомої токсичності, доки не будуть встановлені кращі профілі безпечності.

---

<sup>33</sup> На підставі результатів РКД, проведеного виробником, Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (US FDA) було розширено дозвіл на використання бедаквіліну у дітей віком від 5 років. Проте ВООЗ ще не проведено оцінювання цих даних.

**Позалегеневий ТБ.** Також було проведено оцінювання щодо застосування короткострокової схеми лікування з використанням перорального бедаквіліну в осіб із підтвердженим МР/Риф-ТБ та неускладненим позалегеневим ТБ. Не виявлено доказових даних щодо визначення впливу застосування цієї схеми у хворих на ТБ важкого перебігу або тяжкі форми позалегеневого ТБ.

## **2.5. Впровадження рекомендацій**

**Рішення щодо початку лікування за короткостроковою схемою із застосуванням перорального бедаквіліну** у нещодавно діагностованих пацієнтів слід приймати враховуючи вподобання пацієнта, клінічні ознаки та результати декількох ТМЧ, проведених перед початком лікування. Для прийняття зваженого рішення щодо вибору схеми пацієнти повинні бути поінформовані щодо переваг та ризиків. Попереднє застосування лікарських засобів другого ряду у схемі менше 1 міс потрібно враховувати разом із будь-якими додатковими результатами ТМЧ. Виходячи з наявних даних, застосування цієї схеми може бути кращим варіантом для пацієнтів з підтвердженим МР/Риф-ТБ (принаймні з підтвердженою резистентністю до рифампіцину), в яких резистентність до фторхінолонів було виключено, у таких випадках:

- відсутність резистентності або підозрюваної неефективності лікарського засобу при лікуванні за короткостроковою схемою (крім резистентності до ізоніазиду<sup>34</sup>);
- відсутність впливу попереднього лікування за схемою із застосуванням лікарських засобів другого ряду більше 1 міс (якщо не підтверджено чутливість до цих препаратів);
- відсутність ТБ важкого перебігу та тяжкого позалегеневого ТБ;
- виключення вагітності;
- вік дитини понад 6 років.

Рекомендації для пацієнтів, що можуть отримати користь від довгострокової схеми лікування із застосуванням пероральних препаратів, розроблені відповідно до принципів, викладених у Розділі 3 цього документу, включають: усіх пацієнтів з МР/Риф-ТБ, які отримували лікування із застосуванням протитуберкульозних препаратів другого ряду, включаючи бедаквілін (протягом понад 1 міс), пацієнтів, у яких не було виключено резистентність до фторхінолонів, та пацієнтів з ТБ важкого перебігу або тяжкими формами позалегеневого ТБ.

Одним із критеріїв виключення для всіх короткострокових схем (із застосуванням ін'єкційних або пероральних лікарських засобів) у Південній Африці у 2016–2017 р. була наявність мутації як у промоторах *inhA*, так і в *katG*, підтверджених за допомогою LPA. Це означає, що пацієнтів з мутацією лише *inhA* або лише *khG*, не було виключено. У наборі даних з EDRWeb, використаних для проведення дослідження при розробці настанови, результати ТМЧ щодо піразинаміду були відсутніми у більшості пацієнтів.

---

<sup>34</sup> Визначається мутаціями в генах *inhA* чи *katG* (не в обох) або результатами ТМЧ методом фенотипування. Наявність мутацій як в промоторі *inhA*, так і в *katG* свідчить про те, що ізоніазид у високих дозах та тіоаміди не є ефективними, тому не слід призначати короткострокову схему лікування.



**ТМЧ.** ТМЧ є важливим аспектом, впровадження якого необхідно покращити у багатьох країнах, враховуючи розширення застосування бедаквіліну в усіх схемах лікування МР/Риф-ТБ та можливе подальше включення нових лікарських засобів до схем лікування МРТБ. Впровадження цих рекомендацій повинно супроводжуватися постійним розширенням можливостей проведення ТМЧ для всіх лікарських засобів, для яких зараз доступні надійні методи, а також для розробки та впровадження методів проведення ТМЧ щодо нових лікарських засобів. Доступ до рекомендованого ВООЗ швидкого ТМЧ є важливим, особливо для виявлення резистентності до рифампіцину та фторхінолонів перед початком короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну при МРТБ. За результатами ТМЧ можна підтвердити доцільність застосування різних варіантів схеми; отже, створення та розширення послуг з ТМЧ є важливим міркуванням щодо впровадження. У пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим МР/Риф-ТБ<sup>35</sup> LPA другого ряду (MTBDRsl) можна використовувати як початкове тестування для проведення культурального та ТМЧ за методом фенотипування для виявлення резистентності до фторхінолонів (33). LPA першого ряду (MTBDRplus) може виявляти мутації у промоторі *inhA* або гені *katG*; обидві мутації спричинюють резистентність до ізоніазиду, при цьому резистентність має низький рівень за умови наявності лише мутації *inhA* або високий рівень за умови мутації лише в гені *katG* або поєднання мутації як у промоторі *inhA*, так і в гені *katG*. Мутації у промоторі *inhA* також пов'язані з резистентністю до етіонаміду та протіонаміду. Наявність мутацій як у промоторі *inhA*, так і в *katG* свідчить про неефективність ізоніазиду у високих дозах та тіоамідів, тому не слід призначати короткострокову схему лікування. За відсутності інформації щодо мутацій в окремого пацієнта рішення можна прийняти завдяки інформації про частоту одночасного виникнення обох мутацій, отриманій при спостереженні за медикаментозною резистентністю у цих епідеміологічних умовах (33). ТМЧ за методом фенотипування для деяких лікарських засобів, що входять до схеми (тобто етамбутолу та етіонаміду), не вважають надійним та показовим; тому його слід використовувати з обережністю, повідомляючи про використання<sup>36</sup>.

Оскільки бедаквілін та фторхінолони є основою схеми, важливо контролювати резистентність до цих лікарських засобів під час лікування, якщо до 6-го місяця не настає культуральна конверсія. НТП повинні швидко впроваджувати ТМЧ для бедаквіліну та контролювати резистентність до

---

<sup>35</sup> МР/Риф-ТБ зазвичай підтверджують за допомогою швидких молекулярних тестів, що виявляють резистентність до рифампіцину та *M. tuberculosis*. За поточними рекомендаціями ВООЗ, слід використовувати Xpert MTB/RIF, а не звичайну мікроскопію мокротиння, культуральне дослідження та ТМЧ, при проведенні первинного діагностичного тестування у дорослих з підозрою на МРТБ або ТБ, пов'язаний з ВІЛ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). Слід використовувати Xpert MTB/RIF, а не звичайну мікроскопію мокротиння, культуральне дослідження та ТМЧ, при проведенні первинного діагностичного тестування у дітей з підозрою на МРТБ або ТБ, пов'язаний з ВІЛ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних) (24). Нещодавно ВООЗ було підтверджено високу діагностичну точність швидких молекулярно-діагностичних тестів, таких як Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra та TrueNat (31).

<sup>36</sup> Див. перелік мутацій, що призводять до розширення резистентності, у настанові ВООЗ щодо використання методів секвенування наступного покоління (2018) (57).

нього; за можливості, рекомендовано проведення цього тестування на початку лікування. За умови неможливості негайного проведення ТМЧ, НТП можуть розглянути варіант зберігання ізолятів культурального дослідження для проведення подальшого тестування.

На сьогодні в усьому світі проведення ТМЧ для бедаквіліну є обмеженим; проте потужність лабораторій має бути розширена, оскільки нові лікарські засоби та схеми вже набувають ширшого застосування. Державні та референсні лабораторії повинні мати доступні лікарські порошки для проведення ТМЧ, а також дані щодо розподілу МІК усіх відомих штамів *M. tuberculosis*. Мережа Супранациональної референсної лабораторії ВООЗ з діагностики ТБ (СРЛ) доступна для надання підтримки державним референсним лабораторіям з ТБ у виконанні якісного ТМЧ. За технічним звітом ВООЗ 2017 р., було встановлено критичні концентрації для тесту на чутливість до фторхінолонів, бедаквіліну, деламаніду, клофазиміну та лінезоліду (58).

**При виборі фторхінолонів** можна враховувати наявні дані з огляду Південної Африки: 83% пацієнтів, дані яких було проаналізовано при розробці поточної настанови, отримували левофлоксацин, а решта – моксіфлоксацин у стандартному дозуванні. При застосуванні як левофлоксацину, так і моксіфлоксацину було відзначено подібну ефективність при лікуванні ЛС-ТБ. Вибір між левофлоксацином та моксіфлоксацином проводили з урахуванням потенційного ризику виникнення кумулятивної кардіотоксичності, використовуючи моксіфлоксацин у короткостроковій схемі лікування із застосуванням ін'єкційних лікарських засобів, а левофлоксацин – у короткостроковій схемі лікування із застосуванням пероральних препаратів. Застосуванню левофлоксацину часто надають перевагу через дещо більший ризик виникнення кардіотоксичності при використанні моксіфлоксацину; проте застосування левофлоксацину може призводити до порушень опорно-рухового апарату у дітей. Тому, незалежно від вибору фторхінолону, НТП повинні впроваджувати систему активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів (aDSM) в усіх пацієнтів, що знаходяться на лікуванні ЛС-ТБ (59, 60).

**Оцінювання ТБ.** Крім результатів ТМЧ та інших аспектів, наведених вище, для визначення варіантів схеми лікування важливо знати стадію ТБ. Тяжку форму ТБ визначено у цій настанові як наявність двостороннього ТБ легень або значне ураження паренхіми на рентгенограмі органів грудної клітки. У дітей віком до 15 років прогресуюче захворювання зазвичай визначають наявністю порожнин або двостороннього захворювання на рентгенограмі органів грудної клітки. Це обумовлює важливість проведення рентгенографії органів грудної клітки у комплексі діагностики разом зі звичайним спілкування пацієнта та лікаря.

**Тривалість застосування схеми.** Курс лікування із застосуванням перорального бедаквіліну загалом триває 9–11 міс і складається з інтенсивної 4-місячної фази, яка може бути подовжена до 6 міс, і фази продовження протягом 5 міс. У проаналізованому наборі даних EDRWeb застосування бедаквіліну було обмежене інструкцією до 6 міс.

**Застосування лінезоліду.** Доказові дані щодо цієї рекомендації було зосереджено на оцінюванні схеми із вмістом бедаквіліну, левофлоксацину або моксіфлоксацину, етіонаміду, етамбутолу, ізоніазиду у високих дозах, клофазиміну та піразинаміду. В 2018 р. у Південній Африці перейшли до лікування із застосуванням перорального бедаквіліну з додатковою модифікацією схеми, замінивши етіонамід на 2 міс лінезолідом.

За даними вторинного аналізу даних визначили, що результати короткострокового лікування із застосуванням перорального бедаквіліну були порівнянними з результатами довгострокового лікування з використанням перорального бедаквіліну та лінезоліду щодо показників смертності та неефективності лікування; проте, вірогідно, застосування короткострокової схеми лікування значно рідше призводить до втрати з подальшого спостереження. За даними подальшого дослідження щодо чутливості (хоч і порівнювали дані при застосуванні довгострокових схем, що містили бедаквілін-лінезолід, та довгострокових схем, що містили лише бедаквілін), було встановлено, що додавання лінезоліду до бедаквілін-вмісних схем загалом покращило результати лікування. Проте ГРН погодилася, що через відсутність прямих даних щодо застосування короткострокових схем лікування на той час не можна було зробити жодних загальних висновків.

Поки ВООЗ не буде отримано нові доказові дані рекомендована короткострокова схема лікування із застосуванням перорального бедаквіліну не включатиме лінезолід. В умовах високого ризику виникнення резистентності або за наявності підтвердженої резистентності до етіонаміду, етамбутолу, піразинаміду, клофазиміну та ізоніазиду у високих дозах можливою є додаткова модифікація схеми із застосуванням пріоритетного групування пероральних препаратів другого ряду; проте ефективність, безпечність застосування та переносимість додатково модифікованих короткострокових схем невідомі й потребують оцінювання в умовах оперативних досліджень.

## **2.6. Моніторинг та оцінювання**

У пацієнтів, що отримують короткострокову схему лікування МРТБ, слід проводити моніторинг під час лікування, використовуючи відповідні графіки клінічного та лабораторного тестування, які було успішно застосовано у дослідженнях в польових умовах у Південній Африці.

ГРН наголосила на необхідності посилення та розширення доступу до ТМЧ, а також необхідності проведення моніторингу та нагляду щодо появи резистентності, зокрема до бедаквіліну та всіх лікарських засобів другого ряду при використанні у короткострокових схемах лікування, для яких доступні надійні ТМЧ. Це не повинно відтермінувати призначення короткострокової схеми; проте зростає потреба у проведенні моніторингу та нагляду у міру розширення використання короткострокових схем, як і застосування бедаквіліну як складової довгострокових схем лікування. Резистентність до фторхінолонів, встановлену за допомогою MTBDR<sub>sl</sub>, слід вважати протипоказанням для призначення короткострокової схеми лікування.

Слід застосовувати систему ВООЗ щодо аDSM для забезпечення належних заходів для швидкого реагування при появі ускладнень, здійснюючи їх моніторинг паралельно з моніторингом результатів лікування. Додаткову інформацію щодо аDSM наведено у відповідному розділі практичного посібнику.

За можливості, важливо продовжувати спостереження за пацієнтами після завершення лікування для виявлення можливого рецидиву захворювання. Незважаючи на відсутність програмного моніторингу щодо цього питання у Південній Африці, дані, які використовували для запитання PICO, було отримано у 2017 р., а дані EDRWeb було переглянуто у 2019 р., що дозволило виявити випадки виникнення рецидиву ТБ. Тому було виявлено деякі результати, навіть попри відсутність подальшого спостереження після завершення лікування. З 653 пацієнтів з Південної Африки, які отримували короткострокові схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну, у 22 (3,4%) було відзначено неефективність лікування та виникнення рецидиву. Хоча дані, отримані з випробування STREAM, не дали відповіді на це запитання PICO, проміжні результати випробування STREAM свідчать про виникнення рецидиву у 3,3% пацієнтів з групи дослідження, що було вище за показники обсерваційних досліджень. Проте за остаточними результатами випробування STREAM не відзначено статистично значущого підвищення кількості випадків реверсії, виникнення рецидиву або відсутності конверсії у пацієнтів на короткострокових схемах лікування.

Графік бактеріологічного моніторингу у Південній Африці включав як мікроскопію мокротиння, так і культуральне дослідження, що проводили щомісяця. Тому результати лікування слід контролювати за допомогою проведення щомісячної мікроскопії мокротиння та культурального дослідження (бажано з однаковою частотою). Це схоже на графік бактеріологічного моніторингу, рекомендований при застосуванні довгострокових схем лікування (див. Розділ 5).

### Розділ 3. Довгострокове лікування мультирезистентного або рифампіцин-резистентного туберкульозу

У таблиці 3.1 наведено детальну інформацію щодо групування лікарських засобів, рекомендованих до застосування у довгострокових схемах лікування МРТБ, але нижче наведено групи для наочності:

- група А: левофлоксацин або моксіфлоксацин, бедаквілін та лінезолід;
- група В: клофазимін та циклосерин або теризидон;
- група С: етамбутол, деламанід, піразинамід, іміпенем-циластатин або меропенем, амікацин (або стрептоміцин), етіонамід або протіонамід та парааміносаліцилова кислота.

#### 3.1. Рекомендації

##### Рекомендації

3.1. До довгострокових схем лікування пацієнтів із МР/Риф-ТБ слід включати всі три препарати групи А та щонайменше один препарат групи В, починаючи лікування щонайменше з чотирьох ефективних протитуберкульозних препаратів і застосовуючи принаймні три препарати для продовження лікування, якщо припинено застосування бедаквіліну. Якщо використовують лише один або два препарати групи А, то слід включити обидва препарати групи В. Якщо схема лікування не може бути складена лише з препаратів груп А та В, тоді для доповнення слід додати препарати групи С.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.2. Канаміцин та капреоміцин не слід застосовувати у довгострокових схемах лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.3. Левофлоксацин або моксіфлоксацин рекомендовано застосовувати у довгострокових схемах лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)*

3.4. Бедаквілін рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ віком від 18 років.

*(Наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)*

Бедаквілін також можна включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ віком 6–17 років.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.5. Лінезолід рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)*

3.6. Клофазимін та циклосерин або теризидон можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.7. Етамбутол можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.8. Деламанід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком від 3 років.

*(Умовна рекомендація, середня якість доказових даних)*

3.9. Піразинамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.10. Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)<sup>37</sup>*

3.11. Амікацин можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком від 18 років, коли проведено ТМЧ та забезпечено надійні заходи з моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином на тих самих умовах.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.12. Етіонамід або протіонамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ лише якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми.

*(Умовна рекомендація щодо застосування, дуже низька якість доказових даних)*

3.13. Парааміносаліцилову кислоту можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ тільки якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми.

*(Умовна рекомендація щодо застосування, дуже низька якість доказових даних)*

3.14. Клавуланову кислоту не слід включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ.

*(Наполеглива рекомендація щодо застосування, низька якість доказових даних)*

3.15. У довгострокових схемах лікування МР/Риф-ТБ для більшості пацієнтів рекомендовано загальну тривалість лікування протягом 18–20 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

<sup>37</sup> Іміпенем-циластатин та меропенем призначають з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах в комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним засобом, і її не слід застосовувати без іміпенем-циластатину або меропенему.

3.16. Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах за більшості випадків після визначення культуральної конверсії рекомендована загальна тривалість лікування становить 15–17 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

3.17. Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах із застосуванням амікацину або стрептоміцину за більшості випадків рекомендовано проведення інтенсивної фази лікування протягом 6–7 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

### **3.2. Обґрунтування та доказові дані**

У цьому розділі наведено рекомендації щодо застосування схем лікування МРТБ, що мають триваліший термін, ніж короткострокове лікування МРТБ протягом 9–12 міс, описане у Розділі 2. Рекомендації цього розділу стосуються запитань РІСО, сформульованих у 2018 та 2019 рр. Нижче наведено запитання, сформульовані у 2018 р.

#### ***Запитання РІСО 3 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)***

Застосування яких окремих препаратів ймовірніше покращить результат лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ в умовах призначення довгострокової схеми відповідно до рекомендацій ВООЗ<sup>38</sup>?

#### ***Запитання РІСО 4 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)***

За яких умов можна отримати безпечніше покращення результатів лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, – коли ефективних препаратів в інтенсивній фазі лікування менше або більше п'яти?

#### ***Запитання РІСО 5 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)***

За яких умов можна отримати безпечніше покращення результатів лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, – коли тривалість інтенсивної фази менше або більше восьми місяців?

#### ***Запитання РІСО 6 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)***

За яких умов можна отримати безпечніше покращення результатів лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, – коли тривалість менше або більше 20 міс?

#### ***Запитання РІСО 7 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)***

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

<sup>38</sup> Враховуючи наявність малої кількості випробувань або інших досліджень щодо паралельного порівняння препаратів для лікування МРТБ у різних схемах, не очікується, що результати систематичного огляду впливатимуть на рекомендації щодо коригування дози.

Нижче наведено два актуальних запитання РІСО, розглянуті ГРН для оновлення 2020 р.

***Запитання РІСО 8 (МР/Риф-ТБ, 2019 р.)***

За яких умов можна отримати безпечніше покращення результатів лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, – коли бедаквілін застосовують понад 6 міс або менше 6 міс?

***Запитання РІСО 9 (МР/Риф-ТБ, 2019 р.)***

Чи безпечним є покращення результатів лікування при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду порівняно до застосування інших схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ?

Рекомендації щодо розробки довгострокових схем лікування МРТБ було видано ВООЗ протягом кількох років та впроваджено у багатьох країнах світу (1, 7, 10, 11). Рекомендації цього розділу охоплюють усі форми МР/Риф-ТБ; вони включають лікування пацієнтів зі штамми, чутливими до ізоніазиду, з додатковою резистентністю до ізоніазиду (тобто МРТБ), резистентністю до інших лікарських засобів першого (полірезистентних) або другого ряду. Усім хворим на ТБ – дітям або дорослим – зі штамми, резистентними до рифампіцину, ВООЗ рекомендовано призначення схеми лікування МРТБ (11). Додавання ізоніазиду у високих дозах або етамбутолу (чи обох препаратів) може розглядатися для подальшого посилення схеми.

Ймовірність успіху лікування пацієнтів з МРТБ при застосуванні довгострокових схем залежить від показників пацієнта та факторів впливу штамів (включаючи ступінь тяжкості захворювання, резистентність та супутні захворювання), а також рівня доступу до медичної допомоги (наприклад, наявність схем з достатньою кількістю ефективних препаратів, лікарських засобів належної якості, ведення випадків виникнення побічних реакцій та догляд за пацієнтами). Відомо, що застосування довгострокових схем лікування з достатньою кількістю ефективних лікарських засобів підвищує ймовірність одужання та знижує ризик смертності у дорослих та дітей (61–64). Складання довгострокових схем визначається вибіркою окремих лікарських засобів, які вважаються ефективними, та потребою комбінувати достатню кількість препаратів для максимізації ймовірності безрецидивного одужання без підвищення рівня токсичності. Схеми можуть бути стандартизованими (фіксованими) або індивідуалізованими до потреб пацієнта. Довгострокові схеми лікування зазвичай тривають 18–20 міс або більше; у цій настанові наведено рекомендації щодо тривалості таких схем, оновлені після публікації настанови ВООЗ 2011 р. (7). Таким чином, у 2018 р. для більшості пацієнтів було запропоновано загальну тривалість лікування 18–20 міс та тривалість лікування 15–17 міс після визначення культуральної конверсії з модифікацією тривалості відповідно до відповіді пацієнта на лікування.



**Аналіз доказових даних.** Напередодні обговорення ГРН ВООЗ було оприлюднено офіційний запит щодо отримання ІДП з МР/Риф-ТБ, включаючи результати лікування (65). За даними метааналізу ІДП дорослих та дітей, які отримували лікування МРТБ за довгостроковою схемою, було проведено порівняння ефективності результатів лікування, зокрема складу схем (61–63). Доказова база ефективності багатьох лікарських засобів, що застосовують у схемах лікування МРТБ, спирається на метааналіз ІДП. Зі свого боку, метааналіз ІДП здебільшого спирається на дані обсерваційних досліджень, лише деякі дані було отримано з РКД (66); отже, загальну якість доказових даних часто оцінюють як низьку або дуже низьку. Джерела даних, використані ГРН для надання відповіді на запитання РІСО цього розділу, наведено нижче.

**Запитання РІСО 3 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.) (вибір окремих лікарських засобів).** По-перше, щоб проаналізувати показники ефективності та неефективності лікування, виникнення рецидиву та смертності при застосуванні окремих лікарських засобів у довгострокових схемах лікування використовували метааналіз ІДП 2018 р., під час проведення якого було розглянуто 13 104 медичні карти з 53 досліджень у 40 країнах. ІДП 2018 р. містять нові дані за останні роки з декількох країн, зокрема велику кількість даних з Південної Африки, де багато пацієнтів отримували лікування за бедаквілін-вмісними схемами. По-друге, щоб проаналізувати побічні реакції, які призвели до припинення застосування окремих лікарських засобів у довгострокових схемах, було використано додаткову вибірку з 5450 ІДП з 17 досліджень, доповнену додатковими даними з 10 інших досліджень, в яких повідомляли лише про побічні реакції через застосування бедаквіліну (n=130), лінезоліду (n=508) або карбапенемів (n=139).

На додаток до цих даних, ГРН також було проведено оцінювання неопублікованих результатів фази III випробування 213 для деламаніду (67, 68), а також даних щодо безпеки та фармакологічного впливу з неопублікованих результатів досліджень щодо застосування бедаквіліну (фаза II ТМС207-С211 і фаза I/II ІМРААСТ Р1108) та деламаніду у дітей (фаза I 242–12–245, фаза I 242–12–232, фаза II 242–07–204 і фаза II 242–12–233) (див. Додаток 5). ГРН також було проведено огляд літератури для дослідження результатів лікування пацієнтів, які отримували інші, не включені до настанови 2016 р., препарати (наприклад, перхлорон, інтерферон-гамма та сугезолід).

**Запитання РІСО 4 (МР/Риф-ТБ, 2018) (кількість ефективних лікарських засобів).** Для проведення дослідження щодо ефективності та незадовільних результатів лікування, рецидиву та смертності, визначення оптимальної кількості лікарських засобів у складі довгострокових схем лікування було отримано дані ІДП 8957 пацієнтів з 47 досліджень, які використовували для запитання РІСО 2 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.) вище. З них у 3570 пацієнтів з 16 дослідженнях була наявною інформація щодо дати початку й завершення застосування окремих препаратів, по яких повідомлялося про ТМЧ, а у 5387 пацієнтів з 31 дослідження була наявною

інформація щодо дати початку й завершення застосування окремих препаратів, по яких повідомлялося про ТМЧ. Враховуючи, що це запитання спрямоване на визначення кількості препаратів в інтенсивній фазі, пацієнтів, які не отримували ін'єкційний препарат, або пацієнтів, в яких не було визначено початкову інтенсивну фазу лікування, було виключено (n=476). Пацієнтів, в яких було зазначено «одужали» або «лікування завершено», але тривалість лікування становила менше 18 міс (мінімальна тривалість довгострокових схем лікування, рекомендованих ВООЗ раніше), також було виключено (n=346). За наявності результатів ТМЧ, лікарський засіб вважали ефективним, якщо у результатах було виявлено чутливість, і навпаки, лікарський засіб вважали неефективним, якщо у результатах було виявлено резистентність. Було зазначено дві причини відсутності результатів ТМЧ. По-перше, якщо поширеність резистентності до лікарського засобу становила менше 10% у певній популяції (тобто в одній країні чи місці проведення дослідження у межах однієї країни або загалом за умови недоступності локальних даних), цей лікарський засіб вважали ефективним. Це стосувалося таких препаратів: циклосерин або теризидон, лінезолід, клофазимін, бедаквілін, карбапенеми та деламанід. По-друге, якщо поширеність резистентності до лікарського засобу становила понад 10% у певній популяції (тобто в одній країні чи місці проведення дослідження у межах однієї країни або загалом за умови недоступності локальних даних), то, за відсутності результатів ТМЧ, використовували розрахункові результати ТМЧ. Якщо розрахунковий результат ТМЧ показував чутливість, препарат вважали ефективним; якщо розрахунковий результат ТМЧ показував резистентність, то препарат вважали неефективним. Це стосувалося таких лікарських засобів: піразинамід, етамбутол, ін'єкційні препарати другого ряду, фторхінолони, парааміносаліцилова кислота, етіонамід та протіонамід. Наступні препарати не входили до підрахунку кількості препаратів із ймовірною ефективністю (незалежно від будь-якого наявного результату ТМЧ): ізоніазид (включаючи ізоніазиду у високих дозах), рифампіцин, рифабутин, тіоацетазон, амоксицилін-клавуланат та макролідні антибіотики.

При проведенні основного метааналізу ІДП 2018 р. 13 104 пацієнтів з 53 досліджень у 40 країнах було проаналізовано ризик невдачі лікування та виникнення рецидиву порівняно до ефективності лікування, пов'язані з трьома рекомендаціями щодо тривалості лікування (див. Додаток 3 та 4 до таблиць GRADE; Додаток 6 до плану аналізу). Пацієнти спостерігали за виникненням рецидивів, проте їх частота була відносно невисокою. Обговорення щодо трьох вибірок ІДП для запитань РІСО 4, 5 та 6 наведено нижче.

**Запитання РІСО 5 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.) (різна тривалість інтенсивної фази).** При проведенні первинного аналізу було використано ІДП 3750 пацієнтів з 42 обсерваційних досліджень, з яких 2720 – отримували індивідуалізовані схеми лікування МРТБ, а 1030 – стандартизовані схеми лікування МРТБ. З 13 104 ІДП 9354 медичні карти було виключено через втрату з подальшого спостереження (n=2261), смертельні наслідки (n=2043), відсутність ін'єкційного лікарського засобу у схемі лікування (n=1094),

відсутність інформації про тривалість застосування ін'єкційного лікарського засобу (n=2341), кількість прогнозовано ефективних лікарських засобів, що була менше п'яти або менше чотирьох із додаванням піразинаміду (n=1450), та тривалість застосування ін'єкційного лікарського засобу понад 20 міс (n=165).

**Запитання РІСО 6 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.) (тривалість схеми).** Доказові дані щодо первинного аналізу для цього запитання було отримано з вибірки ІДП 6356 пацієнтів з 51 обсерваційного дослідження. З 6356 пацієнтів 5352 отримували лікування МРТБ за індивідуалізованою схемою, а 1004 – за стандартизованою. З 13 104 ІДП 6748 медичних карт було виключено через втрату з подальшого спостереження (n=2261), смертельні наслідки (n=2043), невизначену тривалість лікування (n=230), кількість прогнозовано ефективних лікарських засобів, що була менше п'яти або менше чотирьох із додаванням піразинаміду (n=2072), тривалість лікування менше 6 міс (n=52) та тривалість лікування 36 міс або більше (n=90).

**Запитання РІСО 7 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.) (тривалість схеми після отримання культуральної конверсії).** Для проведення дослідження щодо цього запитання було отримано ІДП 4175 пацієнтів з 39 обсерваційних досліджень. За винятком трьох пацієнтів, всі інші отримували лікування за індивідуалізованою схемою. З основного набору ІДП було виключено 8929 медичних карт через втрату з подальшого спостереження (n=2261), смертельні наслідки (n=2043), невизначену тривалість лікування (n=230), відсутність даних щодо проведення культурального дослідження (n=1945), негативний результат культурального дослідження (n=754), відсутність у пацієнта культуральної конверсії (n=426), кількість прогнозовано ефективних лікарських засобів, що була менше п'яти або менше чотирьох із додаванням піразинаміду (n=1215), тривалість лікування менше 6 міс (n=4), тривалість лікування 36 міс або більше (n=49) та наявність культуральної конверсії після лікування (n=2).

**Запитання РІСО 8 (МР/Риф-ТБ, 2019 р.) (тривалість застосування бедаквіліну понад 6 міс).** Для дослідження щодо ефективності та незадовільних результатів лікування, рецидиву та смертності при тривалості застосуванні бедаквіліну понад 6 міс було отримано дані з обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ, що включало загалом ІДП 1094 пацієнтів з 13 країн (69)<sup>39</sup>. Для надання відповіді на це запитання було розглянуто медичні карти пацієнтів цього обсерваційного дослідження, які отримували бедаквілін щонайменше 6 міс, почали прийом бедаквіліну протягом першого місяця лікування та не отримували деламанід одночасно з бедаквіліном під час лікування (тема запитання РІСО 8), та медичні карти пацієнтів з ефективністю результатів лікування, які отримували лікування не менше 17,5 міс. Загалом 515 пацієнтів відповідали цим критеріям. Результати лікування 242 пацієнтів, які отримували бедаквілін загалом понад 203 дні<sup>40</sup>,

<sup>39</sup> Вірменія, Бангладеш, Білорусь, Корейська Народно-Демократична Республіка, Ефіопія, Грузія, Індонезія, Казахстан, Кенія, Лесото, М'янма, Пакистан та Перу.

<sup>40</sup> Як точку відбору було визначено тривалість лікування у 203 дні, оскільки термін застосування бедаквіліну в усіх пацієнтів в обсерваційному дослідженні Партнерської програми боротьби з ТБ становив 203 дні. Слід зазначити, тривалість застосування становила не 6 міс, а 203 дні.

порівнювали з результатами 273 пацієнтів, які отримували бедаквілін загалом 168–203 дні. Додаткові джерела даних, що було розглянуто ГРН, включали когорту з 112 пацієнтів з Білорусі, які отримували бедаквілін (двох з них було виключено через відсутність належної інформації щодо лікування), та когорту з 123 пацієнтів незалежної міжнародної медичної гуманітарної організації «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières – MSF) в Узбекистані, які отримували бедаквілін (з них одного пацієнта було виключено через відсутність належної інформації щодо лікування). З цих 232 пацієнтів, що відповідали критеріям дослідження, 65 – отримували бедаквілін понад 203 дні, а 72 – отримували бедаквілін протягом 168–203 днів. До первинного аналізу увійшли лише дані обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ.

**Запитання РІСО 9 (МР/Риф-ТБ, 2019 р.) (одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду).** Для дослідження щодо ефективності та незадовільних результатів лікування, рецидиву та смертності при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду було отримано дані з тієї ж когорти пацієнтів з обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ, що і для відповіді на запитання РІСО 7. Проте у цій когорті лише 92 пацієнти отримували обидва препарати разом протягом будь-якого періоду часу та ще в меншій кількості пацієнтів було розпочато одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду протягом першого місяця лікування (n=35). Ще троє пацієнтів одночасно отримували бедаквілін та деламанід до кінця першого місяця лікування, тому загальна кількість пацієнтів становила 38. У решти 57 пацієнтів було розпочато лікування із застосуванням обох препаратів більше, ніж через 30 днів, тому їх дані не було включено. До додаткової вибірки увійшли дані 100 пацієнтів, що отримували лікування із застосуванням бедаквіліну у Мумбаї (Індія) (з проекту MSF), з яких 86 осіб отримали лікування з одночасним застосуванням бедаквіліну та деламаніду протягом курсу терапії; у 62 з 86 – було розпочато лікування двома препаратами протягом 30 днів, а у 46 з 62 – було розпочато застосування обох препаратів протягом першого місяця лікування. Таким чином, загальна популяція становила 84 пацієнта: 38 – з когорти обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ та 46 – з додаткової вибірки із Мумбаї. Через обмеження наявних даних інформацію для порівняння було отримано з обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ та додаткових даних з Білорусі, Мумбаї та Узбекистану. В ІДП не було достатньої кількості медичних карт пацієнтів для проведення значущого аналізування даних (4 пацієнти, що отримували одночасно бедаквілін та деламанід). До первинної групи порівняння увійшов 401 пацієнт (302 – з обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ, 82 – з додаткової вибірки з Білорусі, 17 – з додаткової вибірки з Узбекистану та жодного пацієнта з Мумбаї). В цих пацієнтів було розпочато застосування бедаквіліну протягом першого місяця лікування, але термін застосування не перевищував 6 міс. До вторинної групи порівняння увійшло 102 пацієнти з обсерваційного

дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ, які отримували деламанід протягом першого місяця лікування, але термін застосування цього препарату не був тривалим. Жоден пацієнт з додаткової вибірки з Білорусі, Мумбаї чи Узбекистану не отримував деламанід протягом зазначеного часу застосування препарату. Середня тривалість одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду у 84 пацієнтів дослідної групи становила 18,5 місяця (IQR: 9 міс, 21 міс).

Наведені додаткові дані, отримані з випробування щодо застосування деламаніду та бедаквіліну при лікуванні ЛС-ТБ (DELIBERATE) (СНІД, група клінічних випробувань A5343), включали інформацію щодо безпеки. DELIBERATE – це рандомізоване відкрите потрійне фармакокінетичне випробування щодо безпеки, проведене у Південній Африці та Перу. Пацієнти, що відповідали критеріям включення, віком від 18 років з легеневим МРТБ (або резистентністю до рифампіцину) отримували лікування МРТБ, але без застосування клофазиміну, заміною моксіфлоксацину на левофлоксацин та з показником скоригованого за формулою Фредеріція інтервалу QT (QTcF) менше 450 мкс на початку лікування. Окрім схеми лікування МРТБ, описаної вище, схеми, які використовували у трьох групах дослідження, включали: додавання бедаквіліну в дозі 400 мг один раз на добу протягом 2 тижнів, потім – 200 мг тричі на тиждень протягом 22 тижнів; додавання деламаніду в дозі 100 мг двічі на добу протягом 24 тижнів; додавання як бедаквіліну, так і деламаніду. Основною метою випробування було порівняння середньої різниці у показниках QTcF від вихідного рівня (в середньому протягом 8–24 тижнів) при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду із середніми змінами у показниках, коли кожен препарат призначали окремо.

На додаток до даних, розглянутих для запитань РІСО 8 та 9, ГРН було переглянуто дані дослідження у Південній Африці щодо застосування бедаквіліну під час вагітності. До цього обсерваційного когортного дослідження увійшли 108 вагітних жінок з Риф-ТБ, переведені з одного лікувально-діагностичного центру МР/Риф-ТБ у Південній Африці в період з січня 2013 по грудень 2017 рр. Згідно схеми лікування МР/Риф-ТБ, 58 жінок отримували бедаквілін; було проведено порівняння їх результатів з результатами 50 жінок, у яких не застосовували бедаквілін. Жінки з цього дослідження народили 109 живих немовлят, з них 49 зазнали впливу бедаквіліну внутрішньоутробно, а 60 – ні. Клінічне оцінювання проводили через 2, 6 та 12 міс після народження, щоб підтвердити результати у немовлят. Основною метою дослідження було визначення результатів лікування, вплив під час вагітності та виявлення наслідків для немовлят серед жінок, що отримували лікування Риф-ТБ із застосуванням протитуберкульозних препаратів другого ряду під час вагітності.

При перегляді доказових даних та формулюванні настанови ГРН було враховано також необхідність впровадження рекомендацій для ключових підгруп, які було недостатньо охоплено метааналізом ІДП 2018 р., зокрема дітей. За відсутності даних щодо дітей доказові дані, отримані у дорослих,

екстраполювали до дітей. Найкращі наявні доказові дані було використано для створення рекомендацій щодо складання схеми з високими показниками одужання без виникнення рецидивів, що знижує ризик смертельного наслідку та виникнення додаткової резистентності при мінімізації ризиків. ГРН була поінформована щодо метааналізу 975 ІДП дітей з МРТБ із клінічно діагностованими або бактеріологічно підтвердженими випадками легеневого або позалегеневого ТБ, які було використано для рекомендацій з лікування 2016 року (62). Дітей з ТБ-ШМР було виключено з цього аналізу (n=36), оскільки призначені їм схеми лікування не вважали порівнянними зі схемами інших пацієнтів з МРТБ, а їхня кількість була занадто низькою для проведення незалежного дослідження. Під час пошуку даних РКД не було враховано (або виявлено), а загальну якість оцінювання впливу, засновану на цих доказових даних, було визнано дуже низькою. Проте у липні 2019 р. ГРН було отримано попередні дані випробування DELIBERATE для часткового вирішення запитання PICO 9; загальну якість доказових даних цього дослідження було визнано низькою.

### 3.3. Коментарі

Окремо ГРН було проведено оцінювання результатів лікування пацієнтів із застосуванням лікарських засобів, використаних у складі довгострокових схем лікування МРТБ, здебільшого із врахуванням даних метааналізу ІДП 2018 р. та випробування 213 (деламагід) для запитання PICO 3 (MP/Риф-ТБ, 2018 р.) (див. Додаток 3 та 4 щодо відповідних резюме доказових даних GRADE для кожного препарату, переліку доказових даних та рішень). Після ретельного оцінювання співвідношення переваг та ризиків було сформульовано рекомендації щодо кожного лікарського засобу та класифіковано їх за трьома групами (див. таблиці 3.1–3.3).

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

Інші лікарські засоби, що не входять до груп А–С:

- **канаміцин та капреоміцин:** при застосуванні цих лікарських засобів відзначено гірші результатами лікування, тому їх використання у схемах лікування МРТБ більше не рекомендовано;
- **гатіфлоксацин, ізоніазид у високих дозах та тіоацетазон:** гатіфлоксацин та ізоніазид у високих дозах застосовували при лікуванні дуже невеликої кількості пацієнтів, а лікарські форми гатіфлоксацину гарантованої якості на сьогодні відсутні через їх відкликання з ринку внаслідок занепокоєння щодо виникнення

дисглікемії; тіоацетазон навряд чи входить до складу сучасних довгострокових схем, на сьогодні він відсутній у лікарських формах гарантованої якості; ізоніазид у високих дозах може бути застосований при лікуванні пацієнтів з підтвердженою чутливістю до ізоніазиду (*див.* Розділ 3.4);

- **клавуланова кислота:** цей лікарський засіб можна включати до схеми лікування МР/Риф-ТБ лише як супутній препарат при застосуванні карбапенемів (іміпенем-циластатину та меропенему), при цьому її слід призначати з кожною дозою карбапенему, але вона не може вважатися додатковим ефективним протитуберкульозним лікарським засобом.

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

Стосовно використання бедаквіліну у пацієнтів молодше 18 років, враховуючи, що профілі залежності експозиція–реакція (профілі ефективності) можуть бути екстрапольовані з дорослих на дітей, ГРН дійшла висновку, що дози, визначені для дітей та підлітків у двох випробуваннях (фаза II випробування ТМС207-С211 та фаза I/II ІМРААСТ Р1108; *див.* Додаток 5), не створюють такої експозиції, яка підвищить ризик неефективності лікування у пацієнтів віком 6–17 років. Ризик безпечності застосування у дітей віком від 6 років, залучених до випробування – всі вони мали ВІЛ-негативний статус та обмежену експозицію до інших лікарських засобів, що призводять до подовження інтервалу QT, – не перевищує цього показника в дорослих. Варіабельність, пов'язана з обмеженим обсягом вибірки, не дозволяє прокоментувати залежність експозиція–реакція (щодо безпечності). ГРН також дійшла висновку, що співвідношення користь/ризик щодо використання бедаквіліну у пацієнтів віком 6–17 років подібні до таких показників у дорослих, але й наголосила, що перш ніж оновлювати статус цих рекомендації до більш наполегливих, необхідно зібрати більше додаткових даних.

Стосовно використання деламаніду у дітей віком молодше 6 років ГРН було прийнято рішення, що на основі аналізу даних у дорослих, а також даних фармакології та безпечності, екстрапольовання ефективності й безпечності слід обмежити лише дітьми віком 3–5 років, але не поширювати на дітей віком молодше трьох років (*див.* Додаток 5). Профілі експозиції у дітей віком 3–5 років були порівнюваними з такими у дорослих та не перевищували такі у дітей віком понад 6 років, в яких попередня ГРН, скликана ВООЗ, вже рекомендувала застосування деламаніду (9, 70). На основі наданих лабораторних і кардіологічних даних не було виявлено сигналів небезпеки у дітей віком 3–5 років, відмінних від даних у дорослих. Проте ГРН мала певні сумніви щодо практичної можливості надання правильної дози дітям віком 3–5 років, враховуючи, що особлива лікарська

форма, яку застосовували у випробуваннях (25 мг), не буде доступною у найближчому майбутньому, а наявні таблетки для дорослих (50 мг) не є біоеквівалентними, що створює проблеми при проведенні маніпуляцій з вмістом препарату без погіршення його ефективності.

**Таблиця 2.1. Групи лікарських засобів, рекомендованих до застосування у довгострокових схемах лікування МРТБ<sup>а</sup>**

Групи препаратів та їх призначення	Лікарський засіб	Скорочення
Група А: включення всіх трьох препаратів	левофлоксацин <i>або</i> моксифлоксацин	Lfx Mfx
	бедаквілін <sup>б,в</sup>	Bdq
	лінезолід <sup>г</sup>	Lzd
	Група В: додавання одного або двох лікарських засобів	клофазимін
Група С: додавання для завершення складу схеми та за умови неможливості застосування препаратів груп А та В	циклосерин <i>або</i> теризидон	Cs Trd
	етамбутол	E
	деламанід <sup>д</sup>	Dlm
	піразинамід <sup>е</sup>	Z
	імпіпенем-циластатин <i>або</i> меропенем <sup>ж</sup>	Ipm-Cln Mpm
	амікацин ( <i>або</i> стрептоміцин) <sup>з</sup>	Am (S)
	етіонамід <i>або</i> протіонамід <sup>и</sup>	Eto Pto
	парааміносалицилова кислота <sup>и</sup>	PAS

**Примітка.** <sup>а</sup>Ця таблиця призначена для створення індивідуалізованих довгострокових схем лікування МРТБ (склад рекомендованих короткострокових схем лікування МРТБ переважно стандартизований; *див.* Розділ 2). Лікарські засоби групи С наведено за низхідним порядком звичайної пріоритетності застосування. Метааналіз ІДП 2018 р. для довгострокових схем лікування не включав пацієнтів, які отримували тіоацетазон, та мав занадто мало пацієнтів, що отримували гатіфлоксацин та ізоніазид у високих дозах, для проведення виваженого аналізу. Надання рекомендацій щодо застосування перхлозону, інтерферону гамма або сутезоліду є неможливим через відсутність даних щодо фінальних результатів лікування у відповідних дослідженнях пацієнтів (*див.* Додаток 5).

<sup>б</sup>Бедаквілін зазвичай призначають у дозі 400 мг перорально один раз на добу протягом перших 2 тижнів, далі – у дозі 200 мг перорально три рази на тиждень протягом 22 тижнів (загальна тривалість 24 тижні). Доказових даних щодо безпеки й ефективності застосування бедаквіліну довше 6 міс та у дітей віком до 6 років було недостатньою для проведення огляду в 2018 р. Таким чином, застосування бедаквіліну терміном понад 6 міс спиралося на досвід найкращих практик поза межами показань (71). У 2019 р. ГРН отримала нові дані щодо безпеки застосування бедаквіліну понад 6 міс, але не змогла оцінити вплив подовженого застосування бедаквіліну щодо ефективності через обмежену кількість доказових даних та потенційний ризик



залишкового викривлення. Проте дані підтверджують безпечність застосування бедаквіліну понад 6 міс у пацієнтів, в яких проводять належний моніторинг вихідних показників та подальше спостереження. Слід зазначити, що використання бедаквіліну понад 6 міс все ще залишається застосуванням поза межами показань, тому є доцільним дотримання досвіду найкращих практик.

<sup>b</sup>Доказових даних щодо супутнього застосування бедаквіліну та деламаніду було недостатньо для проведення огляду в 2018 р. У 2019 р. ГРН було оприлюднено нові дані щодо одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду. ГРН дійшла висновку щодо відсутності передбачуваних додаткових проблем з безпеки при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду. Обидва лікарські засоби можна застосовувати одночасно у пацієнтів з обмеженням інших варіантів лікування за умови проведення належного моніторингу (включаючи ЕКГ від вихідного рівня, проведення подальшого спостереження та моніторинг щодо рівня електролітів). Дані щодо ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду було переглянуто ГРН, проте через обмежену кількість доказових даних та потенційний ризик залишкового викривлення ГРН не змогла винести рекомендацію щодо ефективності.

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

<sup>d</sup>Доказових даних щодо безпечності й ефективності застосування деламаніду довше 6 міс та у дітей віком до 3 років було недостатньо для проведення огляду. Застосування деламаніду поза цими обмеженнями має спиратися на досвід найкращих практик застосування поза межами показань (71).

<sup>e</sup>Піразинамід вважається ефективним препаратом лише за наявності результатів ТМЧ з підтвердженням чутливості до нього.

<sup>\*</sup>Кожну дозу іміпенем-циластатину та меропенему слід призначати з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарській формі в комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланову кислоту не вважають додатковим ефективним протитуберкульозним лікарським засобом, її не можна призначати без іміпенем-циластатину або меропенему.

<sup>3</sup>Застосування амікацину та стрептоміцину слід розглядати лише за наявності результатів ТМЧ з підтвердженням чутливості до цих препаратів, а також проведенням ретельного моніторингу щодо зниження слуху із застосуванням аудіометрії. Стрептоміцин можна розглядати лише за неможливості застосування амікацину (недоступний або встановлено резистентність) та за наявності результатів ТМЧ з підтвердженням чутливості до нього (резистентність до стрептоміцину неможливо виявити методами молекулярних ЛРА другого ряду, тому слід проводити ТМЧ за методом фенотипування). Канаміцин та капреоміцин більше не рекомендовано до застосування у схемах лікування МРТБ.

<sup>4</sup>Ефективність цих лікарських засобів зазначено лише при застосуванні у схемах, що не містять бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну або деламаніду, тому їх застосування можливе лише за відсутності інших варіантів складання схем.

**Таблиця 3.2. Відносний ризик невдачі лікування або виникнення рецидиву/смертельного наслідку (на противагу ефективному лікуванню) за даними метааналізу ІДП 2018 р. щодо застосування довгострокових схем лікування МРТБ та випробування 213 щодо застосування деламаніду (лікування населення)<sup>а</sup>**

Лікарський засіб		Невдача або рецидив порівняно з ефективним лікуванням		Смертність порівняно з ефективним лікуванням	
		Кількість пролікованих	сСШ (95% ДІ)	Кількість пролікованих	сСШ (95% ДІ)
А	Левофлоксацин <i>або</i> моксіфлоксацин	3143	0,3 (0,1–0,5)	3551	0,2 (0,1–0,3)
	Бедаквілін	1391	0,3 (0,2–0,4)	1480	0,2 (0,2–0,3)
	Лінезолід	1216	0,3 (0,2–0,5)	1286	0,3 (0,2–0,3)
В	Клофазимін	991	0,3 (0,2–0,5)	1096	0,4 (0,3–0,6)
	Циклосерин <i>або</i> теризидон	5483	0,6 (0,4–0,9)	6160	0,6 (0,5–0,8)
С	Етамбутол	1163	0,4 (0,1–1,)	1245	0,5 (0,1–0,7)
	Деламанід	289	1,1 (0,4–2,8) <sup>б</sup>	290	1,2 (0,5–3,0) <sup>б</sup>
	Піразинамід	1248	2,7 (0,7–10,9)	1272	1,2 (0,1–15,7)
	Іміпенем-циластатин <i>або</i> меропенем	206	0,4 (0,2–0,7)	204	0,2 (0,1–0,5)
	Амікацин	635	0,3 (0,1–0,8)	727	0,7 (0,4–1,2)
	Стрептоміцин	226	0,5 (0,1–2,1)	238	0,1 (0,0–0,4)
	Етіонамід <i>або</i> протіонамід	2582	1,6 (0,5–5,5)	2750	2,0 (0,8–5,3)
	Парааміноса-ліцилова кислота	1564	3,1 (1,1–8,9)	1609	1,0 (0,6–1,6)
Інші	Канаміцин	2946	1,9 (1,0–3,4)	3269	1,1 (0,5–2,1)
	Капреоміцин	777	2,0 (1,1–3,5)	826	1,4 (0,7–2,8)
	Амоксицилін-клавуланова кислота	492	1,7 (1,0–3,0)	534	2,2 (1,3–3,6)

**Примітка.** <sup>а</sup>Див. також текст, таблицю 3.3 та Додаток 3, 4 та 5 для отримання додаткової інформації щодо оцінювання та інших факторів, розглянутих ГРН при проведенні повторної класифікації лікарських засобів для застосування у схемах лікування МРТБ, за даними таблиці 3.1.

<sup>б</sup>Значення нескоригованих коефіцієнтів ризику наведено за даними дослідників випробування 213 на 24-му місяці

**Запитання РІСО 4 (МР/Риф-ТБ, 2018) (кількість ефективних лікарських засобів).** За даними аналізу, при застосуванні сучасних довгострокових схем лікування МРТБ ризик невдачі лікування, виникнення рецидиву та смертного наслідку були порівнюваними з початком лікування із застосуванням чотирьох, п'яти або шести препаратів із прогнозованою ефективністю. Також, за даними аналізу, у пацієнтів з трьома препаратами у фазі продовження – очікувана ситуація, якщо лікування починають

з використання чотирьох препаратів та припиняють застосування ін'єкційного препарату наприкінці інтенсивної фази, – відзначено не гірший результат, ніж у пацієнтів з чотирма препаратами у фазі продовження.

Враховуючи підвищення ймовірності виникнення ускладнень, взаємодії препаратів та збільшення добової кількості таблеток для прийому внаслідок збільшення кількості препаратів у схемі, бажано призначати пацієнтам мінімально необхідну кількість препаратів для досягнення належного рівня безрецидивного одужання. При визначенні мінімальної рекомендованої кількості препаратів ГРН було враховано також аналітичні дані щодо вмісту ін'єкційних препаратів у схемах, водночас повністю усвідомлюючи, що майбутні довгострокові схеми будуть безін'єкційними. Крім того, важливо було врахувати ситуації, коли під час лікування припиняється застосування декількох лікарських засобів або через показання до застосування (за інструкцією прийом бедаквіліну та деламаніду триває 6 міс), або через переносимість (особливо лінезолід; таблиця 3.3) (72), внаслідок чого більшу свою тривалість схема міститиме на два ключові лікарські засоби менше, ніж на початку. Тоді як застосування бедаквіліну понад 6 міс вважають застосуванням поза межами показань, у 2019 р. ГРН було отримано нові дані щодо безпечності застосування бедаквіліну тривалістю понад 6 міс. Ці дані стосувалися пацієнтів, в яких проводили належний моніторинг щодо вихідного рівня та подальше спостереження. Використання бедаквіліну понад 6 міс все ще залишається застосуванням поза межами показань, тому є доцільним врахування досвіду найкращих практик.

За даними аналізу ІДП 2018 р., відзначено 300 випадків лікування із задокументованою інформацією щодо тривалості застосування лінезоліду щонайменше протягом одного місяця в дозі переважно 600 мг/добу. Близько 30% осіб отримували лінезолід лише 1–3 міс, проте понад 30% пацієнтів отримували його понад 18 міс, і ці пацієнти мали найнижчі показники неефективності лікування, втрати з подальшого спостереження та смертності. За даними графіку тривалості застосування лінезоліду та неефективності лікування, оптимальна тривалість використання становила близько 20 міс, що відповідає загальній тривалості довгострокової схеми лікування МРТБ. Проте такий аналіз не враховує систематичної похибки щодо виживаності, коли пацієнти, що пройшли повний курс лікування, більш ймовірно матимуть успішний результат, враховуючи смертельні наслідки та втрату з подальшого спостереження, які відбулися раніше. Не вдалося встановити чіткої залежності між типом побічної реакції та тривалістю застосування, хоча у деяких випадках було зареєстровано виникнення оптичної нейропатії, пов'язаної із тривалим застосуванням лінезоліду (73), тоді як гематологічну токсичність реєстрували незалежно від тривалості застосування.

**Таблиця 3.3. Небезпечні для життя ускладнення у пацієнтів, що отримують лікування МРТБ із застосуванням довгострокових схем<sup>a</sup>**

Лікарський засіб	Абсолютний ризик виникнення небезпечного для життя ускладнення	
	Медіана (%)	95% ДІ
Бедаквілін	2,4	(0,7; 7,6)
Моксіфлоксацин	2,9	(1,4; 5,6)
Амоксицилін-клавуланова кислота	3,0	(1,5; 5,8)
Клофазимін	3,6	(1,3; 8,6)
Етамбутол	4,0	(2,4; 6,8)
Левофлоксацин	4,1	(1,9; 8,8)
Стрептоміцин	4,5	(2,3; 8,8)
Циклосерин або теризидон	7,8	(5,8; 10,9)
Капреоміцин	8,4	(5,7; 12,2)
Піразинамід	8,8	(5,6; 13,2)
Етіонамід або протіонамід	9,5	(6,5; 14,5)
Амікацин	10,3	(6,6; 17,0)
Канаміцин	10,8	(7,2; 16,1)
Парааміносаліцилова кислота	14,3	(10,1; 20,7)
Тіоацетазон	14,6	(4,9; 37,6)
Лінезолід	17,2	(10,1; 27,0)

**Примітка.** <sup>a</sup>З мережевого метааналізу на основі підгруп («arm-based network») було отримано додаткову вибірку ІДП 2016 р., в яких були повідомлення про виникнення побічних реакцій, що призвели до припинення застосування протитуберкульозного препарату (27 досліджень) або мали класифікацію 3–5 ступеня (три дослідження). Існують невеликі відмінності між кінцевим оцінюванням (72) і показниками, отриманими на момент створення ГРН та наведеними у цій таблиці, оскільки у публікації використовували розширений набір даних; проте незначні відмінності не впливають на висновки щодо застосування цих лікарських засобів. Кількість даних для оцінювання ризиків застосування деламаніду, іміпенем-циластатину та меропенему була недостатньою. Препарати, що не входять до груп А, В або С, виділено курсивом.

У 2018 р. ГРН рекомендовано, за можливості, складати схеми з усіх трьох препаратів групи А та принаймні одного препарату групи В, починаючи лікування щонайменше з чотирьох лікарських засобів з прогнозованою ефективністю та використовуючи у лікуванні принаймні три препарати, якщо застосування бедаквіліну припинено через 6 міс. У 2019 р. ГРН було отримано нові дані щодо безпечності застосування бедаквіліну понад 6 міс. Ці доказові дані підтверджують безпечність застосування бедаквіліну понад 6 міс у пацієнтів, в яких проводять належний моніторинг щодо вихідного рівня та подальше спостереження. Якщо застосовують лише один або два препарати групи А, слід включити обидва препарати групи В.

Якщо схема не може бути складена лише з препаратів груп А та В, то для доповнення слід додати препарати групи С. У пацієнтів, що мають прогнозований ризик припинення застосування двох препаратів групи А до завершення лікування (наприклад, наявність супутніх захворювань, що може призвести до дострокового припинення застосування бедаквіліну та лінезоліду через ризики для здоров'я), рекомендовано починати лікування за схемою з п'яти ефективних препаратів замість чотирьох. Очікується, що такі рекомендації застосовуватимуться до більшості пацієнтів з МРТБ, зокрема до осіб з додатковою резистентністю до фторхінолонів або інших лікарських засобів.

**Запитання RICO 8 (MR/Риф-ТБ, 2020 р.) (застосування бедаквіліну понад 6 міс).** За даними аналізу щодо порівняння показників ефективності та неефективності лікування було отримано сСШ 1,5 (95% ДІ: 0,7–2,7), ефективності лікування та показників смертності – 0,8 (95% ДІ: 0,2–0,4), ефективності та неефективності лікування/показників смертності – 1,0 (95% ДІ: 0,5–1,7) та ефективності лікування і незадовільних результатів лікування – 0,8 (95% ДІ: 0,5–1,2). Рецензенти планували використовувати два аналітичні підходи, спрямовані на мінімізацію виникнення похибки; тобто граничні структурні моделі для врахування показників, що змінюються у часі, та точного показника і показника схильності, що відповідають характеристикам пацієнта. Однак розмір вибірки означав, що існують обмеження у застосуванні першого підходу; також, через обмеження у наборі даних, біостатисти повідомили, що не можна коригувати вплив факторів відповідно до оригінального плану аналізу даних. ГРН було зазначено, що популяцію, включену до оцінюваних досліджень, складав дуже обмежений контингент, що могло спричинити отримання суперечливих показників (тобто особи, що отримували бедаквілін понад 6 міс, ймовірно, зробили це через клінічні фактори, які вказували на довгострокове лікування із застосуванням бедаквіліну). ГРН зробила висновок, що існує велика ймовірність залишкового впливу суперечливих факторів в отриманих даних, тому дані популяції пацієнтів у дослідженні не було екстрапольовано до поточного використання в усіх пацієнтів з MR/Риф-ТБ. Це виключало надання офіційної рекомендації щодо ефективності застосування бедаквіліну понад 6 міс; проте ГРН було зроблено висновок, що заяву щодо безпеки можна зробити. Цю інформацію наведено у Розділі 3.5 та примітці до таблиці 3.1.

Щодо ускладнень, то серед 750 пацієнтів з обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ (загальний вплив 6316 людино-місяців), які отримували бедаквілін без супутнього застосування деламаніду, у 26 пацієнтів було відзначено побічні реакції через застосування лікарських засобів (показник: 0,44 на 100 людино-місяців впливу), при цьому у 16 пацієнтів ці побічні реакції кваліфікували як небезпечні для життя ускладнення (показник: 0,25 на 100 людино-місяців впливу). У перші 203 дні застосування бедаквіліну (загальний вплив 4304 людино/місяці) було відзначено 20 з 26 побічних реакцій через застосування лікарських засобів та

15 з 16 небезпечних для життя ускладнень; решта 6 з 26 побічних реакцій через застосування лікарських засобів та одне з 16 небезпечних для життя ускладнень було відзначено пізніше. В усіх пацієнтів, що отримували бедаквілін понад 203 дні, не відзначено виникнення ускладнень (будь-якого ступеня) через застосування лікарських засобів протягом перших 203 днів лікування. Також відзначено нижчі показники виникнення побічних реакцій через застосування лікарських засобів після перших 203 днів: 0,51 – в перші 203 дні та 0,30 – у наступному періоді на 100 людино-місяців. Так само відзначено нижчі показники виникнення небезпечних для життя ускладнень через застосування лікарських засобів після перших 203 днів: 0,35 – в перші 203 дні та 0,05 – у наступному періоді на 100 людино-місяців.

Показники QTcF серед осіб, що отримували бедаквілін, підвищилися у середньому на 22 мкс (від 397 до 419 мкс) порівняно до показників перед лікуванням або у період прийому бедаквіліну до кінця першого місяця лікування. Протягом наступного періоду середні показники QTcF були нижчими, ніж наприкінці першого місяця (404–419 мкс). Підвищення показників QTcF на 60 мкс та більше від вихідного рівня відзначено приблизно у 12% пацієнтів. Подовження QTcF на 500 мкс та більше було рідкісним явищем, відзначеним лише у 0,4–1,5% пацієнтів протягом кожного з перших 9 міс, але не пізніше. Частіше підвищення показників QTcF на 500 мкс та більше відзначали в осіб, що отримували бедаквілін та клофазимін; проте це також була найпоширеніша комбінація лікарських засобів.

Виникнення кардіологічних ускладнень через застосування лікарських засобів було відзначено у 22 осіб: у 15 осіб, що отримували бедаквілін з клофазиміном, але без моксіфлоксацину або деламаніду (показник: 0,3 на 100 людино-місяців), у 5 осіб, що отримували бедаквілін з клофазиміном та моксіфлоксацином, але без деламаніду (показник: 0,3 на 100 людино-місяців), та у 2 осіб, що отримували бедаквілін та деламанід незалежно від застосування клофазиміну та моксіфлоксацину (показник: 0,2 на 100 людино-місяців). Виникнення жодних ускладнень не відзначено в осіб, що отримували бедаквілін без клофазиміну, моксіфлоксацину та деламаніду.

**Вплив застосування бедаквіліну під час вагітності.** За результатами когортного дослідження не було відзначено статистично значущих відмінностей щодо результатів народження чи вагітності при порівнянні показників немовлят, що зазнали внутрішньоутробного впливу бедаквіліну, порівняно з тими, хто не зазнав впливу (для результатів народження:  $p=0,741$ ; для результатів вагітності:  $p=0,312$ ) (74). У групі застосування бедаквіліну було 45 живонароджених немовлят (92% від загальної кількості) порівняно з 54 живонародженими немовлятами (90% від загальної кількості) у групі без застосування цього препарату. Крім того, у групі застосування бедаквіліну було відзначено 4 випадки смертельного наслідку плоду і новонароджених (8% від загальної кількості у групі застосування бедаквіліну: троє мертвонароджених немовлят та одне припинення вагітності) та 6 випадків смертельного наслідку плоду і новонароджених у групі, в якій не застосовували бедаквілін (10% від загальної кількості у групі, в якій

не застосовували бедаквілін: троє мертвонароджених немовлят та три викидня) (74). За даними результатів дослідження також відзначено позитивні результати лікування у вагітних жінок, що отримували та не отримували бедаквілін (71 та 62% відповідно;  $p=0,349$ ) (74). Було враховано показники результатів вагітності, що включало народження живих немовлят та незадовільні наслідки вагітності (загибель плоду та новонароджених, передчасні пологи до 37 тижнів і низькі показники маси тіла при народженні –  $<2500$  г), та показники результатів немовлят, що включало набирання маси тіла та наявність вад розвитку і діагнозу ТБ (74). З усіх оцінених результатів щодо вагітності та немовлят лише низькі показники маси тіла при народженні були пов'язані з внутрішньоутробним впливом бедаквіліну (45 та 26% відповідно;  $p=0,034$ ). Середня маса тіла у немовлят, що зазнали впливу бедаквіліну, становила 2690 г порівняно з 2900 г у немовлят, які не зазнали впливу бедаквіліну. Проте не вдалося остаточно визначити цей вплив бедаквіліну, оскільки для такого дослідження необхідно провести більше досліджень (74). Суттєвих відмінностей у розвитку немовлят після народження не відзначено: у проспективному додатковому дослідженні 86 немовлят, в якому 41 новонароджений зазнав внутрішньоутробного впливу бедаквіліну, а 45 – не зазнали, у 88% немовлят, що внутрішньоутробно зазнали впливу бедаквіліну, відзначено підвищення показників набору маси тіла у межах норми у віці одного року порівняно до 82% немовлят, що не зазнали впливу бедаквіліну ( $p=0,914$ ) (74).

**Запитання РІСО 9 (МР/Риф-ТБ, 2019 h) (одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду).** За даними аналізу щодо порівняння показників ефективності та неефективності лікування було отримано сШ 1,6 (95% ДІ: 0,5–5,4), ефективності лікування та показників смертності – 0,8 (95% ДІ: 0,3–2,1), ефективності та неефективності лікування/показників смертності – 1,2 (95% ДІ: 0,6–2,5) та ефективності лікування і незадовільних результатів лікування – 0,6 (95% ДІ: 0,3–1,1). Щодо ускладнень, то серед 92 пацієнтів з обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ (загальний вплив 1095 людино-місяців), які отримували бедаквілін без супутнього застосування деламаніду, у 2 пацієнтів було відзначено побічні реакції через застосування бедаквіліну та деламаніду (показник: 0,46 на 100 людино-місяців впливу). Цей показник був порівняним до показників серед осіб, що отримували лише бедаквілін (0,41 на 100 людино-місяців впливу) та лише деламанід (0,68 на 100 людино-місяців впливу). Було відзначено два випадки виникнення небезпечних для життя ускладнень через застосування лікарських засобів серед 92 пацієнтів, які отримували бедаквілін із супутнім призначенням деламаніду (комбінований показник: 0,09 на 100 людино-місяців впливу). Частота виникнення цих ускладнень була нижчою, ніж частота виникнення небезпечних для життя ускладнень через застосування лікарських засобів серед пацієнтів, що отримували один з цих препаратів (бедаквілін – 0,28; деламанід – 0,39). Серед пацієнтів, що отримували бедаквілін та деламанід одночасно, не відзначено жодних смертельних наслідків через застосування лікарських засобів.

Показники QTcF серед осіб, що отримували бедаквілін та деламанід, підвищилися в середньому на 15 мкс (від 398 мкс до 413 мкс) порівняно до показників перед застосуванням або під час першого прийому бедаквіліну та деламаніду до кінця першого місяця лікування. Протягом наступних місяців лікування середні показники QTcF були подібними до показників наприкінці першого місяця (404–420 мкс). Подовження QTcF на 500 мкс та більше було рідкісним явищем, відзначеним лише в одного пацієнта під час сьомого місяця супутнього застосування цих препаратів. Кардіологічні ускладнення через застосування лікарських засобів були рідкісним явищем: їх наявність було відзначено лише у двох з 92 осіб, в яких одночасно застосовували бедаквілін та деламанід (показник: 0,2 на 100 людино-місяців). Також було відзначено лише одне небезпечне для життя кардіологічне ускладнення через застосування лікарських засобів (показник: 0,1 на 100 людино-місяців). Серед 92 пацієнтів, що отримували бедаквілін та деламанід одночасно, не відзначено жодних смертельних наслідків від кардіологічних ускладнень через застосування лікарських засобів.

В обсерваційному дослідженні Партнерської програми боротьби з ТБ (n=1094) було два кардіологічні смертельні наслідки через застосування лікарських засобів (раптова смерть, пов'язана з подовженням інтервалу QT); також в одного пацієнта було відзначено аритмію серця. Обидві смертельні випадки сталися у пацієнтів, що отримували бедаквілін, клофазимін, капреоміцин та парааміносаліцилову кислоту (але не моксіфлоксацин або деламанід); в обох пацієнтів відзначено гіпокаліємію. Цих пацієнтів не було включено до аналізу щодо запитання PICO 9, оскільки вони не відповідали критеріям включення відповідно до заздалегідь визначеного плану статистичного аналізу. Проте, враховуючи, що оцінювання небезпечних для життя ускладнень було абсолютним, а не відносним, група експертів вважала, що ці додаткові доказові дані є важливими для проведення ретельного моніторингу в майбутньому, коли з'являться остаточні дані обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ.

ГРН було прийнято рішення, що доказових даних для оцінювання ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду не достатньо, враховуючи, що у групі втручання було лише 84 пацієнти, і було не можливо провести вторинне порівняння (розширене застосування лише деламаніду), оскільки популяції були занадто різними для узгодження результатів. Це виключало офіційну рекомендацію щодо ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду; проте ГРН зробила висновок про можливість безпечного застосування. Дану інформацію наведено у Розділі 3.5 та примітці до таблиці 3.1.

У додаткових даних, наведених у дослідженні DELIBERATE, наголошено, що серед пацієнтів, рандомізованих на групи прийому бедаквіліну (n=28), деламаніду (n=27) або обох лікарських засобів (n=27), зміни QTcF під час лікування становили, відповідно, 11,9, 8,6 та 20,7 мкс від вихідного рівня (Dooley K., неопубліковані дані, Школа медицини університету Джонса Гопкінса, листопад 2019 р. – стосується цієї заяви та



решти даних цього пункту). З 27 пацієнтів, які отримували обидва препарати, у 10 (37,0%) було відзначено ускладнення через подовження інтервалу QT 1-го ступеня<sup>41</sup>, а у двох (7,4%) – 2-го ступеня. У групі застосування бедаквіліну 32,0% пацієнтів зазнали ускладнень через подовження інтервалу QT 1-го ступеня та 3,6% – 2-го ступеня; у групі застосування деламаніду ці показники становили 41,0% – для 1-го ступеня та 7,4% – для 2-го ступеня. В жодного пацієнта не зазначено ускладнень через подовження інтервалу QT 3-го або 4-го ступеня. Дослідники дійшли висновку, що показники подовження QTcF при одночасному застосуванні деламаніду та бедаквіліну не перевищують їх додаткових ефектів. ГРН зазначила, що ускладнення через подовження інтервалу QT у випробуванні DELIBERATE були сурогатними маркерами ризику раптової смерті від кардіологічних причин. Вони також відзначили, що фторхінолони не було включено до схем лікування, які отримували пацієнти у випробуванні DELIBERATE, а щодо показників калію у сироватці крові проводили ретельний моніторинг.

### **3.4. Зауваження щодо підгруп**

**МР/Риф-ТБ окремо або з додатковою резистентністю.** Більш тривале застосування схеми ймовірніше буде ефективним, якщо її склад визначено на основі надійних даних щодо чутливості до препарату. Дизайн довготривалих схем лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ із додатковою резистентністю відповідає аналогічній схемі, що застосовують для інших пацієнтів з МР/Риф-ТБ. Усі пацієнти з МР/Риф-ТБ повинні пройти перевірку, як мінімум, на резистентність до фторхінолонів перед початком лікування МРТБ. Якщо розглядають застосування у схемі амікацину, слід провести швидке тестування на ін'єкційні засоби другого ряду. До інших тестів, що можуть допомогти при виборі схеми та визначенні її складу, належать тести для визначення резистентності до бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду та піразинаміду, а також тести для виявлення мутацій, що зазвичай пов'язані із резистентністю до ізоніазиду та етіонаміду або протіонаміду. На сьогодні немає затвердженого швидкого тесту для визначення резистентності до піразинаміду, а проведення ТМЧ за методом фенотипування може потребувати декількох тижнів для отримання надійного результату, і таким чином рішення на основі ТМЧ щодо включення або заміни піразинаміду може затримати початок лікування на декілька тижнів, що є небажаним. В багатьох випадках результати ТМЧ до інших лікарських засобів, які зазвичай використовують при лікуванні МРТБ, не є достатньо надійними для визначення складу схеми. Через це можуть знадобитись інші складові для

---

<sup>41</sup> У випробуванні DELIBERATE ускладнення через подовження інтервалу QT 1-го ступеня було класифіковано як абсолютний QTcF у таких ситуаціях: >480 та ≤500 мкс зі зміною показників QTcF від вихідного рівня від >0 до ≤30 мкс АБО ≤480 мкс зі зміною показників QTcF від вихідного рівня від >30 до ≤60 мкс. Ускладнення через подовження інтервалу QT 2-го ступеня було класифіковано як абсолютний QTcF у таких ситуаціях: >480 та ≤500 мкс зі зміною показників QTcF від вихідного рівня від >30 до ≤60 мкс АБО ≤480 мкс зі зміною QTcF від вихідного рівня >60 мкс. Ускладнення через подовження інтервалу QT 3-го ступеня було класифіковано як абсолютний QTcF у такій ситуації: >500 мкс АБО >480 мкс зі зміною QTcF від вихідного рівня від >60 мкс. Ускладнення через подовження інтервалу QT 4-го ступеня становило загрозу для життя; наприклад, пароксизмів шлуночкової тахікардії або інша супутня шлуночкова аритмія, що становить загрозу для життя (Dooley K., неопубліковані дані, Школа медицини університету Джонса Гопкінса, листопад 2019 р.).

визначення ймовірної ефективності (див. Розділ 3.5). НТП повинні мати або розширювати можливість щодо проведення ТМЧ та докласти максимальних зусиль для забезпечення доступу до затверджених швидких молекулярних тестів. Поки не з'явиться можливість проведення ТМЧ до препаратів другого ряду, зокрема до бедаквіліну, лінезоліду та клофазиміну, рішення щодо лікування мають покладатися на ймовірну резистентність до препаратів, виходячи з анамнезу пацієнта та даних епідагляду в країні або регіоні.

При аналізованні трьох запитань РІСО щодо тривалості лікування не було виявлено загальних відмінностей у показниках неефективності лікуванні або виникнення рецидиву при порівнянні пацієнтів з МРТБ із додатковою медикаментозною резистентністю до препаратів другого ряду або без неї, включаючи ТБ-ШМР. Для пацієнтів з резистентністю до амікацину та стрептоміцину рекомендація 3.17 не застосовується. У випадках МР/Риф-ТБ з додатковою резистентністю тривалість лікування, можливо, повинна бути понад 20 міс, але за умови клінічної відповіді на лікування.

**Риф-ТБ.** Пацієнти (діти або дорослі) без резистентності до ізоніазиду мають проходити лікування за рекомендованою схемою для МРТБ: довгостроковою схемою лікування МРТБ із додаванням ізоніазиду або короткостроковою схемою лікування МРТБ у пацієнтів, що відповідають критеріям відбору (див. також Розділ 2). Хоча ізоніазид у високих дозах не входить до препаратів груп А–С через рідкісне його застосування у сучасних довгострокових схемах для лікування дорослих з МР/Риф-ТБ, його все ж таки можна застосовувати у пацієнтів із підтвердженою чутливістю або за наявності мутацій, які зазвичай не призводять до повної резистентності до ізоніазиду. (75). За даними огляду доказових даних ВООЗ 2016 р., ізоніазид у високих дозах є важливим компонентом педіатричних схем, і на основі цих даних проєкстрапольовано його застосування у дорослих (62). У цьому аналізі застосування ізоніазиду у високих дозах призводило до успіху лікування у дітей із підтвердженим МРТБ (сСШ: 5,9; 95% ДІ: 1,7–20,5;  $p=0,007$ ).

**Діти.** До ІДП 2018 р. щодо довгострокового лікування здебільшого увійшли дані дорослих пацієнтів, лише 181 (1,4%) випадок з 13 104 стосувався дітей віком до 15 років. Проте рекомендації ВООЗ щодо довгострокових схем лікування МРТБ застосовують як у дітей, так і у дорослих. Більшість лікарських засобів, які застосовують у довгострокових схемах лікування, вже багато років входять до схем лікування МРТБ в подібних комбінаціях як для дорослих, так і для дітей. ГРН рекомендовано застосування бедаквіліну у дітей віком не менше шести років, а деламаніду – у дітей віком не менше трьох років (див. Розділ 3.3)<sup>42</sup>. Відтворення впливу деламаніду, якого було досягнуто при застосуванні у дослідженні спеціальної таблетки з дозуванням 25 мг у дітей віком 3–5 років, вважається складним, враховуючи, що цей препарат не є біоеквівалентним таблетці деламаніду із дозуванням 50 мг для дорослих – єдиній лікарській формі цього препарату,

---

<sup>42</sup> На підставі результатів РКД, проведеного виробником, FDA розширило дозвіл на використання бедаквіліну у дітей віком від 5 років. Проте ці дані ще не оцінено ВООЗ.

доступному у передбачуваному майбутньому (11). Також існують занепокоєння, що таблетка для дорослих може кришитися при розділенні, а її вміст є надзвичайно гірким та неприємним на смак. Крім того, при розділенні, подрібненні або розчиненні таблетки дозуванням 50 мг може бути порушена біодоступність. Деламанід чутливий до окислення та нагрівання; тому зберігання фрагментів таблетки для пізнішого використання ймовірно спричинить отримання меншого обсягу активної речовини із невизначеними продуктами окислення. Уникання ін'єкційно-вмісних схем є особливо актуальним при лікуванні дітей, зокрема дітей наймолодшого віку з легким перебігом захворювання (що визначається відсутністю недостатності харчування), з серйозними формами позалегеневого захворювання, кавітацією при рентгенографії органів грудної клітки або ВІЛ-інфекцією. Втрата слуху може незворотно вплинути на набуття мовлення та здатність навчатися у школі, тому впродовж застосування амікацину або стрептоміцину у дітей дуже важливим є проведення регулярної аудіометрії (рекомендації 2018 р., переважно спрямовані на дорослих).

Рекомендації щодо тривалості лікування також стосуються і дітей. Враховуючи, що у педіатричній віковій групі більшість пацієнтів можуть бути діагностовані лише клінічно або мати позалегеневу форму захворювання, тривалість лікування переважно визначається рекомендацією 3.15 за умови наявності відповіді на лікування. Скорочення загальної тривалості лікування до 18 міс можна розглядати у дітей, які не мають тяжкої форми захворювання (*див.* Визначення основних термінів).

**Позалегеневий ТБ і туберкульозний менінгіт.** Рекомендації ВООЗ щодо довгострокових схем при лікуванні МРТБ стосуються також і пацієнтів з позалегеневим захворюванням. Може виникнути потреба у корекції залежно від специфіки локалізації захворювання. Лікування МР/Риф-ТБ-менінгіту найкраще визначати за ТМЧ штаму інфекції з урахуванням характеристик протитуберкульозних препаратів, що перетинають гематоенцефалічний бар'єр. Левофлоксацин та моксіфлоксацин добре проникають до ЦНС (76), так само як і етіонамід/протіонамід, циклосерин/теризидон, лінезолід та іміпенем-циластатин (77, 78). Судомні напади можуть бути більш поширеним явищем у дітей із менінгітом при лікуванні іміпенем-циластатином, тому пріоритетним є застосування меропенему. Ізоніазид у високих дозах та піразинамід також можуть досягати терапевтичних рівнів у спинномозковій рідині, і є ефективними за умови чутливості штамів. Парааміносаліцилова кислота та етамбутол не проникають належним чином до ЦНС і не вважаються ефективними препаратами для лікування МРТБ-менінгіту. Амікацин та стрептоміцин проникають до ЦНС лише за наявності менінгеального запалення. Існує незначна кількість даних щодо проникнення клофазиміну, бедаквіліну або деламаніду до ЦНС (79–81). Крім того, концентрація у спинномозковій рідині може не відображати концентрації в мозкових оболонках або мозку.

**Культурально-негативний ТБ.** Особам із культурально-негативним ТБ може знадобитись інша тривалість лікування, тому рекомендація 3.16 є неактуальною для цієї групи пацієнтів. У таких випадках рекомендовано загальну тривалість лікування 18–20 міс із проведенням моніторингу щодо ефективності лікування не за результатами бактеріологічного дослідження, а за іншими клінічними показниками. Отримання негативного результату культурального дослідження може бути наслідком не істинно негативних показників мокротиння, а неналежним чином проведеного дослідження, що наголошує на важливості надійного забезпечення якості надання лабораторних послуг.

**Вагітність.** Застосування амікацину, стрептоміцину, протіонаміду та етіонаміду зазвичай протипоказано при вагітності. Через потенційний тератогенний ефект цих препаратів, зокрема ін'єкційних засобів, обмеженням є застосування рекомендації 3.17 у цій підгрупі. Після змін, внесених до оновленої настанови 2018 р., очкується більш обмежене застосування цих препаратів у майбутніх довгострокових схемах. Дані щодо безпеки застосування бедаквіліну й деламаніду під час вагітності та грудного вигодовування є обмеженими. Проте у 2019 р. ГРН було отримано нові доказові дані обсерваційного дослідження, проведеного у Південній Африці, що включали інформацію про 58 матерів, які отримували бедаквілін під час вагітності (74). За результатами цього дослідження, внутрішньоутробний вплив бедаквіліну пов'язаний із низькою масою тіла при народженні<sup>43</sup> (45% дітей, що зазнали впливу бедаквіліну, мали низькі показники маси тіла при народженні порівняно з 26% немовлят, які не зазнали впливу цього препарату;  $p=0,034$ ) (74). Проте не відзначено суттєвих відмінностей у результатах немовлят, результатах вагітності або результатах лікування матерів, включаючи збільшення маси тіла у немовлят віком до 1 року (74). У таких випадках рекомендовано індивідуалізувати довгострокову схему, включивши до її складу компоненти з більш визначеним профілем безпечності застосування. Результати лікування та вагітності, включаючи післяпологовий нагляд за вродженими аномаліями, мають ретельно документуватися, оскільки це допомагатиме у визначенні майбутніх рекомендацій щодо лікування МРТБ при вагітності.

**ВІЛ-інфекція.** Склад схеми лікування МРТБ зазвичай не суттєво відрізняється для ЛЖВ. Проявивши уважність, можна уникнути певних взаємодій лікарських засобів (наприклад, бедаквіліну та ефавіренцу; *див.* також веб-сайт Університету Ліверпуля щодо взаємодії лікарських засобів при ВІЛ-інфекції) (36).

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

---

<sup>43</sup> Низька маса тіла при народженні визначалася як менша за 2500 г.

**Пацієнти, що отримують схеми без амікацину/стрептоміцину.** Для пацієнтів, що отримують схеми, які не містять ін'єкційних засобів в інтенсивній фазі, рекомендація 3.17 не застосовується, а тривалість лікування визначається рекомендаціями щодо загальної тривалості та періоду після культуральної конверсії (тобто рекомендації 3.15 та 3.16). Очікується, що у майбутньому такий підхід застосовуватиметься до все більшої кількості пацієнтів, які проходилитимуть лікування лише із використанням пероральних препаратів. Якщо бедаквілін або інші лікарські засоби (наприклад, лінезолід або деламанід) застосовують лише у початковій частині схеми, цей період не є тотожним «інтенсивній фазі», якщо не призначено супутній ін'єкційний препарат, як передбачено даними метааналізу для рекомендації 3.17.

### **3.5. Впровадження рекомендацій**

Нові рекомендації свідчать про істотні зміни у попередніх підходах до лікування МР/Риф-ТБ. Повномасштабна реалізація лікування МРТБ у програмних умовах є практично здійсненою, що продемонстровано глобальним розширенням використання стандартизованих та індивідуалізованих схем лікування МРТБ у країнах із низьким, середнім та високим рівнем доходу загалом у світі, зокрема протягом останнього десятиріччя (1). Хоча перегляд настанови 2018 р. приніс важливі зміни до групування препаратів, складу довгострокових схем лікування МРТБ та тривалості застосування лікарських засобів, очікується, що впровадження цих змін буде можливим. На швидкість впровадження нових рекомендацій до програм лікування може впливати цілий ряд факторів, але вони не повинні перешкоджати розширенню доступу до лікування пацієнтів, які цього потребують.

Всі рекомендовані до застосування препарати доступні через GDF, більшість з них також доступна у вигляді генериків з підтвердженою якістю та за доступною ціною. Бедаквілін був доступний через донорську програму до березня 2019 р.; тепер він доступний через GDF, а для країн з низьким рівнем доходів існує домовленість з виробником щодо зниження цін. Доказові дані, розглянуті під час засідання ГРН у листопаді 2019 р., не дозволили групі винести рішення щодо ефективності бедаквіліну при застосуванні понад 6 міс; проте це дозволило ГРН більш чітко визначити профіль безпечності застосування бедаквіліну терміном понад 6 міс. Групою було зроблено висновок щодо можливості застосування бедаквіліну у пацієнтів понад 6 міс, якщо таке рішення було прийнято у межах програми або лікарем, за умови проведення належного моніторингу вихідних показників та подальшого спостереження. Крім того, лікар повинен бути поінформованим щодо застосування інших лікарських засобів, які призводять до подовження інтервалу QT, у будь-якій схемі лікування МР/Риф-ТБ, та порівняно тривалого періоду напіввиведення бедаквіліну (тобто бедаквілін залишатиметься в організмі ще певний час після припинення його застосування). Період напіввиведення бедаквіліну становить близько 6 міс, а період напіввиведення метаболіту N-монодеметилу (M2) – приблизно 5,5 місяця (82)<sup>44</sup>.

<sup>44</sup> Це середній період напіввиведення бедаквіліну та метаболіту M2; більш тривала фаза виведення, ймовірно, свідчить про повільне виведення бедаквіліну та M2 з периферичних тканин (83).

**Одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду.** ГРН вважає недостатньою кількість доказових даних для оцінювання ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду. Проте отримані у 2019 р. дані щодо безпеки свідчать про відсутність додаткової загрози при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду. Тому бедаквілін та деламанід можна застосовувати за умови обмеження інших варіантів лікування, тобто у пацієнтів з недостатньою кількістю ефективних препаратів у схемі лікування, ймовірно, через широкий профіль медикаментозної резистентності або непереносимість інших протитуберкульозних препаратів. Для цих пацієнтів має бути розроблено відповідний графік моніторингу щодо безпеки (на вихідному рівні та протягом усього лікування), включаючи проведення ЕКГ та спостереження за рівнем електролітів, а лікарі повинні враховувати ризик подовження інтервалу QT або виникнення будь-яких можливих ускладнень при застосуванні інших лікарських засобів у схемі.

За винятком застосування карбапенемів та бедаквіліну у дітей, до останнього переліку основних лікарських засобів ВООЗ (83) входять всі препарати, необхідні для складання довгострокових схем лікування.

**ТМЧ.** Дана настанова наголошує на важливості рекомендації щодо необхідності проведення тестування штаму МР/Риф-ТБ в усіх пацієнтів на чутливість до препаратів, запланованих до включення у схему, для забезпечення максимальної ефективності лікування. Доступ до швидкого діагностичного тестування, яке може надійно визначити резистентність до фторхінолонів, допоможе клініцистам у вирішенні питання щодо можливості застосування у пацієнта короткострокових схем лікування МРТБ та визначення, які саме препарати мають входити до довгострокової схеми лікування МРТБ (для цього можна використовувати GenoType MTBDR<sub>sl</sub>/LPA). GenoType MTBDR<sub>sl</sub> можна використовувати у дітей та дорослих для тестування зразків мокротиння (пряме тестування) та ізолятів культурального дослідження комплексу *M. tuberculosis* (непряме тестування). Останнє можна проводити на ізолятах культурального дослідження як з легеневих, так і позалегевих зразків. Пряме тестування на зразках мокротиння дозволяє раніше розпочати відповідне лікування; його можна проводити незалежно від статусу мазка, хоча невизначена швидкість при тестуванні зразків негативного мазка мокротиння вища, ніж у зразків позитивного мазка. Звичайний ТМЧ за методом фенотипування все ще може бути використаний при оцінюванні пацієнтів з негативним результатом GenoType MTBDR<sub>sl</sub>, особливо у популяціях з високою ймовірністю резистентності до фторхінолонів або якщо у пацієнта існує високий ризик виникнення резистентності до фторхінолонів (або обидва випадки). При впровадженні нових рекомендацій з розробки схем дуже важливим є одночасне підвищення доступу до ТМЧ для препаратів, щодо яких є надійні методи тестування, а також розроблення та поширення ТМЧ для новіших препаратів. З іншого боку, потенційно життєво необхідне лікування не слід відтермінувати на момент очікування всіх результатів ТМЧ. Емпіричне лікування за схемою, що має високу прогнозовану ефективність, необхідно розпочинати одразу, і вносити в нього корективи у міру появи результатів ТМЧ.

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

**Застосування бедаквіліну понад 6 міс.** Узгоджено, що більшість пацієнтів можуть проходити лікування на початку із застосуванням схеми з чотирьох ефективних препаратів, використання одного з яких – зазвичай бедаквіліну – може бути припинено на 6-му місяці. У листопаді 2019 р. ГРН було проведено оцінювання доказових даних та безпечність застосування бедаквіліну понад 6 міс у пацієнтів, в яких проводять належний моніторинг вихідних показників та подальше спостереження. ГРН не змогла оцінити відносну ефективність тривалого застосування бедаквіліну через обмежену кількість доказових даних та потенційний ризик залишкового викривлення. Оскільки необхідною є наявність у схемі принаймні трьох ефективних препаратів після припинення застосування бедаквіліну через 6 міс, у разі припинення застосування ще одного препарату через токсичність, його слід замінити іншим препаратом<sup>45</sup>. Препарат для заміни обирають або з групи В (за винятком випадків, коли і клофазимін, і циклосерин/теризидон вже включено), або з групи С. Вибір препарату з групи С визначається порядком ранжування препаратів та індивідуальними характеристиками пацієнта й місцевими умовами. В окремих ситуаціях може бути доцільним починати з п'яти препаратів замість чотирьох для попередження необхідності

---

<sup>45</sup> Хоча заміна одного препарату на інший через токсичність може бути припустимою, якщо у пацієнта є ознаки відсутності відповіді на лікування (наприклад, позитивний результат бакпосіву або реверсія до позитивного результату після отримання вже негативного результату) цього слід уникати. Необхідність заміни двох або більше лікарських засобів через токсичність відповідає визначенню незадовільних результатів лікування (41).

проведення заміни препарату після початку лікування. Такі ситуації включають: застосування двох з чотирьох препаратів ймовірно буде припинено до кінця лікування (наприклад, бедаквіліну – через 6 міс, а лінезоліду – достроково через токсичність; відсутність надійного ТМЧ для одного або декількох препаратів схеми, проте загальний рівень резистентності до цього препарату у популяції є високим; препарати, що входять до схеми, мало ймовірно призведуть до одужання (наприклад, до схеми лікування входять лише два препарати з групи А та В).

**Довгострокове та короткострокове лікування.** Враховуючи умовний характер рекомендацій щодо використання короткострокової схеми лікування МРТБ, може знадобитися індивідуальний підхід у прийнятті рішення спільно медпрацівником та пацієнтом про застосування довгострокової схеми лікування, навіть якщо пацієнт відповідає вимогам призначення короткострокової схеми. Таке рішення може бути обумовлено отриманням неоднозначних результатів ТМЧ або відсутністю доступу до ЛРА другого ряду, недоступністю клофазиміну або іншого компоненту схеми чи необхідністю через стан пацієнта розпочати лікування до отримання результатів початкового тестування. Якщо прийнято рішення про неможливість застосування короткострокової схеми лікування МРТБ, дані пацієнта необхідно повторно оцінити щодо можливості призначення довгострокової схеми лікування МРТБ. Зазвичай, пацієнта, в якого розпочато застосування короткострокової схеми лікування МРТБ, можна потім перевести на довгострокову схему, якщо в цьому виникне потреба. Проте, пацієнтів, що знаходилися на довгостроковій схемі лікування принаймні чотири тижні, зазвичай не можна переводити на короткострокову схему.

**Дозування та тривалість.** При оновленні настанови 2018 р. було переглянуто дозування на основі маси тіла для препаратів, що застосовують для лікування МРТБ у дітей та дорослих (див. Оперативну настанову щодо туберкульозу). Дозування було оновлено на основі досвіду як членів ГРН, так і даних, отриманих при проведенні консультацій з іншими спеціалістами різних галузей. Воно ґрунтувалося на найновіших даних щодо оптимального застосування лікарських засобів (84). Рекомендовано максимально дотримуватись визначених дозувань. Маніпуляції з таблетками (розділення, подрібнення або розчинення у воді) за межами показань слід уникати через можливість порушення біодоступності<sup>46</sup>.

До пацієнтів з позитивними результатами культурального дослідження на початку лікування, що приймають амікацин або стрептоміцин, застосовують всі три рекомендації. У пацієнтів, які отримують схему лікування МРТБ із застосуванням пероральних препаратів, тривалість лікування визначається за рекомендаціями щодо загальної тривалості та періоду після визначення культуральної конверсії (рекомендації 3.15 та 3.16 відповідно). Щодо загальної тривалості лікування пацієнтів із негативними результатами бактеріологічного дослідження та пацієнтів з більшістю форм позалегенового ТБ застосовують лише рекомендацію 3.15.

---

<sup>46</sup>Певні проблеми виникають з таблетками деламаніду, вміст яких особливо неприємний на смак (див. резюме неопублікованих даних для оновлення настанови 2018 р. в Додатку 5).



Застосування бедаквіліну та деламаніду протягом 6 міс, що рекомендовано даною настановою, показує, як дані лікарські засоби використовувались згідно до більшості перевірених даних про пацієнтів, що відповідає рекомендаціям, які виробники подали до регуляторних органів (85–87). Нові дані щодо профілю безпечності застосування бедаквіліну терміном понад 6 міс свідчать про те, що він є безпечним для пацієнтів, в яких проводять належний моніторинг вихідних показників та подальше спостереження. Проте, на відміну від бедаквіліну та деламаніду, деякі інші лікарські засоби, що входять до схем лікування МРТБ (наприклад, фторхінолони та клофазимін), застосовують за межами їх основного показання, а рекомендована тривалість застосування у схемах лікування МРТБ часто є набагато довшою, ніж запропонована в інструкції. Інші лікарські засоби можуть потребувати коротшого терміну застосування, оскільки тривале призначення пов'язано із виникненням токсичності (особливо це стосується лінезоліду).

Для підвищення ймовірності ефективного лікування важливим є запобігання перериванню лікування. Заходи, що можуть допомогти у покращенні показників утримання в системі лікування, включають надання підтримки щодо прихильності пацієнтів до лікування, сприяння відвідування пацієнтами медичних закладів, відвідування медичними працівниками пацієнтів за місцем їхнього проживання або використання цифрових технологій для щоденного спілкування (29).

### **3.6. Моніторинг та оцінювання**

У пацієнтів на довгострокових схемах лікування МРТБ слід проводити моніторинг щодо безпечності та ефективності лікування, використовуючи надійні клінічні та лабораторні дослідження (9, 60). Для забезпечення вчасного моніторингу та прийняттого рівня спостереження за виникненням ускладнень, поряд із моніторингом щодо результатів лікування, у пацієнтів, що отримують будь-яку схему лікування МРТБ, необхідно дотримуватись заснованої ВООЗ системи aDSM. Проведення ЕКГ може бути доцільним, оскільки у майбутньому більше схем можуть включати два або три лікарські засоби, що призводять до подовження інтервалу QT. Аудиометрія та специфічні біохімічні проби також повинні бути доступними за умови включення до схеми лікування певних лікарських засобів. За умови лікування під час вагітності слід проводити післяпологове спостереження за вродженими вадами, оскільки це допоможе у наданні майбутніх рекомендацій щодо лікування МРТБ під час вагітності.

Окрему рекомендацію щодо використання культурального дослідження та мікроскопії мокротиння для моніторингу бактеріологічної відповіді під час лікування було надано в оновленій настанові 2018 р. (див. Розділ 5 щодо запитання РІСО 11 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)). Доступ наявних надійних ТМЧ та розроблення ТМЧ для нових лікарських засобів (наприклад, секвенування) є критично важливим (та у разі необхідності проведення ТМЧ) супроводом рекомендацій щодо лікування у цій настанові.

У пацієнтів на довгострокових схемах лікування МРТБ слід проводити моніторинг щодо безпечності та ефективності лікування, використовуючи надійні клінічні та лабораторні дослідження (9, 60). Моніторинг відповіді на лікування та виникнення токсичності слід проводити за допомогою регулярного опитування, медичного огляду, рентгенографії органів грудної клітки; проведення спеціальних досліджень, зокрема аудіометрії, тестування гостроти зору, ЕКГ; лабораторних досліджень. Використання мікроскопії мокротиння або культурального дослідження для визначення конверсії бактеріологічного статусу є важливим способом оцінювання відповіді на лікування; зазвичай, у більшості пацієнтів конверсія до негативного результату відбувається протягом перших декількох місяців лікування. Збереження позитивного статусу мокротиння після цього періоду або наприкінці інтенсивної фази лікування із застосуванням ін'єкційних препаратів є фактором для перегляду схеми та ефективності ТМЧ. НТП також повинні реєструвати всіх пацієнтів з МР/Риф-ТБ шляхом проведення подальшого спостереження та моніторингу результатів лікування в межах державного епіднагляду. Важливим є проведення регулярного огляду даних когорти МР/Риф-ТБ.

Останнім часом було проведено певну стандартизацію системи епіднагляду за бактеріологічним статусом, медикаментозною резистентністю та результатами лікування (41). Натомість, у більшості НТП необхідно посилювати систематичний моніторинг щодо виникнення ускладнень протягом лікування та після його завершення, враховуючи відносну новизну впровадження активного фармаконагляду в межах НТП (59, 60). У контексті цієї рекомендації важливим є проведення моніторингу щодо втрати слуху та функції нирок, особливо при застосуванні аміноглікозидів. Впровадження системи aDSM обґрунтовано підвищенням рівня застосування в усьому світі комбінацій нових препаратів або перепрофільованих препаратів у схемах лікування МРТБ. Рівень токсичності певних препаратів може підвищуватись із тривалістю використання (наприклад, ушкодження нервової системи при застосуванні лінезоліду), що може обмежувати тривалість їх застосування, а інколи призводити до повного припинення лікування. Для захисту інтересів кожного окремого пацієнта та формування фундаменту для перегляду місцевих і глобальних стратегій наполегливо рекомендовано проводити ретельне збирання точних даних щодо ключових змінних на рівні окремих випадків з використанням електронного реєстру (88).

## Розділ 4. Лікування мультирезистентного туберкульозу з додатковою резистентністю до фторхінолонів за схемою, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРаL)

### 4.1. Рекомендація

НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ

#### Рекомендація

4.1. Схему лікування, що містить бедаквілін, претоманід та лінезолід (ВРаL), тривалістю 6–9 міс можна застосовувати в умовах оперативного дослідження у пацієнтів з МРТБ та резистентністю до фторхінолонів, які раніше не приймали бедаквілін та лінезолід або приймали не більше двох тижнів.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

### 4.2. Коментарі

- Схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду<sup>47</sup> та лінезоліду (ВРаL), яку застосовували у дослідженні Ніх-ТВ<sup>48</sup> (89), не можна розглядати для загального планового програмного застосування поки не будуть отримані додаткові доказові дані щодо ефективності та безпечності. Проте в окремих пацієнтів, для яких складання ефективної схеми на основі наявних рекомендацій ВООЗ є неможливим, застосування схеми ВРаL можна розглядати як винятковий захід відповідно до чинних етичних стандартів.
- Переглянуті дані підтверджують доцільність застосування цієї схеми у певних підгрупах пацієнтів, зокрема ЛЖВ (див. Розділ 4.4).

### 4.3. Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація цього розділу стосується наведеного нижче запитання.

#### *Запитання PICO 10 (МР/Риф-ТБ, 2020 р.)*

Чи безпечним є покращення результатів лікування у пацієнтів з ТБ-ШМР або у пацієнтів з МРТБ без відповіді на попереднє лікування, в яких застосовують схему лікування, що включає бедаквілін, претоманід і лінезолід, тривалістю 6–9 міс порівняно із застосуванням інших рекомендованих ВООЗ схем?

Ця нова рекомендація стосується певної визначеної групи пацієнтів, а зазначену схему лікування можна призначати лише в умовах оперативних досліджень, тобто вона не призначена для загального планового програмного застосування. Враховуючи наведені обмеження, ця рекомендація доповнює інші рекомендації ВООЗ щодо застосування довгострокових схем для лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ (див. Розділ 3), оскільки особам з МР/Риф-ТБ

<sup>47</sup> Претоманід – це нове хімічне утворення з класу сполук, відомих як нітроїмідазо-оксазини, які мають значну протитуберкульозну активність та унікальний механізм дії.

<sup>48</sup> Протокол дослідження Ніх-ТВ доступний за посиланням <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799>, а результати дослідження Ніх-ТВ наведено у відповідній публікації (90).

та додатковою резистентністю до фторхінолонів зазвичай призначають довгострокову схему лікування, що включає лікарські засоби з груп А, В та С, відповідно до профілю медикаментозної чутливості та врахування інших параметрів. Тому для можливості використання цієї нової рекомендації щодо застосування ВРаL необхідним є врахування деяких умов, наведених у Розділі 4.5.

Лікування ТБ-ШМР є складним завданням для клініцистів та НТП через обмежену кількість лікарських засобів та небезпечний для життя характер захворювання. У пацієнтів з МР/Риф-ТБ та додатковою резистентністю до фторхінолонів зазвичай відзначають незадовільні результати лікування, а ТБ-ШМР вперше було описано лише у 2006 р. (90). На підставі даних, представлених державами-членами ВООЗ, для когорти пацієнтів з ТБ-ШМР, в яких було розпочато лікування у 2016 р. (а результати їх лікування з'явилися у 2018 р.), лише у 39% відзначено успішне завершення лікування, у 26% – смертельні наслідки, у 18% – неефективність лікування, а 17% було втрачено з подальшого спостереження або не визначено результати лікування (1).

**Аналіз доказових даних.** Нагальна потреба у виявленні більш ефективних схем для лікування пацієнтів з розширеною медикаментозною резистентністю, включаючи резистентність до фторхінолонів та розширені профілі медикаментозної резистентності, є рушійним фактором для проведення низки досліджень та заходів для перевірки ефективніших та новіших схем лікування, включаючи застосування нових та перепрофільованих препаратів. Одним з таких досліджень було дослідження Ніх-ТВ, проведене ТВ Alliance. Дослідження Ніх-ТВ було відкритим обсерваційним когортним дослідженням фази III з однією групою, в якому оцінювали безпечність, ефективність, переносимість та фармакокінетичні властивості 6-місячної схеми лікування із застосуванням ВРаL із можливим подовженням тривалості лікування до 9 міс у пацієнтів, що пропускали прийом препаратів, або в яких було відзначено позитивний результат культурального дослідження чи зміну статусу з негативного до позитивного між 4-м та 6-м місяцями лікування (89). Дослідження проводили у період з 2014 по 2019 рр. у трьох місцевостях у Південній Африці; першого пацієнта було залучено у квітні 2015 р. Пацієнти, що відповідали критеріям відбору, були віком від 14 років з масою тіла щонайменше 35 кг, мали документально підтверджені результати тестування на ВІЛ та бактеріологічно підтверджені результати культурального дослідження, з ТБ-ШМР або бактеріологічно підтвердженим МР/Риф-ТБ, із досвідом непереносимості лікування або відсутності відповіді на попереднє лікування МР/Риф-ТБ. Також було використано перелік інших критеріїв відбору (Вставка 2).

## **Вставка 2. Критерії відбору для дослідження Ніх-ТВ, в якому використовували схему ВРaL**

1. Надання письмової поінформованої згоди перед проведенням будь-яких процедур, пов'язаних з випробуванням (якщо пацієнти не досягли 18 років, надання згоди законного опікуна).
2. Маса тіла  $\geq 35$  кг (у легкому одязі та без взуття).
3. Готовність та здатність до відвідування запланованих подальших візитів та проходження дослідження.
4. Надання згоди щодо тестування на ВІЛ (якщо тестування на ВІЛ було проведено протягом одного місяця до початку випробування, його не слід повторювати до отримання результатів (ELISA та/або Western Blot)). Якщо підтверджено позитивний ВІЛ-статус, за наявності документації, повторне тестування на ВІЛ проводити не потрібно.
5. Чоловіки або жінки віком від 14 років.
6. Особи з одним із наведених нижче захворювань на ТБ легень:
  - а) ТБ-ШМР із задокументованим позитивним результатом культурального дослідження (для *M. tuberculosis*) за 3 міс до скринінгу чи наявністю *M. tuberculosis*, підтвердженою результатами мікроскопії мокротиння, протягом 3 міс до або виявленою під час проведення скринінгу; ТБ-ШМР із задокументованою резистентністю до ізоніазиду, рифаміцинів, фторхінолонів та ін'єкційних засобів, набутою раніше або виявленою під час скринінгу;
  - б) МРТБ із задокументованим позитивним результатом культурального дослідження (для *M. tuberculosis*) за 3 міс до або виявленим під час скринінгу та задокументованою відсутністю відповіді на лікування при застосуванні найкращої доступної схеми за 6 міс чи більше до залучення у тих випадках, коли, на думку дослідника, пацієнти дотримувались лікування та будуть дотримуватися схеми дослідження;
  - в) МРТБ із задокументованим позитивним результатом культурального дослідження (для *M. tuberculosis*) за 3 міс до або виявленим під час скринінгу, в яких є неможливим продовження схеми лікування із застосуванням препаратів другого ряду через документально підтверджену непереносимість: 1) парааміносаліцилової кислоти, етіонаміду, аміноглікозидів або фторхінолонів; 2) поточного лікування, склад якого не вказано вище, що, на думку дослідника, робить суб'єкта придатним для дослідження.
7. Рентгенографія органів грудної клітки (зроблена за рік до скринінгу), що свідчить про наявність ТБ легень, на думку дослідника.
8. Відсутність репродуктивного потенціалу або використання ефективних засобів контрацепції, визначених у протоколі.

У протоколі вказано двадцять критеріїв виключення; вони стосуються анамнезу, специфічного медикаментозного лікування та лабораторних відхилень. Повний перелік критеріїв виключення *див.* у протоколі, доступному за посиланням: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799>.

За пацієнтами проводили спостереження протягом 24 міс після завершення лікування. Основними показниками моніторингу щодо результатів лікування було виявлення частоти бактеріологічної неефективності, рецидиву або клінічної неефективності (включаючи смертельні наслідки, пов'язані з ТБ), встановлені при спостереженні терміном до 6 міс після завершення лікування. Вторинні показники щодо результатів лікування включали:

- частоту виникнення бактеріологічної неефективності, рецидиву або клінічної неефективності, виявлені при спостереженні терміном до 24 міс після завершення лікування (як підтверджувальне дослідження);
- час культуральної конверсії мокротиння до негативного статусу протягом періоду лікування;
- визначення частки суб'єктів із культуральною конверсією мокротиння до негативного статусу на 4-му, 6-му, 8-му, 12-му, 16-му та 26-му або 39-му тижнях;
- дозування (фактичне) та ефективність лінезоліду;
- зміну симптомів ТБ від вихідних показників;
- зміну статусу пацієнта від вихідних показників;
- зміну маси тіла від вихідних показників.

До схеми лікування у дослідженні Ніх-ТВ включали претоманід в дозі 200 мг один раз на добу, бедаквілін в дозі 400 мг один раз на добу протягом перших двох тижнів лікування (1–14-й дні), а потім – по 200 мг три рази на тиждень з подальшим застосуванням лінезоліду в дозі 1200 мг/добу (додаткову інформацію щодо дозування лінезоліду наведено у Розділі 4.5) (89). Особливістю дослідження Ніх-ТВ було проведення мікробіологічного та клінічного моніторингу, а також спостереження щодо виникнення ускладнень (89).

Доказові дані для запитання РІСО 10 було отримано з дослідження Ніх-ТВ та включали інформацію про 108 пацієнтів. Загальна популяція дослідження становила 109 пацієнтів, але один пацієнт відкликав поінформовану згоду на участь у дослідженні; дані цієї особи було включено до результатів щодо безпечності, але виключено з результатів щодо ефективності лікування. Отримані дані порівнювали з додатковою вибіркою ІДП, до якої загалом увійшло 13 273 індивідуальні медичні карти пацієнтів з 55 різних досліджень або центрів у 38 країнах. Для проведення первинного аналізу до групи порівняння було включено ІДП, що отримували лікування за довгостроковими схемами (із середньою тривалістю лікування 21,0–25,5 місяця) із застосуванням як бедаквіліну, так і лінезоліду (пацієнти не отримували претоманід). До цієї групи порівняння увійшли дані 456 пацієнтів з Білорусі, Індії, Франції, Російської Федерації та Південної Африки, а також з одного дослідження, проведеного у групі країн<sup>49</sup>. Групи втручання та порівняння було відібрано із врахуванням характеристик

---

<sup>49</sup> Китай, Філіппіни, Республіка Корея, Російська Федерація, Таїланд.

ТБ-ШМР, МРТБ, резистентності до фторхінолонів та ВІЛ-статусу, співставних за віком, статтю, результатами культурального дослідження на вихідному рівні, стадією захворювання (визначається за результатами мікроскопії мокротиння щодо наявності КСБ на вихідному рівні, результатами рентгенографії органів грудної клітки або наявністю двостороннього захворювання, якщо результати мікроскопії мокротиння щодо наявності КСБ відсутні) та рівнем доходів країни (за методом World Bank Atlas) (91). Результати лікування, використані для проведення аналізу, включали визначені дослідниками результати у групі втручання (тобто з дослідження Ніх-ТВ) та результати, які здебільшого ґрунтувалися на визначеннях ВООЗ<sup>50</sup>, у групі порівняння (тобто з ІДП). Для забезпечення належної порівнянності результатів лікування у цих двох групах було включено всі результати від початку лікування до 24 міс після початку лікування. Таким чином, у групі втручання ці результати отримували після завершення лікування, а у групі порівняння результати були обмежені завершенням терміну лікування (оскільки пацієнти в ІДП отримували довгострокову схему і після завершення лікування моніторинг не проводили). До інших трьох груп порівняння з ІДП було включено пацієнтів, що отримували довгострокові схеми лікування із вмістом бедаквіліну, схеми із вмістом лінезоліду або схеми без застосування бедаквіліну та лінезоліду. Початковий намір ГРН полягав у проведенні оцінювання схеми втручання щодо всіх трьох груп порівняння; однак під час обговорення група дійшла висновку, що судження повинні ґрунтуватися на групі порівняння, яка отримувала схему із застосуванням бедаквіліну та лінезоліду, оскільки ці пацієнти є найбільш співставними з пацієнтами, яким на сьогодні рекомендовано призначення довгострокових схем лікування із застосуванням лікарських засобів груп А, В та С. Проте пряме порівняння схеми ВPaL з довгостроковим лікуванням із застосуванням пероральних препаратів у схемах, складених відповідно до останніх рекомендацій ВООЗ (березень 2019 р.), було неможливим через початок призначення цих схем лише з середини 2019 р., що обумовило недоступність результатів лікування цих пацієнтів. При проведенні оцінювання якості доказових даних з використанням визначених критеріїв GRADEpro якість доказових даних було оцінено як дуже низьку.

Щодо запитання РІСО 10, ГРН було переглянуто додаткові дані, зокрема проведено аналіз економічної ефективності, дослідження щодо прийнятності та ймовірності впровадження схеми ВPaL, моделювання фармакокінетичних показників за допомогою розроблення фармакокінетичної токсикодинамічної моделі, переглянуто доклінічні та ранні клінічні дані щодо претоманіду. Аналіз економічної ефективності, дослідження щодо прийнятності та дослідження з фармакокінетичного моделювання було проведено разом із дослідженням Ніх-ТВ та профінансовано ТВ Alliance.

---

<sup>50</sup> Ці результати лікування відповідають визначенням, наведеним у роботі Laserson K.F. та співавторів (2005) (93) або у публікації ВООЗ «Визначення та система звітування щодо туберкульозу» 2013 р. (94).

Цілі дослідження щодо економічної ефективності були подвійними:

- оцінити економічну ефективність при застосуванні нової схеми (ВРаL) порівняно зі стандартним доглядом із визначеними витратами;
- оцінити максимальну вартість лікарських засобів, за якої впровадження схеми ВРаL можна вважати економічно ефективним або можливим за певних умов.

Було проаналізовано дві групи пацієнтів – з ТБ-ШМР та з ТБ-ШМР у поєднанні з МРТБ, які не пройшли курс лікування або мали непереносимість. За порівняльну схему було взято стандартну схему лікування у Грузії, на Філіппінах та у Південній Африці, де головним результатом стало поступове скорочення додаткових витрат за рік життя з інвалідністю (DALY). Було враховано цю перспективу для сфери охорони здоров'я.

Метою дослідження щодо прийнятності було оцінювання та ймовірність впровадження схеми ВРаL з урахуванням прогностичних даних ключових зацікавлених сторін на основі ряду критеріїв, зокрема усвідомлюваних переваг та ризиків застосування ВРаL, а також застосування довгострокових індивідуалізованих схем лікування та інших практичних вимог щодо впровадження. Це було комплексне багатонаціональне ретроспективне дослідження, проведене у 2018–2019 рр., серед представників зацікавлених сторін в Індонезії, Киргизстані та Нігерії. Свою думку висловили 188 учасників, до складу яких увійшли особи, що здійснюють догляд, представники зацікавлених сторін з різних програм (включаючи національні та міжнародні програми й групи захисту пацієнтів), а також представники державних та приватних лабораторій.

Додаткові доказові дані включали моделювання фармакокінетичних даних, засноване на розробці фармакокінетичної токсикодинамічної моделі для кількісного визначення взаємозв'язку між фармакокінетичними властивостями лінезоліду та токсичністю у межах 6-місячної схеми застосування ВРаL. Було представлено змодельовані дані 88 пацієнтів, які отримували лінезолід у дослідженні Nix-TB. У цій групі пацієнтів відзначено сім смертельних наслідків. При проведенні цього аналізу було виключено дані 21 пацієнта з дослідження Nix-TB: 16 – через неповний анамнез дозування (тобто вони вже отримували лікування на момент проведення аналізу) та 5 – через неперевірений анамнез дозування.

Крім того, ГРН отримала незалежний короткий огляд доклінічних та ранніх клінічних даних щодо претоманіду. Цей огляд включав довідкову інформацію, доклінічні та клінічні дані ранньої фази застосування, в яких було детально описано безпечність та ефективність, включаючи дані з FDA – частину заяви на оригінальний новий лікарський засіб, використані для додаткової інформації.

**Міркування ГРН.** ГРН вважали бажаним ефектом успішність лікування, яка була вищою у групі втручання, ніж у групі порівняння, для всіх чотирьох оцінених результатів лікування. Загалом, при порівнянні



ефективності лікування та незадовільних результатів або рецидиву, показник успішності лікування становив 97,0% у дослідженні Ніх-ТВ та 91,7% – у групі порівняння (в результаті було досягнуто ще 6 результатів успішності лікування на 100 пацієнтів). При порівнянні ефективності лікування та смертельних наслідків, показник успішності лікування становив 93,2% у дослідженні Ніх-ТВ та 91,9% – у групі порівняння (було досягнуто ще один результат успішності лікування на 100 пацієнтів). При порівнянні ефективності лікування і незадовільних результатів, рецидиву чи смертельних наслідків та успішності лікування і поєднання усіх незадовільних результатів (тобто неефективність, рецидив або смертельний наслідок та втрата з подальшого спостереження) показник ефективності лікування в групах втручання та порівняння становив 90,5 та 84,8% відповідно (6 результатів успішності лікування на 100 пацієнтів) і 88,9 та 82,2% відповідно (ще 2 результати успішності лікування на 100 пацієнтів). Виходячи з цих показників, при проведенні первинного аналізу було отримано сСШ 3,3 для ефективності лікування (та комбінованого результату для незадовільних результатів та рецидиву; 95% ДІ: 0,8–13,7), 1,0 – для ефективності та смертельних наслідків (95% ДІ: 0,1–8,2), 1,8 – для ефективності та незадовільних результатів, рецидиву або смертельних наслідків (95% ДІ: 0,7–4,4) та 1,2 – для ефективності лікування та усіх незадовільних результатів (95% ДІ: 0,5–3,1) протягом середньої тривалості спостереження 24 міс (діапазон 21,0–25,5 місяця), коли застосування ВРАЛ порівнювали із довгостроковими схемами, до складу яких входили бедаквілін та лінезолід. ГРН розглядала нижчий показник втрати з подальшого спостереження як бажаний ефект; частка пацієнтів, втрачених з подальшого спостереження, була нижчою у групі втручання (ВРАЛ) (1,8%), ніж у групі порівняння (3,1%); проте група вважала цю різницю значною. Група також вважала скорочення тривалості лікування та менший вплив лікарських засобів бажаними ефектами втручання при лікуванні МР/Риф-ТБ, проте це не може бути повністю відображено у показниках втрати з подальшого спостереження. Не можливо було провести аналіз підгруп через невеликий обсяг вибірки.

Застосування схеми ВРАЛ також було пов'язано з високим рівнем виникнення ускладнень через використання досліджуваних препаратів, що викликало певні занепокоєння серед членів ГРН. Із 109 пацієнтів у дослідженні Ніх-ТВ 28 (25,7%) зазнали принаймні одного загрозливого для життя ускладнення. Було виявлено 1 (0,9%) смертельний наслідок, пов'язаний із гострим геморагічним панкреатитом, 29 (26,6%) інших загрозливих для життя ускладнень, зокрема із госпіталізацією, та 2 (1,8%) ускладнення, що призвели до постійної або значної втрати працездатності чи недієздатності. Загалом у 53 (49%) пацієнтів відзначено виникнення принаймні одного ускладнення 3–4-го ступеня, пов'язаного із досліджуваними препаратами; з них було виявлено 25 випадків периферичної нейропатії (11 вирішено), 16 – підвищення рівня печінковою трансамінази (13 вирішено), 9 – гематологічні ускладнення (усі вирішено), 8 – підвищення показників ферментів

підшлункової залози (7 вирішено) та 2 – неврит зорового нерву (усі вирішено). Це призвело до припинення застосування усіх трьох препаратів в одного пацієнта, а лінезоліду (початкова доза – 1200 мг/добу) – у 35 (32%) пацієнтів. Тільки 20 (18%) пацієнтів пройшли повний курс лікування лінезолідом в дозуванні 1200 мг/добу. ГРН було обговорено складність порівняння виявлених ускладнень з іншими дослідженнями через вагомі відмінності щодо встановлення, оцінювання та повідомлення про їх виникнення. Проте у дослідженнях ІДП (де 90% пацієнтів отримували лінезолід в дозі  $\leq 600$  мг/добу) загальний показник припинення застосування лінезоліду становив 17,9%, тоді як в обсерваційному дослідженні Партнерської програми боротьби з ТБ (де всі пацієнти отримували лінезолід в дозі  $\leq 600$  мг/добу) цей показник становив 13,1%. В обох дослідженнях понад 80% пацієнтів отримували лінезолід у початковій дозі 600 мг/добу. У попередньому аналізі обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ у 9 (0,8%) пацієнтів з 1094 відзначено виникнення ускладнень із смертельним наслідком, зокрема у 2 осіб – випадки раптової смерті з кардіологічних причин, що, можливо, було пов'язано із застосуванням лікарських засобів; ці два пацієнти отримували бедаквілін, клофазимін, капреоміцин та парааміносаліцилову кислоту, і в обох було відзначено наявність гіпокаліємії.

При проведенні незалежного огляду доклінічних та ранніх етапів клінічного дослідження було наголошено на здатності претоманіду призводити або не призводити до реплікації бактерій залежно від його концентрації та дози. Було описано ознаки небезпеки, багато з яких спостерігали при впливі, вищому за використовуваний у людей; проте виникнення цих ознак небезпеки, що включають гепатотоксичність (гіпертрофія гепатоцитів, підвищення рівня трансамінази та збільшення печінки, що відзначають при застосуванні більш високих доз у гризунів та менших доз у мавп) та репродуктивну токсичність у чоловіків, спостерігали на моделях тварин (мишах та мавпах), а їх виникнення залежало від терміну застосування та дози. При спостереженні за мавпами іноді відзначали загальне зниження показників здоров'я цих тварин; проте такі самі ознаки спостерігали і у гризунів, маючи певні доказові дані щодо незворотності цих процесів. На моделях мишей ці ефекти спостерігали при впливі, який використовували б у людей, при цьому у самок також відзначено репродуктивну токсичність.

Додаткові дані щодо ускладнень, представлені ГРН, включали результати фармакокінетичного токсикодинамічного моделювання (Savic R., неопубліковані дані, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, листопад 2019 р.). Виходячи з цих даних, було зроблено висновок, що фармакокінетика лінезоліду нелінійна у пацієнтів з ТБ-ШМР, а індивідуальні профілі концентрації лінезоліду та терміну застосування є найкращим предиктором токсичності. Вищі показники токсичності спостерігали при застосуванні більш високого загального добового дозування із визначенням порівнянних показників токсичності 2 рази/добу та 1 раз/добу. За результатами моделювання було виявлено, що анемію можна подолати шляхом проведення ретельного моніторингу щодо зміни показників гемоглобіну протягом перших

4 тижнів лікування (зокрема, при зниженні показників гемоглобіну на 10% від вихідного рівня слід зменшувати дозу лінезоліду; рівень гемоглобіну відновиться після зниження дози). Тромбоцитопенія не була критичною. Дослідники рекомендували проводити ретельний моніторинг щодо периферичної нейропатії; за даними моделювання, периферична нейропатія у більшості пацієнтів була зворотною протягом 3 міс. ГРН була стурбована тим, що у двох дослідженнях було наведено різні дані щодо зворотності периферичної нейропатії (тобто, в одному дослідженні було виявлено, що вона здебільшого є зворотною, на відміну від результатів іншого дослідження).

Групою було розглянуто бажані ефекти та ускладнення із можливістю досягнення певного балансу між ними, проте було відзначено дуже низьку якість доказових даних та складність поєднання даних пацієнтів у групах втручання та порівняння (за допомогою точного та порівняльного оцінювання результатів). Загалом ГРН було зазначено високі показники ефективності лікування при застосуванні схеми ВРaL у пацієнтів з ТБ-ШМР у Південній Африці із виявленням додаткових позитивних результатів лікування порівняно до результатів пацієнтів, що отримували довгострокові схеми із застосуванням бедаквіліну та лінезоліду. Проте залишились певні занепокоєння щодо ймовірності виникнення та тяжкості ускладнень, можливості виникнення репродуктивної токсичності у доклінічних випробуваннях, обмежень у дизайні дослідження та дуже низької якості доказових даних. ГРН була стурбована тим, що дослідження Nix-TV складалося з однієї групи (без групи порівняння), до складу якої увійшли 109 учасників, загалом набрані з однієї країни (Південно-Африканська Республіка), із включенням групи пацієнтів з негативним результатом культурального дослідження на вихідному рівні та пацієнтів з лікуванням другого ряду різної тривалості в анамнезі перед тим, як почати застосування ВРaL. ГРН погодилася, що це може обмежити узагальнення результатів дослідження для загального населення в усіх регіонах.

ГРН виявила занепокоєння щодо можливості виникнення загрозливих для життя ускладнень, особливо пов'язаних із застосуванням лінезоліду, та потенційним ризиком використання претоманіду, пов'язаним із чоловічим безпліддям, що спостерігалось на моделях тварин (мишах та мавпах). Було наголошено на виникненні потенційних труднощів щодо моніторингу безпліддя у програмних умовах. Додаткові дослідження чоловічої сперми, рекомендовані FDA, проводитиме ТВ Alliance; проте дані цих досліджень були відсутні на момент засідання ГРН. ГРН було зазначено, що безпліддя є вагомою проблемою, що зачіпає як пацієнтів, так і їхні сім'ї. Також слід враховувати, що на початку дослідження Nix-TV варіанти лікування пацієнтів з МРТБ та додатковою резистентністю до фторхінолонів були обмежені південно-африканським регіоном із супутнім високим рівнем смертності, що на той час означало можливість іншого сприйняття факту потенційного чоловічого безпліддя, ніж зараз. Отже, при оцінюванні балансу ефективності та ускладнень було прийнято рішення не на користь втручання чи можливості порівняння.

Щодо оцінювання пацієнтами результатів дослідження, ГРН не було розглянуто жодних доказових даних, проте відзначено, що при оцінюванні результатів пацієнтами можливим було б виникнення значної невизначеності чи мінливості судження. Фертильність стала питанням із найменшою кількістю зібраної інформації. ГРН вважає, що це питання ще більше ускладнить судження людей щодо оцінювання результатів. Було обговорено той факт, що існують й інші результати щодо безпеки (наприклад, інші ускладнення, зокрема периферична нейропатія), які можуть відрізнятися, а пацієнти можуть їх оцінювати по-різному. ГРН було розглянуто непрямі доказові дані окремого якісного дослідження, проведеного серед 16 пацієнтів з ЛС-ТБ у країнах з великим рівнем захворюваності (які висловили свою думку щодо запитання РІСО 2, описаного у Розділі 2). Метою дослідження було визначення найбільш прийнятної схеми лікування ЛС-ТБ з позиції пацієнта. За результатами цього дослідження, кращою схемою лікування МР/Риф-ТБ з позиції опитаних пацієнтів була короткострокова схема лікування без застосування ін'єкційних лікарських засобів, з незначними ускладненнями щодо фізичного або психічного стану та невеликою добовою кількістю таблеток.

Під час розгляду економічної ефективності було визначено, що використання ВРАL для лікування ТБ-ШМР, ймовірно, заощадить кошти при запропонованій в умовах проведеного дослідження ціні (364 дол. США за курс лікування претоманідом). За даними дослідження, економія витрат залежить від вартості витрат на догляд та показників тягаря ТБ-ШМР, що становить приблизно 4490 дол. США (без врахування витрат на АРТ) у Південній Африці, 4060 дол. США – у Грузії та 3860 дол. США – на Філіппінах. В умовах високого рівня поширеності ВІЛ та ТБ, зокрема у Південній Африці, майбутні витрати, пов'язані з програмою лікування ВІЛ (витрати на АРТ), зменшують показники очікуваної економії витрат до 1400 дол. США на одного пацієнта. Загалом, при застосуванні ВРАL у більшій популяції (включаючи випадки незадовільних результатів лікування МР/Риф-ТБ та пацієнтів з МРТБ із непереносимістю лікування) ГРН відзначено збільшення додаткової вигоди, враховуючи попередження смертельних наслідків, DALY та скорочення додаткових витрат. Дослідники дійшли висновку, що вплив застосування схеми ВРАL на витрати та попередження DALY буде залежати від загальної ефективності НТП (наприклад, враховуючи показники втрати з подальшого спостереження або смертності). ГРН було зазначено, що витрати на харчування не включено до аналізу економічної ефективності, і їх потрібно враховувати при впровадженні лікування за схемою ВРАL. Під час дослідження Ніх-ТБ всі досліджувані препарати застосовували разом з їжею (що також стосується прийому бедаквіліну, який тепер буде основним препаратом у довгострокових схемах лікування МР/Риф-ТБ). ГРН зазначила, що аналіз економічної ефективності не стосувався інших представлених доказових даних; найголовніше, що небажані ефекти не розглядалися згідно із судженнями ГРН. Це зробило аналіз економічної ефективності інформативним, але не заснованим безпосередньо на доказових даних, які оцінювала ГРН.

Незважаючи на відсутність визначення жодних доказових даних щодо рівності, ГРН було зазначено, що очікуваним є підвищення рівня справедливості надання медичних послуг, враховуючи можливість впровадження короткострокової схеми лікування, доступної для загальної популяції пацієнтів в усьому світі. У GDF визначили вартість претоманіду та повідомили, що сприятимуть доступності схеми ВРaL для НТП, залежно від рекомендацій ГРН. Діти та вагітні жінки не відповідали критеріям відбору для дослідження Ніх-ТВ, тому на сьогодні їх не вважають придатними для застосування схеми ВРaL.

Показники прийнятності були вищими для схеми ВРaL, ніж для довгострокових схем лікування МРТБ, за шістьома з семи визначених категорій прийнятності (починаючи від прихильності пацієнтів до моніторингу безпечності лікування), за винятком моніторингу щодо безпечності лікування, де різниця показників була незначною. Основними факторами прийнятності застосування схеми ВРaL було скорочення тривалості лікування, відсутність ін'єкційних препаратів, зниження добової кількості таблеток, передбачувані вподобання пацієнтів та менший фінансовий тягар для пацієнтів, очікувані вищі показники ефективності лікування, зниження витрат системи охорони здоров'я, мінімальні додаткові вимоги до діагностичних процесів та зниження навантаження на лабораторії для проведення бактеріологічного моніторингу. Загалом ГРН передбачає ймовірну прийнятність втручання для ключових зацікавлених сторін. Проте були деякі занепокоєння щодо прийнятності втручання, враховуючи потенційну репродуктивну токсичність (що не обговорювалась з учасниками дослідження, оскільки на той час оцінювання їх результатів не було проведено дослідником) та групу порівняння, яку використовували в дослідженні Ніх-ТВ (що відповідала тій самій групі порівняння, оцінювання якої було проведено ГРН). Таким чином, ГРН вважає, що дослідження щодо прийнятності є інформативним, але не ґрунтується безпосередньо на оцінюванні доказових даних.

Відповідно до загально високих показників прийнятності застосування схеми ВРaL, ймовірність впровадження схеми ВРaL для стандартизованого лікування пацієнтів з неефективністю лікування ТБ-ШМР та МРТБ або осіб з МРТБ із непереносимістю лікування становила 88%; лише 1% із 166 учасників оцінив впровадження як «малоймовірне», а 11% – як можливе. Ймовірність впровадження схеми ВРaL для пацієнтів з МРТБ із резистентністю до фторхінолонів становить 84% незалежно від додаткової резистентності до ін'єкційних засобів другого ряду. Це свідчить про впевненість опитаних осіб щодо можливості впровадження цієї схеми.

ГРН було зазначено, що в майбутньому знадобиться проведення більшої кількості досліджень для повнішої узгодженості групи порівняння, враховуючи отримання менш суперечливих та більш якісних загальних доказових даних. ГРН також наголосила на необхідності перегляду чи

оновлення поточної настанови ВООЗ з появою додаткових суттєвих даних щодо ефективності та безпечності застосування схеми ВРАL. Тому, з огляду на розширення доказової бази щодо використання схеми ВРАL, дослідникам та НТП рекомендовано зробити ці дані доступними для міжнародних фахівців сфери охорони здоров'я.

**Неопубліковані дані.** Після засідання ГРН ТВ Alliance надав ВООЗ додатковий звіт (неопублікований та конфіденційний на момент видання чинної настанови) щодо порівняння даних дослідження Nix-TV з когортою пацієнтів із ТБ-ШМР, що отримували лікування на одній із ділянок дослідження. До групи порівняння увійшли 102 пацієнти з ТБ-ШМР, які отримували лікування у Південній Африці з листопада 2013 р. по квітень 2016 р. Усі пацієнти групи порівняння мали лабораторно підтверджений ТБ-ШМР з резистентністю до рифампіцину, ізоніазиду, офлоксацину та амікацину. Близько половини пацієнтів групи порівняння мали позитивний ВІЛ-статус (51,0%). Цей порівняльний аналіз було проведено аналітиком за контрактом з ТВ Alliance з використанням методики, що відрізнялася від методики, використаної при аналізуванні для рекомендацій ВООЗ щодо застосування схеми ВРАL, наведеної в цій настанові, без надання ІДП. Таким чином, порівняльний аналіз безпосередньо не порівнювали з дослідженням, наведеним у Додатку 3. Незважаючи на неможливість перегляду цього звіту ГРН під час засідання у листопаді 2019 р. (оскільки він ще не був доступний на момент проведення засідання), його було розглянуто Керівною групою ВООЗ та ГРН наприкінці підготовки документу настанови. При проведенні порівняння у цьому звіті наведено вищі показники ефективності лікування при застосуванні схеми ВРАL. Показник ефективності лікування у пацієнтів, що отримували лікування за схемою ВРАL, становив 89,9% (98/109) та 66,7% (56/84) у пацієнтів, що отримували іншу схему лікування ТБ-ШМР, до складу якої теж входив бедаквілін та лінезолід, з сСШ 1,31 (95% ДІ: 1,11–1,55;  $p=0,0012$ ). Детальні дані на підтримку цього порівняння разом із результатами оперативних досліджень, проведених в інших умовах, можуть бути корисними при складанні рекомендацій щодо використання схеми ВРАL у майбутньому.

#### **4.4. Зауваження щодо підгруп**

**Діти.** Дітей (віком 0–13 років) було виключено з дослідження Nix-TV; тому проведення аналізу для цієї підгрупи пацієнтів було неможливим. Дітям з легеневим МР/Риф-ТБ із додатковою резистентністю до фторхінолонів рекомендовано призначення таких самих довгострокових схем лікування, як і дорослим, враховуючи компоненти з краще встановленим профілем безпеки. На сьогодні бедаквілін рекомендовано застосовувати лише у дітей віком від 6 років<sup>51</sup>. Додаткові дані щодо використання схеми ВРАL у дітей, що відповідають критеріям застосування, можуть бути корисними, і це може стати метою проведення ретельно спланованих майбутніх досліджень.

---

<sup>51</sup>На підставі результатів РКД, проведеного виробником, FDA розширило дозвіл на використання бедаквіліну у дітей віком від 5 років. Проте ці дані ще не оцінено ВООЗ.

**ЛЖВ.** ЛЖВ становили половину пацієнтів, зареєстрованих у дослідженні Ніх-ТВ; проте проведення будь-якого скоригованого стратифікованого аналізу для ЛЖВ було неможливим через невеликий обсяг вибірки.

ЛЖВ мали право взяти участь у дослідженні Ніх-ТВ, якщо кількість клітин CD4 перевищувала 50 клітин/мм<sup>3</sup> та вони приймали затверджені до застосування антиретровірусні препарати<sup>52</sup>. При одночасному призначенні протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів важливо враховувати взаємодію лікарських засобів, зокрема зазначену взаємодію між бедаквіліном та ефавіренцом (36). Ефавіренц також значно знижує вплив претоманіду, тому слід застосовувати альтернативний антиретровірусний препарат, якщо призначено претоманід або схему ВРаL (94). Схеми, що включають зидовудин, слід застосовувати з особливою обережністю, оскільки зидовудин та лінезолід можуть призводити до виникнення токсичності периферичних нервів; також вони мають перехресну токсичність, що призводить до виникнення мієлосупресії.

**Жінки у період вагітності та грудного вигодовування.** Таких жінок було виключено з дослідження Ніх-ТВ; тому проведення аналізу щодо цієї підгрупи пацієнтів було неможливим. Для жінок у період вагітності та грудного вигодовування слід призначати індивідуалізоване довгострокове лікування, використовуючи препарати з краще встановленим профілем безпеки. У цьому випадку результати лікування та вагітності (включаючи особливості немовлят) та післяпологовий нагляд за вродженими вадами повинні бути задокументовані для надання інформації при формулюванні майбутніх рекомендацій щодо лікування МРТБ під час вагітності. Застосування бедаквіліну під час вагітності пов'язане зі зменшенням середньої маси тіла у немовлят при народженні порівняно з немовлятами, матері яких не приймали бедаквілін; проте не відзначено критичних наслідків у немовлят при проведенні подальшого спостереження (див. Розділ 3.2). При застосуванні схеми ВРаL не рекомендовано годування грудьми (94).

**Позалегеновий ТБ.** Пацієнтів з позалегеновим ТБ було виключено з дослідження Ніх-ТВ; тому проведення аналізу щодо цієї підгрупи пацієнтів було неможливим. Рекомендації ВООЗ щодо схем лікування МРТБ застосовують у пацієнтів з позалегеновим ТБ, зокрема у хворих на туберкульозний менінгіт. Існує недостатньо даних щодо проникнення бедаквіліну або претоманіду до ЦНС.

**Пацієнти з дуже обмеженою кількістю варіантів лікування.** Деякі пацієнти мають розширені профілі медикаментозної резистентності, що може ускладнити (або унеможливити) розроблення схеми на основі наявних рекомендацій ВООЗ. У таких ситуаціях життя пацієнта може бути під загрозою. Таким чином, в окремих пацієнтів, для яких неможливо розробити

---

<sup>52</sup> Затверджені схеми лікування із застосуванням антиретровірусних препаратів: 1) невірапін у комбінації з будь-якими нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ); 2) лопінавір/ритонавір у комбінації з будь-якими НІЗТ; 3) тенофовір/ламівудин/абакавір (при функції нирок у межах норми); 4) потрійна терапія НІЗТ, що включає зидовудин, ламівудин та абакавір (проте зазначено підвищений ризик виникнення токсичності щодо периферичних нервів при одночасному застосуванні зидовудину та лінезоліду); 5) ралтегравір у комбінації з НІЗТ.

ефективну схему на основі наявних рекомендацій<sup>53</sup>, можливим є виняткове застосування схеми ВРaL із дотриманням етичних норм. У таких пацієнтів застосування ВРaL повинно супроводжуватися індивідуальною поінформованою згодою, належним консультуванням щодо потенційних переваг та ризиків, активним моніторингом та запобіганням виникненню ускладнень. Пацієнтів також слід попередити, що при проведенні досліджень на тваринах було відзначено репродуктивну токсичність, а потенційний вплив щодо чоловічої фертильності на сьогодні не було вивчено належним чином.

#### **4.5. Впровадження рекомендацій**

Враховуючи обмежену кількість доказових даних щодо використання ВРaL та зазначені вище проблеми, членами ГРН було запропоновано застосовування цієї схеми лише в оперативних дослідженнях. Члени ГРН зазначили, що незважаючи на перспективні показники ефективності лікування, отримані у дослідженні Ніх-ТВ, цю схему лікування не можна розглядати для загального програмного впровадження до отримання додаткових доказових даних щодо ефективності та безпечності. Група наголосила на необхідності отримання цих даних при проведенні РКД, а також обсерваційних досліджень. Враховуючи умовний статус цієї рекомендації через необхідність проведення додаткових досліджень, важливим є дотримання певних стандартів та принципів для можливості застосування схеми ВРaL. Крім того, ГРН наголосила на необхідності дотримання принципів належної клінічної практики в будь-якому оперативному дослідженні, в якому використовують схему ВРaL.

**Відбір пацієнтів.** Загалом, для відтворення показників ефективності лікування, отриманих у дослідженні Ніх-ТВ, необхідно докласти всіх зусиль для проведення ретельного відбору пацієнтів за визначеними критеріями. Після зарахування цих осіб важливо також забезпечити ефективний догляд за пацієнтами, що передбачає прихильність до лікування та проведення ретельного моніторингу щодо ускладнень, відповіді на лікування та виявлення медикаментозної резистентності. Як зазначено нижче, слід докласти максимальних зусиль для проведення ретельного відбору пацієнтів; отримання підписаної поінформованої згоди пацієнта; надання лікування в умовах проведення ретельного моніторингу; забезпечення активного фармаконагляду та належного нагляду щодо виникнення побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів із запобіганням виникненню ускладнень при взаємодії препаратів.

**Проведення ретельного відбору пацієнтів.** Використання схеми ВРaL у жінок в період вагітності та грудного вигодовування, а також у дітей, не рекомендовано, проте у дослідженні Ніх-ТВ дотримувались інших критеріїв відбору. Хоча результати ТМЧ є важливим критерієм відбору пацієнтів для застосування схеми ВРaL (описано нижче), важливо також враховувати наявність попереднього анамнезу лікування ТБ. Пацієнти відповідають

---

<sup>53</sup> Зазвичай до цієї групи пацієнтів відносять осіб з широким профілем медикаментозної резистентності, які мають дуже обмежені варіанти лікування із застосуванням довгострокових схем.



критеріям відбору для застосування схеми ВРaL, якщо вони не отримували бедаквілін або лінезолід протягом понад 2 тижнів, що було критерієм включення до дослідження Ніх-ТВ. Враховуючи поточну рекомендацію ВООЗ щодо довгострокових схем лікування МР/Риф-ТБ, до складу яких входять бедаквілін та лінезолід як пріоритетні лікарські засоби групи А, деякі пацієнти, в яких раніше розпочали лікування МР/Риф-ТБ за довгостроковими схемами, можуть насправді не відповідати критеріям для застосування схеми ВРaL, якщо у них згодом розвинеться резистентність до фторхінолонів. Це додатково підтверджує попередні рекомендації ВООЗ щодо необхідності проведення ретельного відбору пацієнтів під час призначення довгострокових та короткострокових схем лікування МР/Риф-ТБ із забезпеченням належного догляду за пацієнтами, що отримують схему лікування, та проведенням ретельного моніторингу і подальшого спостереження, включаючи моніторинг щодо незадовільних результатів лікування та рецидиву, а також проведенням моніторингу щодо виникнення медикаментозної резистентності з використанням ТМЧ за показаннями. Якщо під час лікування виникає підозра щодо резистентності, а проведення ТМЧ неможливе, штами слід зберегти та направити до ВООЗ для подальшого тестування. Кожен протокол оперативного дослідження щодо використання ВРaL у цих умовах повинен містити детальні критерії відбору.

**Отримання підписаної поінформованої згоди пацієнта.** Згоду слід отримати після надання детальних пояснень щодо нового складу схеми та характеристик претоманіду, включаючи ризики та переваги застосування цієї схеми. Члени ГРН вважали, що поінформована згода не повинна надто обтяжувати пацієнтів; формулювання згоди повинно бути адаптованим, відповідати реальним місцевим умовам, упорядкованим та наданим місцевою мовою (мовами) для полегшення її розуміння пацієнтами; пацієнти повинні бути повністю поінформовані щодо схеми лікування, враховуючи, що вона також включає нову складову – претоманід. При підписанні поінформованої згоди пацієнти повинні:

- отримати достатню інформацію щодо потенційних ускладнень, включаючи зниження кількості клітин крові (наприклад, анемію, тромбоцитопенію та нейтропенію), гепатотоксичність, периферичну та оптичну нейропатію;
- бути попереджені, що при проведенні досліджень на тваринах спостерігали виникнення репродуктивної токсичності, а потенційний вплив щодо чоловічої фертильності тоді не було оцінено у достатньому обсязі;
- бути попереджені, що претоманід проникає у грудне молоко, а його безпечність для немовлят та дітей недостатньо оцінено (94).

Інформацію щодо лікарського засобу наведено в інструкції до застосування претоманіду; її можна використовувати при наданні пацієнтам інформації щодо схеми ВРaL.

### ***Надання лікування в умовах проведення ретельного моніторингу.***

Метою цього моніторингу є забезпечення оптимальної ефективності та безпечності застосування лікарських засобів, а також відстеження можливого набуття медикаментозної резистентності. Враховуючи, що схема є короткостроковою (тобто включає новий препарат – претоманід), а її використання можливе тільки в умовах досліджень, особливо важливим може бути проведення моніторингу клінічного прогресу після завершення лікування для забезпечення лікування без рецидивів. Врахування інших особливостей дизайну дослідження Nix-TB важливе для впровадження цієї схеми в умовах оперативних досліджень. У дослідженні Nix-TB усі лікарські засоби приймали разом з їжею, а досліджувані препарати контролювали згідно методів місцевого моніторингу у складі заходів з догляду за пацієнтами. Попередження переривання терапії підвищує ймовірність ефективності лікування. Заходи щодо підтримки прихильності пацієнтів до лікування (наприклад, сприяння відвідуванню пацієнтами медичних закладів, візити медичного персоналу до місця проживання пацієнта або використання цифрових технологій для щоденного спілкування) можуть бути важливими для утримання пацієнтів у системі лікування, навіть якщо термін застосування схеми є порівняно короткостроковим (29). Рекомендації ВООЗ щодо лікування та догляду за пацієнтами з МР/Риф-ТБ наведено у Розділі 8.

***Забезпечення активного фармаконагляду та належного нагляду щодо виникнення побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів із запобіганням виникненню ускладнень при взаємодії препаратів.*** В межах НТП необхідно належним чином контролювати безпечність застосування лікарських засобів для забезпечення належного догляду за пацієнтами, повідомляючи відповідальний державний орган з питань безпеки застосування лікарських засобів про виникнення будь-яких побічних реакцій при використанні препаратів із наданням інформації до національних та міжнародних програм з ТБ.

Впровадження схеми ВPaL в оперативних дослідженнях означає, що:

- протокол дослідження було розроблено відповідними кваліфікованими та досвідченими дослідниками; цей протокол дослідження було подано до національної ради з питань етики чи іншого комітету з етичного врегулювання;
- встановлено попередньо визначені критерії відбору (враховуючи критерії, використані у дослідженні Nix-TB)<sup>54</sup>;
- існує відповідний графік моніторингу та подання звітів щодо безпечності, включаючи aDSM – зазвичай контролюється радою з моніторингу даних щодо безпечності або подібним незалежним комітетом з управління дослідженнями;
- встановлено попередньо визначений графік клінічного та мікробіологічного моніторингу, включаючи подальше спостереження після завершення лікування;

---

<sup>54</sup> Протокол дослідження Nix-TB доступний за посиланням: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799>.

- отримано індивідуальну поінформовану згоду пацієнта;
- надано послуги з догляду за пацієнтом;
- використовується стандартизована звітність та документування, зокрема щодо ускладнень.

Рекомендовано перегляд протоколів лікування незалежною групою експертів з лікування та надання медичних послуг (наприклад, державної консультативної групи з МРТБ).

**ТМЧ.** Впровадження ТМЧ є важливим аспектом, що потребує покращення у багатьох країнах, враховуючи розширення застосування бедаквіліну і лінезоліду (навіть у довгострокових схемах лікування МР/Риф-ТБ) та включення нових лікарських засобів (наприклад, претоманіду) до схем лікування МРТБ. ТМЧ на вихідному рівні підтвердить можливість застосування схеми ВРaL; отже, впровадження та розширення послуг з ТМЧ є важливим міркуванням щодо впровадження.

У пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим МР/Риф-ТБ<sup>55</sup> для проведення початкового тестування щодо виявлення резистентності до фторхінолонів може бути використаний *MTBDRsl* замість культурального дослідження та ТМЧ за методом фенотипування (умовна рекомендація; якість доказових даних для прямого тестування мокротиння від низької до середньої) (33). В умовах недоступності лабораторного проведення ТМЧ для виявлення резистентності до фторхінолонів буде важко провести оперативне дослідження із застосуванням схеми ВРaL. Якщо доступне тестування на чутливість до бедаквіліну або лінезоліду, вкрай бажано проводити його також і на вихідному рівні та за відсутності культуральної конверсії під час лікування; проте проведення такого тестування не повинно бути необхідною умовою для початку лікування. ТМЧ щодо претоманіду ще недоступний.

На сьогодні загалом існує обмежена можливість щодо проведення ТМЧ для бедаквіліну та лінезоліду; враховуючи, що ці лікарські засоби та схеми лікування, що містять ці препарати, набувають більш широкого застосування, необхідним є посилення лабораторних можливостей у цій галузі. Державні та референсні лабораторії повинні мати реактиви для проведення ТМЧ; вони потребуватимуть даних щодо розподілу МПК усіх відомих штамів *M. tuberculosis*. Якщо виявлено резистентність до будь-яких компонентів схеми ВРaL, слід розпочати лікування МРТБ за довгостроковою схемою. Мережа СРЛ доступна для надання підтримки державних референсних лабораторій з ТБ щодо проведення якісного ТМЧ. У 2017 р. на технічній нараді ВООЗ було встановлено критичні концентрації ТМЧ для фторхінолонів, бедаквіліну, деламаніду, клофазиміну та лінезоліду (58). Зараз розробляють методи тестування на чутливість до претоманіду.

<sup>55</sup> МР/Риф-ТБ зазвичай підтверджують за допомогою швидких молекулярних тестів, що виявляють резистентність до рифампіцину та *M. tuberculosis*. За поточними рекомендаціями ВООЗ, слід використовувати Xpert MTB/RIF, а не звичайну мікроскопію мокротиння, культуральне дослідження та ТМЧ, при проведенні первинного діагностичного тестування у дорослих з підозрою на МРТБ або ТБ, пов'язаний з ВІЛ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). Слід використовувати Xpert MTB/RIF, а не звичайну мікроскопію мокротиння, культуральне дослідження та ТМЧ, при проведенні первинного діагностичного тестування у дітей з підозрою на МРТБ або ТБ, пов'язаний з ВІЛ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних) (24). Нещодавно ВООЗ було підтверджено високу діагностичну точність швидких молекулярно-діагностичних тестів, таких як Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra та TrueNat (31).

**Дозування лінезоліду.** Доза лінезоліду, використана у дослідженні Nix-TB, становила 1200 мг/добу. Спочатку всі учасники дослідження отримували лінезолід в дозі 600 мг два рази на добу, оскільки це була затверджена доза, яку застосовували для лікування бактеріальних інфекцій протягом 28 днів на момент початку дослідження. Проте у травні 2018 р. протокол було змінено на дозування 1200 мг один раз добу. За даними протоколу, зниження дози до 600 мг/добу із подальшим зниженням до 300 мг/добу або тимчасовим припиненням застосування лінезоліду було дозволено протягом 35 днів поспіль за умови виникнення будь-яких відомих побічних реакцій внаслідок прийому лінезоліду (міелосупресії, периферичної та оптичної нейропатії). Якщо застосування лінезоліду остаточно припинено через токсичність, пацієнти можуть продовжувати отримувати бедаквілін та претоманід за умови, що вони отримували дозу 1200 мг/добу протягом принаймні 4 тижнів поспіль, мають негативний результат мікроскопії мокротиння, мають підтверджену клінічним моніторингом відповідь на лікування та знаходяться на подальшому спостереженні. Під час дослідження Nix-TB пропущені дози прийому лінезоліду не відстежували і модифікацію дозування бедаквіліну та претоманіду не допускали. Загалом 18 (17,3%) пацієнтів дослідження Nix-TB пройшли повний курс лікування лінезолідом в дозі 1200 мг, 38 (36,5%) – завершили лікування із дозою 600 мг, 16 (15,4%) – завершили лікування із дозою 300 мг, а 32 (30,7%) – припинили застосування лінезоліду достроково через ускладнення. Досвід дослідження Nix-TB дозволяє стверджувати, що під час лікування може знадобитись змінювання дозування лінезоліду внаслідок виникнення ускладнень, наголошуючи на важливості проведення ретельного моніторингу та спостереження за пацієнтами із використанням aDSM. Зараз тривають додаткові дослідження, зокрема дослідження ZeNix (TB Alliance), для визначення оптимального дозування та тривалості застосування лінезоліду при лікуванні ЛС-ТБ; проте результати цих досліджень ще не доступні.

На сьогодні схему ВРaL досліджували як стандартизований курс лікування. Модифікація схеми шляхом ранньої відміни або заміни будь-якого з компонентів схеми може призвести до незадовільних результатів лікування. В інструкції щодо застосування претоманіду зазначено, що у разі припинення прийому бедаквіліну або претоманіду, усю схему ВРaL також слід припинити. Якщо застосування лінезоліду припинено протягом перших 4 тижнів лікування, прийом бедаквіліну та претоманіду також слід припинити. Якщо прийом лінезоліду припинено після перших 4 тижнів лікування, клініцисти повинні продовжувати застосування бедаквіліну та претоманіду відповідно до протоколу дослідження Nix-TB. У дослідженні Nix-TB пацієнти повинні були пройти 6-місячну схему (тобто 26 тижнів призначених доз) протягом принаймні 8 міс; пацієнти, в яких лікування було продовжено, повинні були пройти 9-місячну схему (тобто 39 тижнів призначених доз) протягом принаймні 12 міс. У пацієнтів, в яких результат культурального дослідження залишився позитивним або позитивний статус було поновлено між 4-м та 6-м місяцями, а за клінічним станом було визначено тривалу туберкульозну інфекцію, лікування було подовжено до 9 міс.

#### **4.6. Моніторинг та оцінювання**

У пацієнтів, що отримують ВРaL (або короткострокову схему лікування МР/Риф-ТБ), необхідно провести оцінювання на вихідному рівні, а потім проводити моніторинг впродовж лікування, використовуючи графіки відповідних клінічних та лабораторних досліджень. Відповідно до інструкції щодо застосування претоманіду, оцінювання на вихідному рівні перед призначенням схеми ВРaL включає визначення симптомів та ознак захворювання печінки (наприклад, загальна втомлюваність, анорексія, нудота, жовтяниця, темний колір сечі, болісні відчуття в області печінки та наявність гепатомегалії), проведення лабораторних досліджень для визначення показників АЛТ, АСТ, лужної фосфатази та білірубіну, проведення загального дослідження крові, визначення показників калію, кальцію та магнію у сироватці крові (які слід скоригувати, якщо вони поза межами норми). Також до початку лікування клініцисти повинні отримати результати ЕКГ. Оцінювання на вихідному рівні у дослідженні Ніх-ТВ було більш широким, ніж наведене вище; після проведення ретельного клінічного оцінювання на вихідному рівні проводили щотижневий моніторинг до 20-го тижня, а потім – раз на 4–6 тижнів залежно від тривалості лікування (протягом 6 або 9 міс).

Враховуючи, що схема ВРaL є новою, а її застосування можливе лише в умовах оперативного дослідження, важливо також проводити спостереження за пацієнтами після завершення лікування для виявлення можливого рецидиву. У дослідженні Ніх-ТВ моніторинг після завершення лікування проводили щомісяця протягом 1–3 міс, надалі – кожні 3 міс. Спостереження після завершення лікування тривало протягом 24 міс; проте на момент проведення аналізу даних приблизно у половини пацієнтів було проведено моніторинг протягом цього періоду. За даними аналізу даних дослідження Ніх-ТВ, у 3 (2,8% від загальної кількості) пацієнтів було відзначено незадовільні результати лікування або виникнення рецидиву з урахуванням періоду спостереження після завершення лікування.

Для будь-якого протоколу оперативного дослідження із застосуванням схеми ВРaL необхідно розробити детальний графік моніторингу від вихідного рівня до подальшого спостереження, включаючи завершення лікування, із стандартизованою реєстрацією випадків ускладнень. Графік щодо проведення моніторингу заплановано представити у наступному практичному посібнику з ТБ. Необхідним є застосування переліку заходів ВООЗ щодо впровадження aDSM для забезпечення відповідних втручань, прийняттого рівня моніторингу та негайного реагування у разі виникнення ускладнень поряд із проведенням моніторингу щодо результатів лікування, включаючи раннє виявлення неефективності лікування. Додаткові доказові дані щодо ускладнень будуть важливими при формуванні доказової бази стосовно безпечності застосування схеми ВРaL у різних умовах.

Моніторинг змін дозування та тривалості застосування лінезоліду (за потреби) також буде корисним при збиранні майбутньої доказової бази щодо розширення використання схеми ВРaL та переносимості лінезоліду у складі цієї схеми.

## Розділ 5. Моніторинг відповіді пацієнта на лікування мультирезистентного туберкульозу з використанням культурального дослідження

### 5.1. Рекомендація

#### Рекомендація

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

### 5.2. Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація цього розділу стосується наведеного нижче запитання РІСО.

#### *Запитання РІСО 11 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.)*

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

За даними попередніх досліджень, проведення культурального дослідження щомісяця є оптимальною стратегією для найбільш раннього виявлення відсутності відповіді на лікування, що й було умовно рекомендовано ВООЗ у 2011 р. як пріоритетний підхід (7, 95, 96). Очікується, що результати аналізу доказових даних щодо цього питання свідчатимуть на користь подовження дії чинної рекомендації ВООЗ від 2011 р. (7). З того часу відбулися значні зміни у методах лікування МРТБ, зокрема було впроваджено більш широке застосування фторхінолонів останнього покоління, бедаквіліну та лінезоліду, відзначено тенденцію до використання тривалішої інтенсивної фази та впроваджено короткострокові схеми, що може вплинути на швидкість і тривалість культуральної конверсії у фазі продовження, коли це запитання РІСО стає найбільш актуальним.

Досягнення стійкої бактеріологічної конверсії з динамікою від позитивної до негативної широко використовується для оцінювання відповіді на лікування як при медикаментозно-чутливому ТБ, так і ЛС-ТБ. Культуральне дослідження є більш чутливим тестом для бактеріологічного підтвердження ТБ, ніж пряма мікроскопія мокротиння та інші дослідження біологічних зразків. Культуральне дослідження також допомагає при проведенні ТМЧ за методом фенотипування, що є критично важливим під час діагностики ТБ. Проте виконання культуральних досліджень потребує значної логістики та оснащених належним чином лабораторій для обмеження ризику перехресного забруднення, забезпечення належного росту бактерій та

відповідності іншим стандартам якості. Крім вимог щодо ресурсів, проведення культурального дослідження потребує певного часу – очікування результатів може тривати тижні або місяці, що істотно контрастує з відносно швидким отриманням результатів прямої мікроскопії (проте мікроскопія не може підтвердити життєздатність мікобактерій). Хоча за допомогою молекулярних технік зараз можна провести швидке та надійне діагностування, вони не можуть замінити культуральне дослідження або мікроскопію при проведенні моніторингу бактеріологічного статусу під час лікування.

Доказові дані, використані для дослідження додаткової цінності культуральних досліджень порівняно із застосуванням лише мікроскопії мокротиння, а також визначення оптимальної частоти моніторингу, було отримано з додаткової вибірки ІДП з Південної Африки, наданих ВООЗ для оновлення 2018 р. Загалом до цієї вибірки було включено дані 26 522 пацієнтів. З них 22 760 медичних карт було виключено з наступних причин: 11 236 – смертельні наслідки або втрата з подальшого спостереження; 698 – успішний результат, але тривалість лікування становила менше 17,5 місяця; 1357 – наявність у записах менше шести зразків бакпосіву; 1632 – відсутність записів про культуральне дослідження на вихідному рівні; 2502 – наявність негативних результатів базових культуральних досліджень; 2920 – негативний результат мікроскопії мокротиння на вихідному рівні або відсутність записів щодо проведення цього дослідження; 2415 – недостатня кількість даних мікроскопії мокротиння для порівняння з даними культурального дослідження. Отже, для відповіді на запитання РІСО 11 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.) залишилися ІДП 3762 пацієнтів з МР/Риф-ТБ (з них 1,8% були дітьми віком до 15 років), що отримували лікування МРТБ між 2010 та 2015 рр. із застосуванням довгострокових схем та мали результати мікроскопічних і культуральних досліджень, які проводили щомісяця протягом лікування. Приблизно 60% з цих пацієнтів мали позитивний ВІЛ-статус. Аналіз зосереджувався на визначенні, чи є необхідним проведення культурального дослідження щомісяця порівняно з мікроскопією мокротиння щомісяця або культуральним дослідженням кожні два місяці, щоб не пропустити неефективність лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ. Також було обговорено ризики невдачі лікування у пацієнтів, що не мають культуральної конверсії через 6 міс лікування або пізніше (див. Розділ 5.4 і таблицю 5.1). За цими даними неможливо визначити результат при набутті (посиленні) додаткової медикаментозної резистентності та оцінити, чи частота проведення культурального дослідження/мікроскопії мокротиння мала ідентичний вплив на невдачу лікування МРТБ у пацієнтів на короткостроковій схемі протягом 9–12 міс, як передбачено у запитанні РІСО 11 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.). При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як умовну.

При проведенні метааналізу ІДП було порівняно: 1) ефективність цих двох методів щодо чутливості/специфічності; 2) частоту проведення культурального дослідження щомісяця та кожні два місяці із визначенням мінімальної частоти тестування, необхідної для попередження затримок початку лікування. Метою було порівняння двох видів тестування у контексті прогнозу невдачі лікування або виникнення рецидиву.

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

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



**Таблиця 5.1. Приблизні співвідношення шансів (95% ДІ) неефективності лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ без культуральної конверсії до кінця послідовних місяців лікування порівняно з пацієнтами із конверсією, наведене за методом тестування; метааналіз ІДП для запитання РІСО 11 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.) (Південна Африка, n=3762)**

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

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

### **5.3. Зауваження щодо підгруп**

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

**Пацієнти віком до 15 років** з МР/Риф-ТБ склали менше 2% у метааналізі ІДП, проведеного для запитання РІСО 11 (МР/Риф-ТБ, 2018 р.). Діти молодшого віку зазвичай не можуть спонтанно виділити достатню кількість мокротиння для проведення бактеріологічного дослідження (зазвичай у багатьох з них визначають негативний результат за мікроскопією мокротиння). У таких пацієнтів культуральне дослідження може бути більш чутливим засобом виявлення життєздатних мікобактерій ТБ, навіть якщо у мокротинні або в інших зразках наявною є незначна їх кількість – нижче порогової чутливості прямої мікроскопії. При цьому у дітей, що не можуть відхаркувати, можна брати шлункові аспірати або індуковане мокротиння, проте повторення таких тестів щомісяця може бути неприйнятним.

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

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

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

#### **5.4. Впровадження рекомендацій**

Для забезпечення належної лабораторної діагностики ТБ необхідною умовою є взяття якісних зразків мокротиння. Крім того, в лабораторіях має бути достатньо місця для забезпечення якості, безпеки та ефективності надання послуг клієнтам, які проходять тестування, із дотриманням норм безпеки для лабораторного персоналу, пацієнтів та відвідувачів (97). Деякі країни мають певні труднощі, пов'язані із впровадженням та забезпеченням належної якості культурального дослідження мокротиння, що впливає на дану рекомендацію, оскільки вона передбачає доступ до лабораторій для проведення культурального дослідження щодо ТБ. Мікроскопія мокротиння та культуральне дослідження також залежать від якості зразка мокротиння, тому необхідною умовою для отримання валідного результату культурального дослідження є взяття зразків належної якості із дотриманням стандартів щодо підтримки життєздатності мікобактерії ТБ під час їх транспортування до лабораторії.

При лікуванні пацієнтів з МРТБ у програмних умовах лікар зазвичай покладається не лише на результати бактеріологічних тестів, а й враховує певні маркери відповіді на лікування або прогресування захворювання, зокрема загальний стан пацієнта, поступове підвищення показників маси тіла, динаміку проявів захворювання, показники дослідження крові та результати візуального обстеження (наприклад, рентгенографії грудної клітки). Потенційне використання дослідження Xpert MTB/RIF при проведенні моніторингу щодо відповіді на лікування ще не визначено (98, 99).

Більш часте проведення культурального дослідження потребуватиме наявності належних ресурсів як для лабораторій, що проводять тестування, так і для пацієнтів, яким, можливо, доведеться частіше відвідувати медичні заклади та оплачувати тестування. Врахування цінностей і вподобань пацієнта є важливими умовами забезпечення більш прийнятної та пацієнт-орієнтованої надання медичних послуг. Розширення моніторингу не слід впроваджувати за рахунок перенавантаження лабораторій або порушення рівності доступу до медичних послуг шляхом запозичення ресурсів з інших важливих компонентів програми.

### **5.5. Моніторинг та оцінювання**

Результати культурального дослідження та мікроскопії мокротиння пацієнтів, що проходять лікування МРТБ, необхідно заносити до Реєстру протитуберкульозної терапії другого ряду, а також до відповідних лабораторних реєстрів (41). Іноді такі реєстри можуть бути складовою електронної лабораторної або інформаційної системи для пацієнтів, що істотно полегшує доступ до даних кількох користувачів у реальному часі, а також може сприяти обмеженню виникнення помилок. Для керівників програм з лікування ТБ важливим є оцінювання записів у реєстрі протитуберкульозної терапії другого ряду щодо повноти дослідження як культурального, так і мікроскопії мокротиння, виявлення будь-яких розбіжностей між двома методами та визначення цілісності рішення щодо зміни схеми або визначення результату (наприклад, чи достатньою є кількість негативних результатів культуральних досліджень, щоб результат лікування класифікувати як «одужання?»). Занесення до інформаційних систем для пацієнтів таких індикаторів ефективності, як показники контамінації, час оброблення та кількість культуральних досліджень без отримання належного результату тестування, допоможе покращити якість надання медичних послуг. У випадку отримання повторного позитивного результату культурального дослідження важливим є проведення повторного тестування щодо медикаментозної чутливості або резистентності.

## Розділ 6. Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів, що отримують протитуберкульозне лікування за схемами другого ряду

### 6.1. Рекомендація

#### Рекомендація

6.1. Призначення АРТ рекомендовано якомога раніше (протягом перших восьми тижнів) після початку протитуберкульозної терапії всім пацієнтам з ВІЛ та ЛС-ТБ, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4.

*(Наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

### 6.2. Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація цього розділу стосується одного запитання PICO.

#### Запитання PICO 12 (ЛС-ТБ, 2011 р.)

Чи застосування препаратів із перехресною токсичністю та потенційно адитивним ефектом у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та ЛС-ТБ, що отримують АРТ, призведе до одужання або інших результатів лікування порівняно до уникнення застосування таких препаратів<sup>56</sup>?

Для оцінювання результатів лікування пацієнтів було переглянуто доказові дані 10 досліджень (100–109) із спільним застосуванням протитуберкульозних препаратів другого ряду та антиретровірусних препаратів. Жодні дані не надходили з РКД. Були доступними ІДП 217 пацієнтів з ЛС-ТБ, з яких 127 отримували АРТ. Рівень якості доказових даних в окремих обсерваційних дослідженнях варіював від низького до дуже низького.

### 6.3. Огляд результатів

Існують доказові дані низької якості щодо інших результатів, які було визначено як критичні або важливі для прийняття рішень (наприклад, загрозливі для життя ускладнення при застосуванні препаратів другого ряду для лікування ЛС-ТБ, частота конверсії мокротиння при проведенні мікроскопії або культурального дослідження, взаємодія антиретровірусних препаратів та протитуберкульозних препаратів, відмова від лікування). Наявні дані не дозволяють оцінити ряд інших важливих результатів, а саме – уникнення набуття додаткової медикаментозної резистентності, запобігання

<sup>56</sup> Результати лікування, розглянуті для цього запитання, охоплювали наступне: 1) одужання (невдача лікування); 2) своєчасний початок відповідного лікування; 3) попередження набуття або посилення медикаментозної резистентності; 4) виживаність (смертність від ТБ); 5) період ремісії після завершення курсу лікування; тривале одужання (рецидив); 6) надання послуг з підтримки прихильності до лікування (відмова чи переривання лікування через відсутність прихильності); 7) охоплення популяції або доступ до відповідного лікування ЛС-ТБ; 8) проведення мікроскопії мокротиння або культурального дослідження під час лікування; 9) прискорене виявлення медикаментозної резистентності; 10) уникнення непотрібного лікування МРТБ; 11) охоплення популяції або доступ до діагностики ЛС-ТБ; 12) запобігання або припинення передачі ЛС-ТБ іншим людям, зокрема іншим пацієнтам та медпрацівникам; 13) визначення найкоротшої можливої тривалості лікування; 14) уникнення побічних реакцій та ускладнень при застосуванні протитуберкульозних препаратів; 15) витрати для пацієнта, зокрема прямі витрати на медичну допомогу та інші витрати (на транспорт, втрата заробітку через непрацездатність); 16) подолання ознак та симптомів ТБ; здатність продовжувати звичайну життєдіяльність; 17) взаємодія протитуберкульозних препаратів з іншими лікарськими засобами; 18) витрати для програми контролю ТБ.

передачі ТБ, підтримання безрецидивного одужання, встановлення оптимальної тривалості лікування МРТБ, уникнення зайвого лікування МРТБ, скорочення витрат та покращення доступу до отримання відповідних послуг з лікування та догляду.

#### **6.4. Переваги**

Наполеглива рекомендація щодо призначення АРТ базується частково на непрямих доказових даних її застосування у пацієнтів з активною формою ТБ, які свідчать про значний корисний ефект та дуже високий показник смертності, коли АРТ не надається (110), особливо у пацієнтів з вираженою імуносупресією (кількість клітин  $CD4 < 50$  клітин/мм<sup>3</sup>) (111, 112). За відсутності інших специфічних даних у пацієнтів з ЛС-ТБ, що отримують протитуберкульозні препарати другого ряду, рішення про початок АРТ не має відрізнятися від підходу до лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів із лікарсько-чутливим ТБ. Таким чином, АРТ слід починати незалежно від кількості клітин  $CD4$  якомога скоріше, в ідеалі – на другому тижні, але не пізніше восьмого тижня після початку протитуберкульозної терапії (110, 113). Проте пацієнти з ВІЛ-позитивним статусом із тяжкою імуносупресією (наприклад, кількість клітин  $CD4 < 50$  клітин/мм<sup>3</sup>), хворі на ТБ, повинні отримати АРТ протягом перших двох тижнів від початку лікування ТБ (30).

#### **6.5. Ризики**

Успішне впровадження цієї рекомендації буде залежати від наявності більшої кількості працівників, які пройшли спеціальну підготовку щодо догляду за пацієнтами з ВІЛ/ЛС-ТБ та взаємодії препаратів. Ймовірно знадобиться значне підвищення рівня доступу пацієнтів до лікування, доступності самого лікування та надання додаткової підтримки для забезпечення прихильності. Потреба у підвищенні рівня інтеграції послуг щодо лікування ВІЛ і ТБ для ефективного ведення пацієнтів та своєчасного виявлення ускладнень протягом лікування потребуватиме більшого обсягу ресурсів. Для зручності користувача до публікації цієї настанови додається таблиця побічних реакцій, що можуть виникнути внаслідок взаємодії антиретровірусних препаратів та протитуберкульозних препаратів. Оновлена інформація щодо взаємодії антиретровірусних препаратів та протитуберкульозних препаратів доступна онлайн (36).

#### **6.6. Цінності та вподобання**

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

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

### Рекомендація

7.1. У пацієнтів з Риф-ТБ або МРТБ вибірково часткову резекцію легені (лобектомію або клиноподібну резекцію) можна проводити одночасно із застосуванням рекомендованої схеми лікування МРТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

### 7.2. Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація цього розділу стосується одного запитання РІСО.

#### **Запитання РІСО 13 (ЛС-ТБ, 2016 р.)**

Чи призведе до одужання або інших результатів застосування двох втручань (затримка початку лікування та планове хірургічне втручання) при лікуванні пацієнтів з МРТБ<sup>57</sup>?

Хірургічне втручання застосовували для лікування пацієнтів з ТБ ще до появи хіміотерапії. У багатьох країнах воно залишається одним із варіантів лікування ТБ. Враховуючи певні труднощі при виборі належних схем лікування МР/Риф-ТБ та ризику виникнення загрозливих для життя ускладнень, було проведено переоцінювання ролі пульмонарної хірургії щодо скорочення кількості легеневої тканини при стійкій патології, зниження рівня бактеріального навантаження і таким чином покращення прогнозу. Для цього було проведено метааналіз ІДП із врахуванням ефективності різних видів планового хірургічного втручання як додаткового заходу до комбінованої терапії МРТБ (114), а також систематичний огляд і метааналіз на рівні дослідження (115) (див. веб-додаток 6; ЛС-ТБ, 2016 р.). Демографічні, клінічні, бактеріологічні, хірургічні дані та результати лікування пацієнтів з МРТБ було отримано з 26 когортних досліджень із використанням індивідуальних даних дорослих пацієнтів (ІДПд) (61). Підсумки аналізу, зведені у таблицях GRADE, склалися з трьох верств, в яких порівнювали ефективність лікування (наприклад, одужання та завершення лікування) із різними комбінаціями незадовільних результатів лікування, виникненням рецидиву, смертельними наслідками та випадками втрати пацієнта з подальшого спостереження. Два набори таких даних були підготовлені для: 1) часткової резекції легень; 2) пневмонектомії. При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як дуже низьку та низьку залежно від оцінюваного результату та типу дослідження.

<sup>57</sup>Результати включають: 1) одужання/лікування завершено; 2) культуральну конверсію через 6 міс; 3) неефективність лікування; 4) рецидив; 5) виживання (або смертельний наслідок); 6) побічні реакції (ступінь тяжкості, тип, клас органів); 7) прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності).

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

### **7.3. Зауваження щодо підгруп**

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

### **7.4. Впровадження рекомендацій**

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

### **7.5. Моніторинг та оцінювання**

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



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

### 8.1. Рекомендації

#### Рекомендації

8.1. Для пацієнтів, які отримують лікування ТБ, слід проводити просвітницькі заходи та консультивання щодо захворювання й формування прихильності до лікування.

*(Наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)*

8.2. Рекомендовано запропонувати комплекс втручань з формування прихильності до лікування<sup>58</sup> пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, разом з вибором варіанту проведення терапії<sup>59</sup>.

*(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*

8.3. Рекомендовано запропонувати один чи декілька з наступних заходів щодо формування прихильності до лікування (додаткових та не взаємовиключних) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, або надавачам медичних послуг:

- д) відстеження<sup>60</sup> та/або цифровий моніторинг прийому лікарських засобів<sup>61</sup> *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних);*
- е) матеріальна допомога<sup>62</sup> пацієнту *(умовна рекомендація, середня якість доказових даних);*
- ж) психологічна підтримка<sup>63</sup> пацієнта *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних);*
- з) навчання персоналу<sup>64</sup> *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних).*

8.4. Пацієнтам, що отримують лікування ТБ, можна запропонувати такі варіанти нагляду за лікуванням:

- г) DOT на рівні громади або за місцем проживання, на відміну від DOT у закладі охорони здоров'я або лікування без нагляду *(умовна рекомендація, середня якість доказових даних);*

<sup>58</sup> Втручання щодо підвищення рівня прихильності до лікування включають надання соціальної підтримки, зокрема матеріальної допомоги (наприклад, забезпечення продуктами харчування, надання фінансової допомоги або покриття транспортних витрат), психологічної підтримки, здійснення нагляду (візити до місця проживання пацієнта або залучення цифрових технологій, наприклад, SMS-повідомлення або телефонні дзвінки), проведення моніторингу прийому препаратів та навчання персоналу. Втручання слід вибирати, виходячи з оцінювання індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавачів медичних послуг та умов впровадження.

<sup>59</sup> Варіанти нагляду за лікуванням включають DOT, не щоденне DOT, VOT або лікування без нагляду.

<sup>60</sup> Відстеження означає спілкування з пацієнтом, включаючи SMS-повідомлення, телефонні дзвінки (голосові повідомлення) або візити за місцем проживання пацієнта.

<sup>61</sup> Контроль за прийомом препаратів може здійснюватися за допомогою цифрового приладу, що вимірює час між відкриттям боксу з лікарськими засобами та може мати функцію голосового нагадування або надсилання SMS для нагадування пацієнту про необхідність прийому препаратів, а також записувати час відкриття контейнеру для таблеток.

<sup>62</sup> Матеріальною допомогою можуть бути продовольча або фінансова підтримка: харчування, кошики з їжею, 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 має на меті пом'якшити наслідки втрати доходу у зв'язку із захворюванням.

<sup>63</sup> Психологічна підтримка може включати психологічні консультації або групи взаємодопомоги.

<sup>64</sup> 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.

- д) DOT під наглядом надавачів медичних послуг без медичної освіти, які пройшли відповідне навчання, або медичних працівників, на відміну від DOT під наглядом членів родини або лікування без нагляду (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*);
- е) VOT може замінити DOT у разі доступності технологій відеозв'язку і можливості належним чином організувати та забезпечити все необхідне для цього нагляду надавачам медичних послуг та пацієнтам (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

8.5. Пацієнти з МРТБ мають проходити лікування переважно амбулаторно, а не за моделями, що здебільшого передбачають госпіталізацію.

(*Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*)

8.6. Рекомендовано впровадження децентралізованої моделі лікування пацієнтів з МРТБ, на відміну від централізованої.

(*Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*)

## 8.2. Обґрунтування та доказові дані

Рекомендації цього розділу стосуються трьох запитань РІСО.

### ***Запитання РІСО 14 (ЛЧ-ТБ, 2017 р.)***

Чи сприятиме підвищення прихильності до лікування отриманню наведених нижче результатів у пацієнтів з ТБ<sup>65</sup>?

### ***Запитання РІСО 15 (ЛС-ТБ, 2011 р.)***

Чи проведення амбулаторної терапії, порівняно зі стаціонарним лікуванням, призведе до наведених нижче результатів у пацієнтів з МРТБ<sup>66</sup>?

### ***Запитання РІСО 16 (ЛЧ-ТБ, 2017 р.)***

Чи надання децентралізованих послуг з лікування та догляду у пацієнтів з МРТБ призведе до наведених нижче результатів<sup>67</sup>?

<sup>65</sup> Результати включають: 1) прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності); 2) результати традиційного лікування ТБ: одужання або завершення курсу лікування, невдача лікування, рецидив, виживання/смертність; 3) побічні реакції внаслідок прийому протитуберкульозних препаратів (ступінь тяжкості, тип, клас органів); 4) вартість для пацієнта, зокрема прямі медичні витрати та інші витрати (на транспорт, втрата заробітку через непрацездатність); 5) вартість для системи охорони здоров'я.

<sup>66</sup> Результати включають: 1) одужання (невдача лікування); 2) своєчасний початок відповідного лікування; 3) попередження набуття або посилення медикаментозної резистентності; 4) виживаність (смертність від ТБ); 5) період ремісії після завершення курсу лікування; тривале одужання (рецидив); 6) надання послуг з підтримки прихильності до лікування (відмова чи переривання лікування через відсутність прихильності); 7) охоплення популяції або доступ до відповідного лікування ЛС-ТБ; 8) проведення мікроскопії мокротиння або культурального дослідження під час лікування; 9) прискорене виявлення медикаментозної резистентності; 10) уникнення непотрібного лікування МРТБ; 11) охоплення популяції або доступ до діагностики ЛС-ТБ; 12) запобігання або припинення передачі ЛС-ТБ іншим людям, зокрема іншим пацієнтам та медпрацівникам; 13) визначення найкоротшої можливої тривалості лікування; 14) уникнення побічних реакцій та ускладнень при застосуванні протитуберкульозних препаратів; 15) витрати для пацієнта, зокрема прямі витрати на медичну допомогу та інші витрати (на транспорт, втрата заробітку через непрацездатність); 16) подолання ознак та симптомів ТБ; здатність продовжувати звичайну життєдіяльність; 17) взаємодія протитуберкульозних препаратів з іншими лікарськими засобами; 18) витрати для програми контролю ТБ.

<sup>67</sup> Результати включають: 1) прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності); 2) результати традиційного лікування ТБ: одужання або завершення курсу лікування, невдача лікування, рецидив, виживання/смертність; 3) побічні реакції внаслідок прийому протитуберкульозних препаратів (ступінь тяжкості, тип, клас органів); 4) набуття (посилення) медикаментозної резистентності; 5) вартість для пацієнта, зокрема прямі медичні витрати та інші витрати (на транспорт, втрата заробітку через непрацездатність); 6) вартість для системи охорони здоров'я.

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

При підготовці даної настанови було проведено систематичний огляд, що базувався на синтезі даних РКД (116–123) та обсерваційних досліджень (124–137), причому перевагу надавали результатам РКД. Було проведено порівняння результатів DOT та лікування без нагляду у стандартних умовах лікування без надання послуг з додаткової підтримки прихильності. Послуги DOT надавалися медпрацівником, членом родини або громади за місцем проживання, у громаді пацієнта або у медичному закладі. Зазвичай послуги DOT надавали щоденно. Основну увагу ГРН приділила даним РКД із систематичного огляду. Якщо дані РКД були обмеженими або недоступними, проводили аналіз даних обсерваційних досліджень із зазначенням їх результатів. Проте такі дані слід інтерпретувати обачливо через їх обмежену кількість у дослідженні, враховуючи, що зв'язок між ними зумовлений різними факторами. Наприклад, у неконтрольованих обсерваційних дослідженнях пацієнтам з більш тяжкою формою захворювання або вищим ризиком відсутності прихильності до лікування ймовірніше призначали DOT, а пацієнтам з менш тяжкою формою захворювання або меншою ймовірністю порушення режиму – лікування без нагляду. При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як дуже низьку та середню залежно від оцінюваного результату та типу дослідження.

За даними порівняння DOT із лікуванням без нагляду, пацієнти, що отримували послуги DOT, мали вищі показники ефективності лікування, прихильності та культуральної конверсії мокротиння протягом двох місяців; також дещо знизився показник втрати з подальшого спостереження та набуття медикаментозної резистентності. Проте у пацієнтів, що отримували послуги DOT, було відзначено дещо вищий показник виникнення рецидиву захворювання. ГРН було відзначено, що загалом недостатньо доказів для визначення чіткої переваги застосування тільки DOT над лікуванням без нагляду або навпаки. Проте було виявлено доказові дані, за якими певні підгрупи пацієнтів (наприклад, ЛЖВ з ТБ) із ризиком відсутності прихильності до лікування ймовірно отримують більше переваг від DOT, ніж

інші пацієнти; або впровадження конкретних моделей надання DOT (наприклад, залежно від місця або надавача послуг DOT) ймовірно є більш дієвим за інші. Також відзначено, що результати лікування у пацієнтів, які отримували послуги з прихильності до лікування (наприклад, проведення просвітницьких заходів для пацієнтів, навчання персоналу, надання матеріальної та психологічної підтримки, нагляд та використання цифрового приладу для нагадування щодо прийому препаратів) у поєднанні з DOT або лікуванням без нагляду, істотно покращувалися, порівняно із застосуванням лише DOT або лікуванням без нагляду (*див. нижче*). Для порівняння DOT та лікування без нагляду у ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ були доступними лише когортні дослідження (138–154), більшість з яких проводили ще до періоду впровадження АРТ або невдовзі після появи початкової АРТ для ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ (150–153). Як зазначено вище, послуги DOT надавалися різними людьми у різних умовах, як у місцях проживання пацієнтів, так і в медичних закладах, подекуди – під час початкової інтенсивної фази – у стаціонарі. У декількох дослідженнях застосовували заохочення або надавали послуги DOT лише пацієнтам, яких вважали особами з високим ризиком втрати з-під нагляду. У ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ, що отримували лікування без нагляду, відзначено нижчі показники ефективності лікування, завершення курсу лікування та одужання. Вони мали вищі показники смертності, невдачі лікування та втрати з подальшого спостереження. Доказові дані свідчать про отримання більшої переваги від DOT у підгрупі ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ, ніж у загальній групі пацієнтів з ТБ, тому надання лікування без нагляду не рекомендовано у ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ. Підвищений рівень взаємодії препаратів або більш тяжка форма захворювання в цій когорті обумовлює отримання більших переваг від DOT, ніж від лікування без нагляду. Під час проведення систематичного огляду також було розглянуто застосування DOT і лікування без нагляду у пацієнтів з МРТБ, проте кількість даних когортного дослідження була обмеженою (141). Було відзначено вищі показники смертності та низького рівня прихильності до лікування й нижчі показники завершення лікування у пацієнтів з МРТБ, що отримували лікування без нагляду, порівняно з особами, що отримували послуги DOT, проте різниця була незначною.

**Надавачі послуг DOT.** Для проведення аналізу впливу надавачів послуг DOT щодо прихильності до лікування порівняно із лікуванням без нагляду було розглянуто наявні дані РКД (118, 120–122) та обсерваційних досліджень (126, 129, 131, 136, 139, 144, 146, 147, 149, 150, 154, 155). Надавачів цих послуг було розподілено на групи медичних працівників, працівників без медичної освіти та членів родини. До групи медичних працівників увійшов персонал різних рівнів системи охорони здоров'я, що пройшов медичну підготовку: медсестри, лікарі та медико-санітарні працівники з громади, що пройшли відповідну підготовку. До групи

працівників без медичної освіти увійшли вчителі, волонтери з громади та традиційні цілителі. При наданні послуг DOT працівниками без медичної освіти було відзначено вищі показники ефективності лікування та одужання, і дещо нижчі показники втрати з подальшого спостереження, ніж при лікуванні без нагляду. Пацієнти, що отримували послуги DOT від членів родини, мали вищі показники ефективності лікування і нижчі показники втрати з подальшого спостереження, ніж пацієнти, що отримували лікування без нагляду. При наданні послуг DOT медичним працівником було відзначено вищі показники одужання та прихильності до лікування і нижчий рівень виникнення рецидиву й набуття медикаментозної резистентності порівняно із лікуванням без нагляду. Було також досліджено отриманий вплив щодо результатів залежно від типу надавачів DOT. Було також проведено порівняння результатів DOT, наданих медичними працівниками та надавачами послуг без медичної освіти. Доступними були лише дані обсерваційних досліджень (126, 129, 146, 156–160). У пацієнтів, які отримували послуги DOT від працівників без медичної освіти (у порівнянні з медичними працівниками), було відзначено дещо вищий рівень ефективності лікування та нижчий рівень смертності, невдачі лікування та втрати з подальшого спостереження, хоча різниця не була статистично значущою. При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як дуже низьку та високу залежно від оцінюваного результату та типу дослідження.

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

**Місце надання послуг DOT.** За даними РКД та обсерваційних досліджень було проаналізовано, яким чином місце надання послуг DOT впливає на результат лікування. Місця надання цих послуг було розподілено таким чином: у громаді або за місцем проживання пацієнта та у медичному закладі (118, 120, 121, 124, 131, 136, 144, 146, 149, 150, 161–198). DOT у громаді або вдома було визначено як DOT, що надається у громаді близько до місця проживання пацієнта або місця його роботи, тобто місце надання цих послуг знаходилось неподалік від пацієнтів. DOT у медичному закладі визначали як послуги, що надають у медичному центрі, клініці або лікарні. Також відзначено окремі випадки, коли послуги DOT надавали медичні

працівники у громаді або за місцем проживання пацієнта. При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як дуже низьку та високу залежно від оцінюваного результату та типу дослідження. При порівнянні місць надання послуг DOT було відзначено, що надання цих послуг саме вдома або у громаді мало вищі показники ефективності лікування, одужання, завершення курсу лікування та досягнення культуральної конверсії на 2-му місяці. Порівняно з DOT у медичному закладі, DOT у громаді або за місцем проживання також супроводжувалося нижчим рівнем смертності та невдачі лікування. За результатами РКД, при порівнянні DOT у громаді, вдома або у медичному закладі з лікуванням без нагляду значних відмінностей не відзначено. Проте у когортних дослідженнях відзначено вищі показники ефективності та прихильності до лікування і нижчі показники втрати з подальшого спостереження при проведенні DOT у громаді або вдома, ніж при лікуванні без нагляду. За даними обсерваційних когортних досліджень також відзначено нижчі показники завершення лікування та дещо вищі показники невдачі лікування і втрати з подальшого спостереження при наданні послуг DOT у медичному закладі, ніж при лікуванні без нагляду. Таким чином, DOT у громаді або за місцем проживання пацієнта є пріоритетнішим варіантом надання цих послуг, ніж DOT у медичному закладі та лікування без нагляду. Поєднуючи доказові дані щодо надавачів послуг DOT та місць надання цих послуг, DOT слід надавати переважно за місцем проживання пацієнта або у громаді із залученням медичного працівника або кваліфікованого надавача послуг без медичної освіти. Надання послуг DOT у медичному закладі, DOT із залученням членів родини, а також лікування без нагляду, не є пріоритетними варіантами.

**VOT.** Було оцінено дані тільки двох когортних досліджень, проведених у країнах з високим рівнем доходу; дані щодо країн з низьким або середнім рівнем доходу були відсутні (199, 200). В цих дослідженнях порівнювали особистісне надання послуг DOT із VOT, що проводили у реальному часі. У пацієнтів, які отримували VOT, не відзначено статистично значущої різниці у показниках завершення лікування та рівня смертності порівняно з пацієнтами, що отримували особистісне DOT. При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як дуже низьку. Хоча були певні занепокоєння щодо упередженого характеру та низької достовірності отриманих доказових даних для VOT, оскільки дослідження проводили тільки у країнах з високим рівнем доходів, результати цих двох когортних досліджень свідчать, що надання особистісних послуг DOT не було кращим за VOT. DOT є стандартом догляду, дотримання якого прагнуть при впровадженні більшості програм, навіть якщо на практиці багатьом пацієнтам доводиться отримувати лікування без нагляду через нестачу

ресурсів. Перевагою використання VOT є потенціальна можливість спостереження за прихильністю до лікування на відстані, навіть коли люди подорожують і не мають можливості відвідувати надавача DOT. VOT також є гнучкішим до розкладів людей, бо пропонує віртуальне спостереження в будь-який час протягом дня. VOT може допомогти у досягненні кращого рівня взаємодії з пацієнтами, потребує меншого обсягу витрат та створює меншу незручність порівняно з особистісним DOT. VOT можна використовувати як окремий захід, разом із особистісним DOT або іншими варіантами спостереження за прийомом лікарських засобів. Наприклад, не очікується, що VOT буде єдиним варіантом нагляду протягом усього курсу лікування. Крім того, технології, необхідні для надання VOT (наявність швидкісного інтернету і смартфона), стають все більш доступними в умовах обмежених ресурсів. Крім того, варіанти надання VOT розвиваються (наприклад, розширена можливість спілкування у режимі реального часу на додаток до записаного відео), і тому у найближчому майбутньому ймовірно є поява доказових даних та досвіду найкращих практик, зокрема з поточних РКД. Переваги VOT можуть стати більш очевидними у міру того, як програми зможуть обирати ті форми VOT, які найкраще відповідають їхнім потребам. Впровадження послуг VOT може бути особливо корисним для зниження рівня навантаження на системи охорони здоров'я у країнах з низьким та середнім рівнем доходів.

#### **Комплекс комбінованих втручань з прихильності до лікування.**

При проведенні огляду впливу комбінованих втручань з прихильності до лікування було проаналізовано дані як РКД, так і обсерваційних досліджень (165–171, 200–206). При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як дуже низьку та середню залежно від оцінюваного результату та типу дослідження. При порівнянні даних пацієнтів, що отримували комбіновані втручання з прихильності до лікування разом із DOT або лікуванням без нагляду, з особами, що отримували тільки DOT або лікування без нагляду, в пацієнтів, що отримували комбіновані втручання з прихильності до лікування, було відзначено вищі показники ефективності лікування, завершення курсу лікування, одужання та прихильності до лікування, а також нижчий рівень смертності та втрати з подальшого спостереження. Було впроваджено різні втручання з прихильності до лікування (таблиця 8.1). До їх складу входили різні варіанти навчання пацієнтів, навчання персоналу, надання матеріальної підтримки (наприклад, продукти харчування, грошова винагорода, оплата проїзду, бонуси за досягнення цілей лікування), психологічної підтримки та послуг з консультування. Заходи з підвищення рівня прихильності до лікування також включали візити до місця проживання пацієнта, використання цифрових технологій (наприклад, SMS, телефонні дзвінки) або моніторинг прийому препаратів. Такі заходи слід обирати із врахуванням індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавача послуг та умов їх реалізації.

**Таблиця 8.1. Втручання з прихильності до лікування**

Втручання з прихильності до лікування	Описання
Навчання пацієнта	Навчання з медичних питань консультування.
Навчання персоналу	Навчання, графік або візуальні нагадування, навчальні та настільні засоби для нагадування та допомоги у прийнятті рішень.
Матеріальна підтримка	<p>Надання продуктів харчування або фінансової допомоги, наприклад, харчування, продуктові кошики, харчові добавки, продовольчі купони, проїзні на транспорт, кишенькові гроші, житлові пільги або фінансова винагорода.</p> <p>Надання такої підтримки стосується непрямих витрат пацієнтів або їх опікунів щодо доступу до медичного обслуговування та може пом'якшити наслідки втрати доходу, пов'язані із захворюванням.</p>
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. Він може мати функцію голосового нагадування або надсилання SMS для нагадування пацієнту про необхідність прийняти препарати із записом часу відкривання боксу.

**Відстеження та застосування цифрових технологій замість VOT.** Під час проведення РКД та обсерваційних досліджень використовували різні методи відстеження (199, 200, 207–219). Ці втручання могли включати SMS, телефонні дзвінки або автоматичні телефонні нагадування. Пацієнти, що пропустили прийом або не забрали лікарські засоби, отримували лист-нагадування або до місця їх проживання приходив медичний працівник. Для допомоги медичним працівникам у відстеженні пацієнтів також використовували цифровий прилад для прийому лікарських засобів або систему відеонагляду в клініці. Цифрові прилади для контролю прийому препаратів можуть вимірювати час між відкриттям боксу з таблетками, мати функцію голосового нагадування, реєструвати відкриття боксу або надсилати



SMS-повідомлення для нагадування пацієнту про необхідність прийняти лікарські засоби. При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як дуже низьку та низьку залежно від оцінюваного результату та типу дослідження. При застосуванні методів відстеження – відвідування вдома або спілкування за допомогою мобільного телефону (SMS або телефонні дзвінки) – відзначено вищі показники ефективності лікування, прихильності до лікування та культуральної конверсії на 2-му місяці, а також нижчі показники смертності, втрати з подальшого спостереження та розвитку медикаментозної резистентності. При дослідженні ефективності заходів лише із застосуванням мобільного телефону (SMS або телефонні дзвінки) було виявлено вищі показники ефективності лікування, одужання і досягнення культуральної конверсії на 2-му місяці, а також нижчі показники невдачі лікування, втрати з подальшого спостереження, неналежної прихильності та незадовільних результатів. При застосуванні приладів для прийому лікарських засобів відзначено вищі показники прихильності та більш сприятливі результати лікування, а при застосуванні комплексу втручань з надсиланням SMS та використанням приладів для прийому препаратів також відзначено вищий рівень прихильності, ніж за відсутності будь-яких втручань. Проте слід зазначити, що для всіх медичних втручань із застосуванням цифрових технологій доступною була лише невелика кількість досліджень. Незважаючи на всі переваги втручань із застосуванням цифрових технологій та методів відстеження, включаючи VOT, все ж необхідно зберегти практику надання безпосередньої підтримки пацієнту із можливістю його взаємодії з медпрацівниками. Тому наведені втручання слід розглядати як засоби, що сприяють кращій комунікації з медпрацівником, але не замінюють інші втручання з формування прихильності до лікування. На практиці очікується, що SMS, телефонні дзвінки та VOT можуть замінити DOT протягом деякого часу, але не всього періоду лікування, сприяючи створенню пацієнт-орієнтованого підходу до лікування. Втручання із застосуванням мобільних телефонів, відстежень 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 розвинутою телекомунікаційною інфраструктурою.

**Матеріальна підтримка пацієнтів.** Вплив матеріальної підтримки було досліджено як у РКД (178–181), так і в обсерваційних дослідженнях (187, 220–227). Такі втручання включали надання харчування під час проведення DOT, забезпечення щомісячними продуктовими купонами, харчовими добавками та вітамінами. Продовольча підтримка пацієнтів та членів їх родин є важливим заохоченням для пацієнтів з ТБ, оскільки це знижує дуже великі для них витрати, пов'язані із захворюванням на ТБ. Надання продуктів харчування може бути не лише заохоченням, оскільки повноцінне харчування покращує результат лікування, підвищуючи імунітет. Іншими видами матеріальної підтримки можуть бути надання фінансової

допомоги у вигляді фінансових заохочень, пільгового проїзду, грошової винагороди, житлових пільг або фінансових бонусів за досягнення цілей лікування. При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як дуже низьку та високу залежно від оцінюваного результату та типу дослідження. У пацієнтів, що отримували матеріальну підтримку, відзначено вищі показники ефективності лікування, завершення курсу лікування та кращі показники культуральної конверсії, а також нижчі показники невдачі лікування та втрати з подальшого спостереження, ніж у пацієнтів, що не отримували такої підтримки. Слід зазначити, що усі наведені дослідження проводили у країнах з низьким та середнім рівнем доходів, отже, вірогідно, такі заохочення за подібних умов мали значну цінність для пацієнтів. Проте надання матеріальної підтримки мало б значну цінність навіть для пацієнтів у країнах з високим рівнем доходів, особливо в яких не налагоджено систему соціального забезпечення, адже ТБ – це хвороба бідності. Відповідно до результатів проаналізованих досліджень, матеріальну підтримку зазвичай надавали вразливішим групам населення, що сприяло більш справедливому та рівному доступу пацієнтів до медичних послуг. Проте, якщо такі заохочення застосовують несправедливо, проблема нерівного доступу до медичних послуг може навпаки погіршитися. Розподіл матеріальної підтримки, певно, залежить від місцевого контексту та може мати різний вплив у межах країни та між країнами.

**Просвітницька робота або консультування пацієнта.** За даними огляду результатів РКД (173–176) та обсерваційного дослідження (184) було проведено аналіз переваг просвітницької роботи з пацієнтами. При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як дуже низьку та середню залежно від оцінюваного результату та типу дослідження. У пацієнтів, які були належним чином поінформовані або отримали консультування, було відзначено вищі показники щодо ефективності лікування, завершення курсу лікування, одужання та формування прихильності до лікування, а також нижчі показники втрати з подальшого спостереження. Слід зазначити, що у даному контексті «консультування» відноситься до просвітництва, а не до психологічної допомоги. Санітарно-просвітницька робота з пацієнтами може включати проведення усного чи письмового інструктажу медпрацівником або фармацевтом. Такий інструктаж може проводитися одноразово по завершенню інтенсивної фази лікування або під час кожного прийому протягом подальшого спостереження. До інструктажу може бути залученим медпрацівник або представник з соціального оточення та члени родини пацієнта. Необхідно впевнитися, що просвітницьку роботу та консультування проводять відповідно до місцевих культурних норм. Крім того, може знадобитися докладання особливих зусиль при просвітництві пацієнтів з маргіналізованих груп населення.

**Навчання персоналу.** Навчання персоналу може включати тренінги за принципом «рівний–рівному», надання навчальних посібників, що допоможуть розпочати розмову з пацієнтом, інші засоби, що стануть у нагоді під час прийняття рішень, такі як пам'ятки, а також навчання персоналу лабораторій. Ці втручання було розглянуто як у РКД, так і в обсерваційних дослідженнях (177, 178, 227, 228). При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як дуже низьку та середню залежно від оцінюваного результату та типу дослідження. При навчанні персоналу відзначено вищі показники ефективності лікування та дещо нижчі показники смертності і втрати з 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 протитуберкульозні клуби, що було досліджено у РКД, так і в обсерваційних дослідженнях (165, 183, 229). При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як дуже низьку та високу залежно від оцінюваного результату та типу дослідження. 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 подальшого спостереження. Проте у ГРН виникло занепокоєння стосовно чинників, які могли спровокувати конфлікт у цих дослідженнях через ступінь тяжкості захворювання в групах, що отримували підтримку. Крім того, розподіл пацієнтів за групами підтримки не завжди був рандомізованим. Враховуючи ці дані, необхідно також зазначити, що варіанти надання психологічної підтримки бувають дуже різними та не можуть відповідним чином бути відображеними у даному огляді. Для підвищення рівня доступу до медичних послуг психологічну підтримку насамперед слід надавати найбільш вразливим маргіналізованим групам населення.

**Амбулаторне лікування.** Результати моделей догляду при МРТБ, що переважно базувалися на досвіді амбулаторного лікування, було порівняно із лікуванням в умовах стаціонару. Дані для порівняння було отримано з дослідження щодо економічної ефективності, проведеного у чотирьох країнах: Естонії та Російській Федерації (Томська область) (230), Перу (231) та Філіппінах (232). Дизайн цих обсерваційних досліджень не дозволив напряму порівняти результати між моделями надання допомоги. Враховуючи, що жодне з цих досліджень не було РКД, якість доказових даних визначено як дуже низьку. На основі аналізу даних з цих чотирьох країн було визначено моделі економічної ефективності для всіх можливих країн-членів ВООЗ (233).

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

**Децентралізований догляд.** З розширенням впровадження Хpert MTB/RIF все більше пацієнтів проходять діагностику та отримують лікування МРТБ. Надання послуг з лікування та догляду у децентралізованих медичних закладах є практичним підходом до розширення масштабів надання допомоги пацієнтам, що потребують лікування МРТБ. Було проведено систематичний огляд для порівняння децентралізованого і централізованого підходів до лікування та догляду у пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим МРТБ та виявлення доказових даних щодо можливого ризику зниження якості лікування та догляду при застосуванні децентралізованого підходу. Було проаналізовано дані РКД та обсерваційних досліджень, які здебільшого було проведено у країнах з низьким та середнім рівнем доходів (229, 234–241). За даними проведеного огляду, підтверджено рекомендації попередньої настанови (7) щодо переваг амбулаторного лікування над лікуванням у стаціонарі для пацієнтів з МРТБ, але доказові дані стосувалися лише порівняння результатів лікування пацієнтів у лікарнях та за їх межами. В огляді децентралізований догляд було визначено як послуги, що надають у місцевій громаді, де проживає пацієнт, у неспеціалізованих або периферійних медичних закладах із залученням громадських медико-санітарних працівників або медсестер, неспеціалізованих лікарів, волонтерів або осіб з громади, що надають підтримку у лікуванні. Якість доказових даних була дуже низькою або низькою, залежно від оцінюваного результату та типу дослідження.

Послуги з догляду надавали у місцевому закладі, за місцем проживання або на робочому місці пацієнта. Крім ін'єкцій під час інтенсивної фази, до послуг з лікування та догляду долучали DOT та надання підтримки пацієнту. У цій групі коротку фазу госпіталізації, тривалість якої становила менше одного місяця, застосовували при необхідності призначення інтенсивної фази лікування або у разі виникнення ускладнень лікування. Централізований догляд було визначено як лікування у стаціонарі, коли догляд здійснювали лише у спеціалізованих закладах або спеціалістами з лікування ЛС-ТБ протягом усієї тривалості інтенсивної фази лікування або до моменту визначення культуральної конверсії мокротиння. Після цього пацієнти могли отримувати децентралізований догляд. Централізований догляд зазвичай проводили спеціалізовані лікарі або медсестри, він також міг охоплювати надання послуг у централізованих амбулаторних закладах (амбулаторно-поліклінічні заклади, розташовані у централізованій лікарні або поруч із нею). За даними аналізу, відзначено вищі показники ефективності лікування

та скорочення кількості випадків втрати з подальшого спостереження при наданні послуг з лікування та догляду у децентралізованих умовах, ніж у централізованих. Показники ризику виникнення смертельних наслідків та невдачі лікування мінімально відрізнялись у пацієнтів, що отримували децентралізований та централізований догляд.

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

### **8.3. Зауваження щодо підгруп**

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

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

### **8.4. Впровадження рекомендацій**

**Втручання щодо підвищення рівня прихильності до лікування.** Оскільки лише нагляду за лікуванням, вірогідно, буде недостатньо для забезпечення належних результатів лікування ТБ, також необхідним є впровадження додаткових заходів з покращення прихильності до лікування. З усіма пацієнтами, що проходять курс лікування ТБ, слід проводити просвітницьку роботу. Також пацієнтам з ТБ слід запропонувати комплекс інших заходів з формування прихильності до лікування. Такі втручання слід обирати із врахуванням індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавача

послуг та умов впровадження. Щодо втручань із застосуванням телефону або відео-зв'язку, небажання використовувати нові технології може значно ускладнити впровадження таких заходів. Також можуть виникнути побоювання щодо порушення конфіденційності при використанні телефону, тому слід розглянути застосування шифрування та інших засобів захисту приватного життя. Здійсненість таких втручань залежить від телекомунікаційної інфраструктури, наявності телефону та вартості зв'язку. Багато організацій розпочали такі програми, отже, програми боротьби з ТБ можуть скористатися нагодою співпраці та консультування з іншими програмами з надання медичних послуг, які вже мають розвинену інфраструктуру. Безпосередні виконавці (наприклад, національні або місцеві органи влади, партнери у галузі охорони здоров'я) можуть висловлювати небажання сплачувати витрати, пов'язані із заохоченням щодо лікування. Здебільшого вони можуть схилитися до надання матеріальної підтримки окремим меншим підгрупам з особливо високим ризиком (наприклад, пацієнтам з МРТБ). Проте одним з компонентів Стратегії щодо подолання ТБ (234) є забезпечення «соціального захисту та зниження рівня бідності» для пацієнтів з ТБ. Дана настанова наполегливо закликає до впровадження заходів зі «зниження тягаря втрати доходу та покриття немедичних витрат, необхідних для отримання й продовження лікування». Такі запропоновані заходи включають виплату соціальної допомоги, надання продовольчих купонів та продуктових кошиків. За даними огляду, переваги надання матеріальної підтримки відповідають компонентам Стратегії щодо подолання ТБ (234). До розподілу матеріальної допомоги необхідно долучити інфраструктуру урядових та/або неурядових організацій, включаючи механізми боротьби із шахрайством (наприклад, надійні 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.

**Впровадження лікування.** Проведення DOT на рівні громади або за місцем проживання має більше переваг, ніж DOT в умовах медичного закладу, але надання DOT членами родини не має бути першорядним або єдиним варіантом. DOT краще надавати за місцем проживання або на рівні громади із залученням кваліфікованого наглядача чи медпрацівника. При проведенні DOT на рівні громади або у домашніх умовах із залученням медпрацівника можуть виникати певні труднощі, пов'язані з розширенням штату медпрацівників і додатковою витратою їх часу, а також збільшенням витрат на щоденні візити до місця розташування громади або проживання пацієнта. Забезпечення DOT на рівні громади або за місцем проживання призначеним місцевим кваліфікованим наглядачем вважається більш доцільним. Також можливим варіантом є поєднання роботи медпрацівника та призначеного кваліфікованого наглядача при наданні DOT на рівні громади або у домашніх умовах. DOT на рівні громади або за місцем проживання,

вірогідно, буде більш прийнятним та доступним для пацієнтів, ніж інші варіанти DOT. Але при проведенні DOT на рівні громади або за місцем проживання 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. З огляду на можливість складних відносин всередині родини, члени сім'ї не завжди є найкращим вибором для контролю за лікуванням, тобто прийнятність такого наглядача потребує ретельного розгляду із врахуванням національного або місцевого контексту. Якщо члени родини наглядають за лікуванням, необхідним є проведення ретельної перевірки таких осіб та інструктажу. Також необхідно забезпечити додатковий нагляд з боку місцевих наглядачів або медпрацівників, оскільки члени родини не можуть бути єдиним варіантом надання допомоги. Пацієнти все одно потребуватимуть соціальної підтримки, навіть якщо послуги DOT надають члени родини. На початку лікування медпрацівник повинен врахувати наявність потенційних факторів ризику неналежної прихильності до лікування для вибору належного варіанту догляду за лікуванням у кожному окремому випадку. Деякі групи пацієнтів, в яких мало ймовірно є формування належної прихильності до лікування, можуть отримати більше переваг від DOT, ніж інші. Ще одним фактором, який необхідно враховувати при виборі варіанту догляду за лікуванням, є неспроможність дотримання DOT деякими пацієнтами через їх негнучкий графік роботи або певні сімейні зобов'язання. Будь-який варіант лікування, запропонований пацієнту, повинен також супроводжуватися наданням відповідної медичної допомоги, включаючи регулярне отримання протитуберкульозних препаратів, консультації з лікарем або іншими медпрацівниками, за необхідності – безкоштовне лікування ТБ та надання пацієнту важливої інформації щодо лікування ТБ.

**Амбулаторне лікування.** При проведенні моделювання було отримано значну варіабельність витрат. Вартість DALY, яку визначали в амбулаторній моделі в одних умовах, інколи була вищою, ніж витрати на DALY, визначені у стаціонарній моделі в інших умовах. Проте відзначений показник витрат на DALY був нижчим в амбулаторних умовах, ніж у стаціонарних, в переважній більшості (принаймні 90%) випадків, для яких було проведено аналіз економічної ефективності. Варіабельність економічної ефективності залежала від місцевого контексту, що обумовлює широкий діапазон показників вартості загальних медичних послуг та інших немедикаментозних витрат. Незважаючи на обмеженість наявних даних, не було виявлено жодних доказових даних, що суперечили б наведеній рекомендації та свідчили б про вищу ефективність застосування моделі лікування та догляду в умовах стаціонару.

Загальну економічну ефективність догляду за пацієнтами, що отримують лікування МРТБ, можливо покращити за допомогою впровадження амбулаторної моделі. До переваг слід віднести зменшення обсягу необхідних ресурсів і отримання принаймні таких самих, як і у стаціонарних моделях, показників попередження смертельних наслідків серед первинних та вторинних випадків. Отримані результати базуються на проведенні амбулаторного лікування в умовах клініки (пацієнти відвідують медзаклад); за деяких обставин, амбулаторне лікування за місцем проживання (що надається працівником з громади) може допомогти у покращенні показників економічної ефективності. Прогрес щодо скорочення передачі ТБ можна очікувати тільки за наявності належних заходів інфекційного контролю як у місцях проживання пацієнтів, так і в клініці. Потенційний ризик інфікування можна мінімізувати шляхом скорочення перебування або виключення, за можливості, лікування у стаціонарних умовах, зменшення кількості візитів до амбулаторно-поліклінічного закладу, уникнення переповнених кабінетів та очікування у коридорах, а також за рахунок пріоритизації підходів до лікування ТБ у громаді (214). Схему, яку використовували в одному з досліджень щодо амбулаторного догляду, було складено ще за часів відсутності КПФД, тому досягнуті результати, ймовірно, поступалися тим, які можна отримати із застосуванням сучасних схем. Госпіталізація пацієнтів, які цього не потребують, також може мати важливі соціальні та психологічні наслідки, які необхідно враховувати.

Можливим є виникнення перешкод у доступі до амбулаторного догляду в умовах клініки, пов'язаних зокрема із далеким розташуванням закладу та іншими витратами для окремих пацієнтів. Слід уникати перекладання витрат з надавача послуг на пацієнта, що може потребувати відповідних механізмів забезпечення. Хоча очікується, що надання пацієнтам належного лікування скоротить бактеріальне навантаження та передачу ЛС-ТБ, необхідним є впровадження заходів з інфекційного контролю в домашніх та клінічних умовах, і ці заходи повинні стати частиною амбулаторної моделі догляду для скорочення ризику передачі інфекції у місцях проживання пацієнтів, громадах та клініках. Для проведення необхідних змін у наданні послуг з лікування та догляду програми боротьби з ТБ повинні враховувати можливість перерозподілу ресурсів від стаціонарного до амбулаторного догляду. Вибір між цими варіантами вплине на доцільність впровадження рекомендації у конкретній програмі.

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

Децентралізований догляд для пацієнтів з МРТБ потребує відповідного нагляду за лікуванням, просвітництва пацієнтів та надання соціальної підтримки, професійної підготовки персоналу, впровадження заходів



з інфекційного контролю та забезпечення якості. У пацієнтів з МРТБ, що отримують децентралізовані послуги, необхідним є визначення оптимальних варіантів нагляду за лікуванням із застосуванням втручань для забезпечення прихильності до лікування, рекомендованих в цьому розділі.

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

Якщо пацієнт живе з особою з групи високого ризику, наприклад, з ЛЖВ або з малою дитиною, можуть виникнути певні труднощі при наданні послуг з лікування та догляду пацієнта у домашніх умовах. Проте ризик, який з'являється у людей цих груп, істотно варіюється залежно від того, чи надає програма з лікування ТБ профілактичне лікування людям з груп ризику. Дослідження щодо профілактичного лікування при МРТБ зараз тривають.

Додатковим питанням щодо впровадження, яке слід врахувати, є незаконність у деяких умовах лікування пацієнтів з МРТБ із застосуванням децентралізованого підходу, особливо за необхідності ін'єкційного лікування. Важливим є вирішення подібних правових перешкод.

## ПРОГАЛИНИ У НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

Під час проведення огляду для оновлення даної настанови було підсумовано наявні доказові дані, проте також було виявлено деякі прогалини у поточних даних щодо лікування ЛС-ТБ. При оцінюванні впливу наявних досліджень часто визначали низьку або дуже низьку якість доказових даних, тому більшість рекомендацій у цій настанові є умовними. Деякі прогалини, виявлені у попередніх настановах з лікування ТБ, продовжують існувати (10, 11). Під час збирання доказових даних за системою GRADE було виявлено недостатню кількість досліджень щодо оцінювання пацієнтами, надавачами послуг та іншими зацікавленими сторонами різних варіантів та результатів лікування (наприклад, період визначення культуральної конверсії мокротиння, одужання, неефективність лікування та рецидив, смертельні наслідки та небезпечні для життя ускладнення). Пошук шляхів впровадження, аналіз наявних ресурсів, додаткові витрати, прийнятність, здійсненність, справедливість, врахування цінностей та вподобань пацієнтів і медичних працівників, а також показників якості життя, мають бути актуальними для багатьох пріоритетних питань програмного лікування ЛС-ТБ.

Прогалини у наукових дослідженнях, визначені декількома послідовними оглядами ГРН, було поділено за відповідними розділами цієї настанови, хоча деякі з них взаємопов'язані.

### Розділ 1. Схеми лікування Нрез-ТБ

Як і під час проведення інших оглядів ІДП, що стали підґрунтям для визначення попередніх рекомендацій ВООЗ, при проведенні аналізу ІДП щодо Нрез-ТБ було порівняно різні групи пацієнтів із внесенням деяких коректив коваріантів та кращої інтерпретації результатів (63). Важливим є подальше отримання даних пацієнтів з Нрез-ТБ від дослідників та національних програм та внесення їх до бази ІДП для використання при розробці майбутніх стратегій.

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

- РКД для оцінювання ефективності, безпечності та переносності схем лікування Нрез-ТБ, а також випадків виникнення додаткової резистентності до інших лікарських засобів, таких як етамбутол або піразинамід (наприклад, полірезистентність);
- дослідження для визначення потенційних переваг та ризиків лікування із застосуванням ізоніазиду у високих дозах;
- високоякісні дослідження для оптимізації складу та тривалості схем у дітей і дорослих, особливо при застосуванні ізоніазиду у високих дозах, фторхінолонів та інших препаратів другого ряду, а також скорочення тривалості прийому піразинаміду;
- дослідження з моделювання для визначення оціночної кількості при емпіричному використанні схеми лікування Нрез-ТБ, враховуючи ризики та переваги;

- високоякісні дослідження щодо подовженого лікування ВІЛ-позитивних осіб;
- високоякісні дослідження з оцінювання схеми лікування позалегенового або дисемінованого ТБ;
- практичне розроблення КПФД для REZ (із левофлоксацином або без нього);
- моніторинг відповіді пацієнтів за генотипом резистентності до ізоніазиду (наприклад, мутації *katG* або *inhA*) як в окремого пацієнта, так і за розподілом генотипів у популяції;
- визначення економічної ефективності різних підходів до ТМЧ, зокрема використання швидких тестів в усіх пацієнтів з ТБ для виявлення резистентності до ізоніазиду та рифампіцину до початку лікування;
- узгодження плану лікування з громадами та іншими зацікавленими сторонами (наприклад, з лікарями загальної практики та соціальними працівниками) для дослідження соціально-культурних факторів, які можуть сприяти підвищенню рівня прихильності до лікування та мати вплив на його результати;
- визначення впливу полірезистентності до фторхінолонів/ізоніазиду на результати лікування;
- дослідження щодо діагностичної точності LPA другого ряду у пацієнтів з чутливістю до рифампіцину.

## **Розділ 2. Короткострокове лікування МР/Риф-ТБ із застосуванням бедаквіліну перорально**

Необхідним є проведення подальших досліджень у таких галузях:

- ефективність та безпека застосування варіантів короткострокової схеми лікування МРТБ, у якій ін'єкційний препарат замінено на пероральний (наприклад, на бедаквілін), а загальну тривалість скорочено до 6 міс або менше;
- порівняння ефективності цих варіантів короткострокової схеми було б корисним:
  - для підгруп пацієнтів, яких систематично виключали з досліджень або когорт країни (наприклад, діти, пацієнти з додатковою резистентністю, пацієнти з позалегеновим ТБ та жінки у період вагітності та грудного вигодовування);
  - для популяцій, де загальний рівень резистентності до препаратів, крім фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, є високим (наприклад, резистентність до піразинаміду або ізоніазиду у високих дозах);
- додаткові РКД для короткострокового лікування МРТБ з використанням пероральних препаратів та визначення співвідношення шансів, що також дозволить порівняти короткострокове та довгострокове лікування із застосуванням пероральних препаратів;
  - отримання програмних даних з інших країн, крім Південної Африки;
  - отримання даних дітей, вагітних жінок, людей похилого віку, хворих на цукровий діабет та інших особливих популяцій;

- отримання даних пацієнтів із тяжкою формою ТБ;
- отримання інформації про частоту та особливості набуття резистентності до бедаквіліну із визначенням генетичних маркерів, що вказують на ймовірну резистентність;
- визначення оптимальних супутніх препаратів для попередження та обмеження резистентності до бедаквіліну, включаючи врахування необхідності захисту від потенційного впливу цього лікарського засобу з огляду на його винятково довгий період напіввиведення, якщо застосування бедаквіліну припиняють одночасно з використанням супутніх препаратів.

### **Розділ 3. Довгострокове лікування МР/Риф-ТБ**

Необхідним є проведення подальших досліджень у таких галузях:

- визначення оптимальної комбінації лікарських засобів та підходів до складання схеми у дорослих і дітей з МРТБ за наявності або відсутності додаткової резистентності до ключових препаратів;
- проведення додаткових РКД, зокрема із включенням нових лікарських засобів та схем лікування, – публікація результатів перших випробувань третьої фази лікування МРТБ призвела до предметної дискусії щодо клінічної актуальності дизайну і кінцевих точок, обраних для цього дослідження, що подекуди потребує проведення позапротокового аналізу даних для дослідження додаткової потенційної цінності експериментальних втручань;
- включення до РКД ключових підгруп та окреме звітування щодо отриманих в них результатів, особливо у дітей, жінок у період вагітності та грудного вигодовування, а також у ВІЛ-позитивних осіб;
- дослідження з фармакокінетики та безпеки застосування лікарських засобів для визначення оптимального дозування (особливо під час вагітності), а також впливу індивідуального дозування наявних препаратів;
- ретельне документування ускладнень із стандартизованим фіксуванням даних щодо класу органів, ступеня тяжкості та достовірності впливу дозволить провести обґрунтоване порівняння між виникненням ускладнень та впливом різних препаратів між дослідженнями, підгрупами пацієнтів і різними схемами;
- визначення мінімальної кількості препаратів та тривалості лікування (особливо у пацієнтів, що раніше проходили курс лікування МРТБ);
- покращення методів діагностики та якості ТМЧ (наприклад, проведення тестування щодо піразинаміду), особливо щодо препаратів, для яких на сьогодні не існує швидких молекулярних методів;
- важливим є проведення подальших досліджень щодо наступних лікарських засобів:
  - *левофоксацин*: оптимізація дозування (очікуються результати дослідження Opti-Q) (242);
  - *бедаквілін*: можливість застосування у дітей із визначенням оптимальних фармакокінетичних властивостей; перегляд аналізу економічної ефективності на основі метааналізу ІДП; оптимізація тривалості застосування у дорослих та дітей; застосування під час вагітності;

- *лінезолід*: оптимізація дозування та тривалості застосування у дорослих та дітей; прогнозування щодо виникнення побічних реакцій;
- *клофазимін*: оптимізація дозування, особливо у дітей; будь-яка додаткова користь при використанні ударної дози; доступність методів ТМЧ;
- *цикloserин та теризидон*: порівняння ефективності цих двох препаратів з визначенням підходів до тестування на чутливість до них; досвід найкращих практик щодо надання психіатричної допомоги особам, в яких застосовують ці лікарські засоби;
- *деламанід*: краще розуміння його впливу при застосуванні у схемах лікування МРТБ, зокрема у дітей (фармакокінетика/фармакодинаміка), ЛЖВ та вагітних жінок; механізми розвитку медикаментозної резистентності; оптимізація тривалості застосування у дорослих та дітей;
- *піразинамід*: молекулярне тестування на резистентність (з використанням LPA або інших підходів);
- *карбапенеми*: враховуючи ефективність, визначену при проведенні огляду доказових даних, важливим є подальше дослідження їхнього ролі у схемах лікування МРТБ, зокрема визначення потенційної можливості та економічної ефективності застосування ертапенему (який можна вводити внутрішньом'язово) замість меропенему та іміпенемциластатину;
- *амікацин*: безпечність та ефективність прийому тричі на тиждень у високих дозах (приблизно 25 мг/кг на добу) (84);
  - виявлення факторів, що визначають оптимальну тривалість лікування (наприклад, попередній анамнез лікування, резистентність на вихідному рівні, регіон захворювання та вік);
  - розроблення стратегій для оптимізації балансу переваг та ризиків залежно від тривалості застосування схем шляхом стратифікації ризиків.

#### **Розділ 4. Лікування МРТБ з додатковою резистентністю до фторхінолонів за схемою, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРАL)**

Необхідним є проведення подальших досліджень у таких галузях:

- ефективність, безпечність застосування та переносимість ВРАL порівняно з іншими пероральними схемами лікування;
- отримання даних з інших регіонів та країн (окрім Південної Африки);
- визначення механізму та молекулярних маркерів резистентності до претоманіду; спостереження за розвитком резистентності із врахуванням впливу виявлених мутацій;
- документування повного профілю побічних реакцій при застосуванні претоманіду та частоти виникнення відповідних ускладнень, зокрема гепатотоксичності та репродуктивної токсичності у людей (репродуктивну

токсичність претоманіду було виявлено у дослідженнях на тваринах, але можливий вплив цього лікарського засобу на фертильність людини не було оцінено належним чином);

- вивчення відносної ефективності (та додаткових переваг при застосуванні у схемах лікування МРТБ) претоманіду та деламаніду;
- визначення оптимального дозування та тривалості застосування лінезоліду у схемах лікування ЛС-ТБ (дослідження ZeNix).

#### **Розділ 5. Моніторинг відповіді пацієнта на лікування МРТБ з використанням культурального дослідження**

Необхідним є проведення подальших досліджень у таких галузях:

- проспективний аналіз, заснований на прогнозуванні та визначенні біомаркерів невдачі лікування (пов'язаних зі штамом, схемою та носієм) та результатах бактеріологічної відповіді, щодо наступних важливих підгруп сприятиме визначенню більшої кількості варіантів лікування із врахуванням економічної ефективності та скорочення часу прийняття рішення:
  - пацієнти віком до 15 років;
  - пацієнти з позалегеновим ТБ (різні форми);
  - пацієнти, що отримують короткострокові схеми лікування МРТБ (стандартизовані або пероральні варіанти);
- продовження оцінювання потенційної ролі швидкого молекулярного тестування майбутнього покоління, крім діагностичного тестування, для здійснення контролю відповіді на лікування;
- оцінювання технічних складнощів при впровадженні більш доступних систем із рідкими культурами.

#### **Розділ 6. Початок АРТ у пацієнтів, що отримують протитуберкульозне лікування за схемами другого ряду**

Прогалин не виявлено.

#### **Розділ 7. Хірургічне втручання у пацієнтів з МРТБ**

Необхідним є проведення подальших досліджень у таких галузях:

- визначення ролі хірургічного втручання, тобто прийняття рішення щодо часу проведення і типу хірургічного втручання, типу медикаментозної резистентності;
- покращення методів збору, реєстрації та стандартизації даних щодо хірургічних втручань, зокрема щодо тривалого періоду виживаності після операцій.

#### **Розділ 8. Надання допомоги та підтримки пацієнтам з МР/Риф-ТБ**

Необхідним є проведення подальших досліджень у таких галузях:

- надання послуг з підтримки пацієнтів та впровадження заходів для спостереження за лікуванням, враховуючи особливості кожної окремої популяції;
- впровадження заходів з підтримки пацієнтів, які є найбільш ефективними у країнах з низьким та середнім рівнем доходів;
- аналіз економічної ефективності різних типів заохочень;
- дослідження ефективності VOT у країнах з низьким та середнім рівнем доходів, оскільки дані щодо країн з високим рівнем доходів вже наявні;
- визначення найбільш ефективних варіантів психологічної підтримки;

- оцінювання ризику передачі ТБ у різних умовах (тобто, за яких умов ризик передачі ТБ є вищим: при лікуванні в умовах стаціонару або амбулаторно-поліклінічного закладу?);
- проведення додаткових досліджень щодо економічної ефективності децентралізованої та централізованої моделі надання послуг з лікування та догляду;
- систематичне збирання та публікація даних щодо децентралізованого догляду (багато програм з лікування ТБ надають допомогу за децентралізованою моделлю, проте кількість публікацій з цього питання є недостатньою).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Geneva, World Health Organization. 2019 ([https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/), accessed 29 May 2020).
2. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2014 ([https://www.who.int/tb/publications/pmdt\\_companionhandbook/en/](https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/), accessed 20 May 2020).
3. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis (WHO/TB/96.210Rev.1). Geneva, World Health Organization. 1997 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63465/WHO\\_TB\\_96.210\\_\(Rev.1\).pdf;jsessionid=20AD8869DC687E069E0D25D8267E4025?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63465/WHO_TB_96.210_(Rev.1).pdf;jsessionid=20AD8869DC687E069E0D25D8267E4025?sequence=1), accessed 20 March 2020).
4. Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) (WHO/CDS/TB/2000.279). Geneva, World Health Organization. 2000 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66368/WHO\\_CDS\\_TB\\_2000.279.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66368/WHO_CDS_TB_2000.279.pdf?sequence=1), accessed 20 March 2020).
5. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2006.361). Geneva, World Health Organization. 2006.
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, World Health Organization. 2008.
7. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update (WHO/HTM/TB/2011.6). Geneva, World Health Organization. 2011 ([https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/programmatic\\_guidelines\\_for\\_mdrtb/en/](https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/), accessed 2 March 2017).
8. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013 (<https://www.who.int/tb/challenges/mdr/bedaquiline/en/>, accessed 3 March 2017).
9. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). Geneva, World Health Organization. 2014 ([https://www.who.int/tb/features\\_archive/delamanid/en/](https://www.who.int/tb/features_archive/delamanid/en/), accessed 2 March 2017).
10. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.4). Geneva, World Health Organization. 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1>, accessed 20 March 2020).
11. WHO consolidated guidelines on drug resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization. 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>, accessed 20 March 2020).
12. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). Geneva, World Health Organization. 2014 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137334/WHO\\_HTM\\_TB\\_2014.23\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137334/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf?sequence=1), accessed 20 March 2020).
13. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis (website). Geneva, World Health Organization. 2019 (<https://mailchi.mp/who/callfordata?e=b2e9b7b05d>, accessed 9 April 2020).
14. Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest*, 2001, 119(6): 1730–1736.



15. Nolan C, Goldberg S. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(11): 952–958.
16. Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Lim SY et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*, 2008, 8: 6.
17. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(4): 265–275.
18. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(7): 1431–1446.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations-United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly*, 2001, 50(34): 733–735.
20. Voogt GR, Schoeman HS. Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment. *S Afr J Commun Disord*, 1996, 43(1): 3–6.
21. Gülbay BE, Gürkan ÖU, Yıldız ÖA, Önen ZP, Erkeköl FÖ, Baççioğlu A et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med*, 2006, 100(10): 1834–1842.
22. Bloss E, Kukša L, Holtz TH, Riekstina V, Skripčonoka V, Kammerer S et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(3): 275–281.
23. Oxlade O, Falzon D, Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2012, 39(3): 626–634.
24. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children (WHO/HTM/TB/2013.16). Geneva, World Health Organization. 2013 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1), accessed 20 March 2020).
25. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance (WHO/HTM/TB/2016.07). Geneva, World Health Organization. 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>, accessed 20 March 2020).
26. Bollela VR, Namburete NI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, Caminero J. Detection of *katG* and *inhA* mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(8): 1099–1104.
27. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(4): 603–662.
28. Ahmad KF, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(8): 1154–1163.
29. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update (WHO/HTM/TB/2017.05). Geneva, World Health Organization. 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf?sequence=1>, accessed 20 March 2020).

30. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2nd edition. Geneva, World Health Organization. 2016 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1), accessed 20 March 2020).
31. Rapid communication: molecular assays as initial tests for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance. Geneva, World Health Organization. 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf>, accessed 20 March 2020).
32. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(10): 1185–1192.
33. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance [WHO/HTM/TB/2016.07]. Geneva, World Health Organization. 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>, accessed 20 March 2020).
34. Ramachandran G, Kumar AKH, Srinivasan R, Geetharani A, Sugirda P, Nandhakumar B et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. *Indian J Med Res*, 2012, 136(6): 979.
35. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*, 1997, 32(2): 101–119.
36. HIV drug interactions (website). Liverpool, United Kingdom, University of Liverpool. 2020 (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>, accessed 11 March 2020).
37. Lempens P, Meehan CJ, Vandelannoote K, Fissette K, de Rijk P, Van Deun A et al. Isoniazid resistance levels of Mycobacterium tuberculosis can largely be predicted by high-confidence resistance-conferring mutations. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3246.
38. 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.
39. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.7). Geneva World Health Organization 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf>, accessed 20 March 2020).
40. Global Drug Facility (GDF) Products Catalog. Geneva, Stop TB Partnership. 2020 ([http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/product\\_catalog.asp](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/product_catalog.asp), accessed 20 March 2020).
41. Hornik CP, Herring AH, Benjamin DK, Capparelli EV, Kearns GL, van den Anker J et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(7): 748–753. (<https://insights.ovid.com/article/00006454-201307000-00014>, accessed 4 January 2019).
42. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (WHO/HTM/TB/2014.03). Geneva, World Health Organization. 2014 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf?sequence=1), accessed 20 March 2020).
43. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(5): 684–692.

44. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(5): 517–524.
45. Trébuq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(1): 17–25.
46. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(10): 1188–1194.
47. Nunn AJ, Phillips PP, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 2019, 380(13): 1201–1213.
48. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results (WHO/CDS/TB/2018.2). Geneva, World Health Organization. 2018 ([https://www.who.int/tb/publications/2018/Position\\_statement\\_shorter\\_MDR\\_TB\\_regimen/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/Position_statement_shorter_MDR_TB_regimen/en/), accessed 20 March 2020).
49. Ismail NA, Mvusi L, Nanoo A, Dreyer A, Omar SV, Babatunde S et al. Prevalence of drug-resistant tuberculosis and imputed burden in South Africa: a national and sub-national cross-sectional survey. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(7): 779–787.
50. Interim clinical guidance for the implementation of injectable-free regimens for rifampicin-resistant tuberculosis in adults, adolescents and children. Pretoria, South Africa, South Africa Department of Health. 2018.
51. WHO handbook for guideline development, 2nd edition. Geneva, World Health Organization. 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>, accessed 20 March 2020).
52. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. (eds.) GRADE handbook Hamilton, Canada, GRADE Working Group. 2013 (<https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>, accessed 1 June 2020).
53. Brill MJE, Svensson EM, Pandie M, Maartens G, Karlsson MO. Confirming model-predicted pharmacokinetic interactions between bedaquiline and lopinavir/ritonavir or nevirapine in patients with HIV and drug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(2): 212–217.
54. Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11): 6406–6412.
55. Svensson EM, Aweeka F, Park JG, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6): 2780–2787.
56. Cerrone M, Bracchi M, Wasserman S, Pozniak A, Meintjes G, Cohen K et al. Safety implications of combined antiretroviral and anti-tuberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(1): 23–41.
57. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex: technical guide. Geneva, World Health Organization. 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf>, accessed 10 April 2020).

58. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Geneva, World Health Organization. 2018 ([https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\\_technical\\_report\\_concentrations\\_TB\\_drug\\_susceptibility/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_report_concentrations_TB_drug_susceptibility/en/), accessed 20 March 2020).
59. Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliuskas S, Kuksa L et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J*, 2019, 54(6): 1901522.
60. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation (WHO/HTM/TB/2015.28). Geneva, World Health Organization. 2015 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO-HTM-TB-2015.28-eng.pdf?sequence=1>, accessed 20 March 2020).
61. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*, 2012, 9(8): e1001300.
62. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*, 2018, 15(7): e1002591.
63. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JW, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, 392(10150): 821–834.
64. Seddon JA, Hesselting AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax*, 2014, 69(5): 458–464.
65. Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis (website). Geneva, World Health Organization. 2018 ([https://www.who.int/tb/features\\_archive/public\\_call\\_treatment\\_RR\\_MDR\\_TB/en/](https://www.who.int/tb/features_archive/public_call_treatment_RR_MDR_TB/en/), accessed 9 April 2020).
66. Nunn AJ, Phillips PP, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 2019, 380(13): 1201–1213.
67. Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in patients with multidrug resistant tuberculosis. ClinicalTrials.gov, 2016 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>, accessed 17 November 2016).
68. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Ticona E, Segura P et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(3): 249–259.
69. Khan U, Huerga H, Khan AJ, Mitnick CD, Hewison C, Varaine F et al. The endTB observational study protocol: treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 733.
70. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Interim policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250614/9789241549899-eng.pdf?sequence=1>, accessed 20 March 2020).
71. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.20). Geneva, World Health Organization. 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258941/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf?sequence=1>, accessed 20 March 2020).

72. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4): 383–394.
73. Tang S, Ya OL, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J*, 2015, 45(1): 161–170.
74. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis*, 2020, Published online 6 March 2020.
75. Dooley KE, Miyahara S, von Groote-Bidlingmaier F, Sun X, Hafner R, Rosenkranz SL et al. Early bactericidal activity of different isoniazid doses for drug resistant TB (INHindsight): a randomized open-label clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020, 201(11): 1416–1424.
76. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel JP, Torok ME, Van Wart SA et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(7): 3244–3253.
77. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis*, 2010, 90(6): 375–392.
78. Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(10): 6297–6301.
79. Akkerman OW, Odish OF, Bolhuis MS, de Lange WC, Kremer HP, Luijckx GJR et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid and serum in multidrug-resistant tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): 523–524.
80. Tucker EW, Pieterse L, Zimmerman MD, Udwardia ZF, Peloquin CA, Gler MT et al. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(10): e00913–e00919.
81. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet*, 1985, 10(6): 532–534.
82. Sirturo (bedaquiline) label (website). Maryland, United States of America, US FDA. 2012 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf), accessed 28 February 2020).
83. WHO model list of essential medicines, 21st list. Geneva, World Health Organization. 2019 (<https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>, accessed 13 April 2020).
84. Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.6). Geneva, World Health Organization. 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260440/WHO-CDS-TB-2018.6-eng.pdf?sequence=1>, accessed 20 March 2020).
85. Delyba (website). Amsterdam, The Netherlands European Medicines Agency. 2013 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delyba>, accessed 20 March 2020).
86. Sirturo (bedaquiline) (website). Amsterdam, The Netherlands European Medicines Agency. 2020 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo>, accessed 20 March 2020).
87. Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) For the treatment of adults (≥18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). Maryland, United States of America, US FDA. 2012 ([http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01-FDA\\_Backgrounder.pdf](http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01-FDA_Backgrounder.pdf), accessed 20 March 2020).

88. World Health Organization, Management Sciences for Health, KNCV Tuberculosis Foundation. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22). Geneva, World Health Organization. 2012 ([https://www.who.int/tb/publications/electronic\\_recording\\_reporting/en/](https://www.who.int/tb/publications/electronic_recording_reporting/en/), accessed 20 March 2020).
89. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 893–902.
90. Emergence of XDR-TB (website). Geneva, World Health Organization. 2006 (<https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2006/np23/en>, accessed 28 February 2020).
91. World Bank Atlas (website). Washington, DC, World Bank Group, Open Knowledge Repository (<https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/2175>, accessed 14 April 2020).
92. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(6): 640–645.
93. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014) (WHO/HTM/TB/2013.2). Geneva, World Health Organization. 2013 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1), accessed 20 March 2020).
94. Drug approval package: Pretomanid (website). Maryland, United States of America, US FDA. 2019 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm), accessed 28 February 2020).
95. Kurbatova EV, Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, Falzon D et al. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(11): 1553–1555.
96. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J*, 2016, 48(4): 1160–1170.
97. Tuberculosis laboratory biosafety manual (WHO/HTM/ TB/2012.11). Geneva, World Health Organization. 2012 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77949/9789241504638\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77949/9789241504638_eng.pdf?sequence=1), accessed 20 March 2020).
98. Friedrich SO, Rachow A, Saathoff E, Singh K, Mangu CD, Dawson R et al. Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(6): 462–470.
99. Jayakumar A, Savic RM, Everett CK, Benator D, Alland D, Heilig CM et al. Xpert MTB/RIF assay shows faster clearance of Mycobacterium tuberculosis DNA with higher levels of rifapentine exposure. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(12): 3028–3033.
100. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schechter G et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(7): 968–975.
101. Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2010, 375(9728): 1798–1807.
102. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14(11): 1700–1706.

103. El Sahly H, Teeter L, Pawlak R, Musser J, Graviss E. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. *J Infect*, 2006, 53(1): 5–11.
104. Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, Sture I, Kammerer S, Chen MP et al. Treatment outcome of multidrug/ extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004. *Eur Respir J*, 2010, 36(3): 584–593.
105. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungousova OS et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J*, 2007, 30(4): 623–626.
106. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Poggi S, Güemes Gurtubay J, Alberti F et al. Multidrug-resistant tuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium. *Medicina*, 2006, 66(5): 399–404.
107. Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa, 1992–2002. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(10): 1182–1189.
108. Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S, Mankatittham W, Sirinak C, Sattayawuthipong W et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infect Dis*, 2009, 9: 42.
109. Jamal L, Guibu I, Tancredi M, Ramalho M, Vasconcelos G, Cota I et al. Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries. Bangkok, Thailand, International Conference on AIDS. 2004.
110. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach: 2010 revision. Geneva, World Health Organization. 2010 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44379/9789241599764\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44379/9789241599764_eng.pdf?sequence=1), accessed 20 March 2020).
111. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*, 2010, 362(8): 697–706.
112. Havlir D, Ive P, Kendall M, Luetkemeyer A, Swindells S, Kumwenda J et al. International randomized trial of Immediate vs. early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE study. Boston, United States of America 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2011 (CROI conference abstracts prior to 2014 are no longer available online accessed 20 March 2020).
113. Blanc F, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis: «34% reduction in mortality in early arm». Vienna, Austria, 18th International AIDS Conference. 2010 ([www.natap.org/2010/IAS/IAS\\_91.htm](http://www.natap.org/2010/IAS/IAS_91.htm), accessed 20 March 2020).
114. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang CY et al. Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data metaanalysis. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(7): 887–895.
115. Harris RC, Khan MS, Martin LJ, Allen V, Moore DAJ, Fielding K et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 262 (<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1585-0>, accessed 12 June 2016).
116. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet*, 1995, 345(8964): 1545–1548.

117. 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, 93(5): 552–557.
118. MacIntyre CR, Goebel K, Brown GV, Skull S, Starr M, Fullinaw RO. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(9): 848–854.
119. Tuberculosis Research Centre. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1997, 1(6): 509–517.
120. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet*, 2001, 357(9257): 664–669.
121. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomised controlled trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(6): 550–554.
122. 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.
123. Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomised trial at a tertiary care hospital. *Indian J Med Res*, 2002, 56(1): 19–21.
124. Akksilp S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothorn Province, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3(12): 1061–1065.
125. Balasubramanian V, Solapure S, Gaonkar S, Mahesh Kumar KN, Shandil RK, Deshpande A et al. Effect of coadministration of moxifloxacin and rifampin on Mycobacterium tuberculosis in a murine aerosol infection model. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6): 3054–3057.
126. Mathema B, Pande S, Jochem K, Houston R, Smith I, Bam D et al. Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(10): 912–919.
127. Ormerod L, Horsfield N, Green R. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988–2000. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(8): 662–665.
128. 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.
129. Nirupa C, Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekaran V et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the Revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian J Tuberc*, 2005, 52(2): 73–77.
130. 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.
131. 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.
132. Abassi A, Mansourian AR. Efficacy of DOTS strategy in treatment of respiratory tuberculosis in Gorgan, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*, 2007, 13(3): 664–669.



133. Siemion-Szcześniak I, Kuś J. Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis. *Adv Respir Med*, 2009, 77(1): 11–22.
134. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res*, 2009, 10(1): 121.
135. 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.
136. Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. *BMC Health Serv Res*, 2009, 9(1): 169.
137. Abuaku B, Ta NH, 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.
138. Ershova JV, Podewils LJ, Bronner LE, Stockwell HG, Dlamini S, Mamejja LD. Evaluation of adherence to national treatment guidelines among tuberculosis patients in three provinces of South Africa. *S Afr Med J*, 2014, 104(5): 362–368.
139. 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.
140. 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.
141. Olle-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. The experience of Hôpital Albert Schweitzer. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(2): 137–141.
142. 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.
143. 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.
144. Cavalcante SC, Soares ECC, Pacheco AGF, Chaisson RE, Durovni B, Team DE. Community DOT for tuberculosis in a Brazilian favela: comparison with a clinic model. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(5): 544–549.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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(2): 223–231.

149. Ong'ang'o JR, Mwachari C, Kipruto H, Karanja S. The effects on tuberculosis treatment adherence from utilising community health workers: a comparison of selected rural and urban settings in Kenya. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88937.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Valles X, Galdós-Tangüis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(4): 458–464.
155. 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.
156. Colvin M, Gumede L, Grimwade K, Maher D, Wilkinson D. Contribution of traditional healers to a rural tuberculosis control programme in Hlabisa, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(9): S86–S91.
157. 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 (Notes from the Field). *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(6): 800–802.
158. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, Jongpaibulpatana J, Anuwatnonthakate A. Effectiveness of and results from directly observed treatment of tuberculosis patients by health-care workers vs. family members, Vachira Phuket Hospital, 2005–2006. *J Health Syst Res*, 2008, 2(2): 1127–1134.
159. 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.
160. Wilkinson D, Davies GR. Coping with Africa's increasing tuberculosis burden: are community supervisors an essential component of the DOT strategy? *Trop Med Int Health*, 1997, 2(7): 700–704.
161. 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.
162. Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(10): 1248–1254.

163. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpanathan S, Dlamini E, Newell J et al. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Trop Med Int Health*, 2004, 9(5): 559–565.
164. Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 367(9514): 903–909.
165. Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and «compliance»: lessons from rural Haiti. *Semin Respir Infect*, 1991, 6(4): 254–260.
166. 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.
167. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(12): 1360–1366.
168. 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): e63174.
169. Chan PC, Huang SH, Yu MC, Lee SW, Huang YW, Chien ST et al. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients – a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57719.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin F V. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, 64(5): 497–505.
175. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. *Respiration*, 2005, 72(4): 375–380.
176. Liefoghe 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): 1073–1780.
177. Baral SC, Aryal Y, Bhattra 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.
178. Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. *BMJ*, 2009, 339: b4248.

179. 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.
180. Jahnvi 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.
181. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 6: CD006086.
182. Álvarez Gordillo GDC, Álvarez Gordillo JF, Dorantes Jiménez JE. Estrategia educativa para incrementar el cumplimiento del régimen antituberculoso en Chiapas, México. *Rev Panam Salud Publica*, 2003, 14(6): 402–408.
183. Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through «TB clubs» in rural North Ethiopia. *Soc Sci Med*, 2003, 56(10): 2009–2018.
184. Dick J, Lombard C. Shared vision – A health education project designed to enhance adherence to anti-tuberculosis treatment (planning and practice). *Int J Tuberc Lung Dis*, 1997, 1(2): 181–186.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. Maciel ELN, Guidoni LM, Brioshi AP, Prado TND, Fregona G, Hadad DJ et al. Household members and health care workers as supervisors of tuberculosis treatment. *Rev Saude Publica*, 2010, 44(2): 339–343.
190. 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): S92–S98.
191. 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): S80–S85.
192. Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. *East Mediterr Health J*, 2003, 9(4): 709–717.
193. Wares D, Akhtar M, Singh S. DOT for patients with limited access to health care facilities in a hill district of eastern Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(8): 732–740.
194. Arora VK, Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution – a study from New Delhi. *Indian J Tuberc*, 2003, 50: 143–150.
195. 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.
196. van den Boogaard J, Lyimo R, Irongo CF, Boeree MJ, Schaalma H, Aarnoutse RE et al. Community vs. facility-based directly observed treatment for tuberculosis in Tanzania's Kilimanjaro Region. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(12): 1524–1529.

197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. Wade VA, Karnon J, Elliott JA, Hiller JE. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: A mixed methods evaluation. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50155 (<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0050155>, accessed 14 July 2016).
201. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96(3): 365–373.
202. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q*, 1990, 17(3): 253–266.
203. 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.
204. Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, 297(4): 380–386.
205. Hsieh CJ, Lin LC, Kuo BIT, Chiang CH, Su WJ, Shih JF. Exploring the efficacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Nurs*, 2008, 17(7): 869–875.
206. Atkins S, Lewin S, Jordaan E, Thorson A. Lay health worker-supported tuberculosis treatment adherence in South Africa: an interrupted time-series study. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(1): 84–89.
207. Iribarren S, Chirico C, Echevarria M, Cardinali D. TextTB: A parallel design randomized control pilot study to evaluate acceptance and feasibility of a patient-driven mobile phone based intervention to support adherence to TB treatment. *J Mob Technol Med*, 2012, 1(4S): 23–24.
208. Krishnaswami KV, Somasundaram PR, Tripathy S P, Vaidyanathan B, Radhakrishna S, Fox W. A randomised study of two policies for managing default in out-patients collecting supplies of drugs for pulmonary tuberculosis in a large city in South India. *Tubercle*, 1981, 62(2): 103–112.
209. Kunawararak P, Pongpanich S, Chantawong S, Pokaew P, Traisathit P, Srithanaviboonchai K et al. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2011, 42(6): 1444–1451.
210. 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.
211. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. *Indian J Tuberc*, 1993, 40: 185–190.

212. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. *Med Care*, 1994, 32(4): 380–389.
213. 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.
214. Liu X, Lewis JJ, Zhang H, Lu W, Zhang S, Zheng G et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. *PLoS Med*, 2015, 12(9): e1001876.
215. 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, 7(12): 621.
216. Snidal SJ, Barnard G, Atuhairwe E, Amor YB. Use of eCompliance, an innovative biometric system for monitoring of tuberculosis treatment in rural Uganda. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 92(6): 1271–1279.
217. Thomson KA, Cheti EO, Reid T. Implementation and outcomes of an active defaulter tracing system for HIV, prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT), and TB patients in Kibera, Nairobi, Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2011, 105(6): 320–326.
218. 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.
219. Broomhead S, Mars M. Retrospective return on investment analysis of an electronic treatment adherence device piloted in the Northern Cape Province. *Telemed e-Health*, 2012, 18(1): 24–31.
220. 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, Thailand. *WPSAR*, 2013, 4(1): 34–38.
221. 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.
222. 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? *WPSAR*, 2013, 4(1): 19–24.
223. Wei X, Zou G, Yin J, Walley J, Yang H, Kliner M et al. Providing financial incentives to rural-to-urban tuberculosis migrants in Shanghai: an intervention study. *Infect Dis Poverty*, 2012, 1(1): 9.
224. 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.
225. 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.
226. Tsai WC, Kung PT, Khan M, Campbell C, Yang WT, Lee TF et al. Effects of pay-for-performance system on tuberculosis default cases control and treatment in Taiwan. *J Infect*, 2010, 61(3): 235–243.
227. Bock NN, Sales RM, Rogers T, DeVoe B. A spoonful of sugar...: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives (notes from the field). *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(1): 96–98.

228. 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, 1(11): 187.
229. Shin S, Livchits V, Connery HS, Shields A, Yanov S, Yanova G et al. Effectiveness of alcohol treatment interventions integrated into routine tuberculosis care in Tomsk, Russia. *Addiction*, 2013, 108(8): 1387–1396.
230. Floyd K, Hutubessy R, Kliiman K, Centis R, Khurieva N, Jakobowiak W et al. Cost and cost-effectiveness of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Estonia and Russia. *Eur Respir J*, 2012, 40(1): 133–142.
231. Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, Ramos G et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet*, 2002, 359(9322): 1980–1989.
232. Tupasi TE, Gupta R, Quelapio MID, Orillaza RB, Mira NR, Mangubat NV et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Med*, 2006, 3(9): e352.
233. Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics*, 2012, 30(1): 63–80.
234. End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva, World Health Organization. 2014 (<https://www.who.int/tb/strategy/en/>, accessed 20 March 2020).
235. 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(4): 441–448.
236. Gler MT, Podewils L J, Munez N, Galipot M, Quelapio MID, Tupasi TE. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(7): 955–960.
237. Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B et al. Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(2): 163–171.
238. Musa BM, John D, Habib AG, Kuznik A. Cost-optimization in the treatment of multidrug resistant tuberculosis in Nigeria. *Trop Med Int Health*, 2016, 21(2): 176–182.
239. Sinanovic E, Ramma L, Vassall A, Azevedo V, Wilkinson L, Ndjeka N et al. Impact of reduced hospitalisation on the cost of treatment for drug-resistant tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(2): 172–178.
240. 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(2): 343–348.
241. Ho J, Byrne AL, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*, 2017, 95(8): 584–593.
242. Efficacy and safety of levofloxacin for the treatment of MDR-TB (Opti-Q) (website). Maryland, USA, US National Library of Medicine, 2019 (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397>, accessed 20 March 2020).

## ДОДАТКОВА ТАБЛИЦЯ

### Короткий огляд змін у рекомендаціях ВООЗ щодо лікування МР/Риф-ТБ: порівняння оновлення 2019 р. та поточного оновлення

До Зведеної настанови ВООЗ щодо лікування ЛС-ТБ (2019 р.) увійшли всі наявні, вже опубліковані раніше, та нові рекомендації 2019 р. До поточного оновлення (2020 р.) додали дві нові рекомендації (рекомендації 2.1 та 4.1) та внесли незначні зміни до формулювання попередньої рекомендації (рекомендація 3.1). Рекомендація 2.1 – це оновлення попередньої рекомендації щодо короткострокових схем лікування МР/Риф-ТБ, тоді як рекомендація 4.1 базувалася на новому запитанні РІСО щодо застосування схеми ВРАL. Рекомендації щодо тривалості застосування довгострокових схем лікування МР/Риф-ТБ (рекомендації 3.15, 3.16 та 3.17) було об'єднано із розділом щодо складу довгострокових схем лікування МР/Риф-ТБ (рекомендації 3.1–3.14), проте формулювання рекомендації щодо тривалості довгострокового лікування залишається незмінним. Усі інші рекомендації залишаються без змін.

Рекомендації 2019 р.	Поточне оновлення рекомендацій
<b>Розділ 1. Схеми лікування ізоніазид-резистентного туберкульозу</b>	<b>Розділ 1. Схема лікування чутливого до рифампіцину, резистентного до ізоніазиду туберкульозу</b>
Пацієнтам з підтвердженим Нрез-ТБ рекомендовано призначення лікування із застосуванням рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду та левофлоксацину тривалістю 6 міс ( <i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i> ).	1.1. Пацієнтам з підтвердженим Нрез-ТБ рекомендовано призначення лікування із застосуванням рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду та левофлоксацину тривалістю 6 міс. ( <i>Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i> ) ( <i>без змін</i> )
Пацієнтам з підтвердженим Нрез-ТБ до схеми лікування не рекомендовано додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні лікарські засоби ( <i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i> ).	1.2. Пацієнтам з підтвердженим Нрез-ТБ до схеми лікування не рекомендовано додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні лікарські засоби. ( <i>Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i> ) ( <i>без змін</i> )



Рекомендації 2019 р.	Поточне оновлення рекомендацій
<b>Розділ 2. Склад довгострокових схем лікування мультирезистентного туберкульозу</b>	<b>Розділ 3. Довгострокове лікування мультирезистентного/рифампіцин-резистентного туберкульозу</b>
<p>До довгострокових схем лікування пацієнтів із МР/Риф-ТБ слід включати всі три препарати групи А та щонайменше один препарат групи В, починаючи лікування щонайменше з чотирьох ефективних протитуберкульозних препаратів і застосовуючи принаймні три препарати для продовження лікування після припинення застосування бедаквіліну<sup>68</sup>. Якщо використовують лише один або два препарати групи А, то слід включити обидва препарати групи В. Якщо схема лікування не може бути складена лише з препаратів груп А та В, тоді для доповнення слід додати препарати групи С <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i>.</p>	<p>3.1. До довгострокових схем лікування пацієнтів із МР/Риф-ТБ слід включати всі три препарати групи А та щонайменше один препарат групи В, починаючи лікування щонайменше з чотирьох ефективних протитуберкульозних препаратів і застосовуючи принаймні три препарати для продовження лікування, якщо припинено застосування бедаквіліну. Якщо використовують лише один або два препарати групи А, то слід включити обидва препарати групи В. Якщо схема лікування не може бути складена лише з препаратів груп А та В, тоді для доповнення слід додати препарати групи С. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> <b><i>(заміна слова «після» на «якщо» при посиланні на припинення застосування бедаквіліну)</i></b></p>
<p>Канаміцин та капреоміцин не слід застосовувати у довгострокових схемах лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i>.</p>	<p>3.2. Канаміцин та капреоміцин не слід застосовувати у довгострокових схемах лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> <b><i>(без змін)</i></b></p>
<p>Левофлоксацин або моксіфлоксацин рекомендовано застосовувати у довгострокових схемах лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ <i>(наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)</i>.</p>	<p>3.3. Левофлоксацин або моксіфлоксацин рекомендовано застосовувати у довгострокових схемах лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ. <i>(Наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)</i> <b><i>(без змін)</i></b></p>

<sup>68</sup> Група А: левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквілін та лінезолід; група В: клофазимін та циклосерин/теризидон; група С: етамбутол, деламанід, піразинамід, іміпенем-циластатин або меропенем, амікацин (стрептоміцин), етіонамід/протіонамід, парааміносаліцилова кислота (*див.* також таблицю 3.1).

Рекомендації 2019 р.	Поточне оновлення рекомендацій
<p>Бедаквілін рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ віком від 18 років <i>(наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)</i>. Бедаквілін також можна включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ віком 6–17 років <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i>.</p>	<p>3.4. Бедаквілін рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ віком від 18 років. <i>(Наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)</i> Бедаквілін також можна включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ віком 6–17 років. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> <b>(без змін)</b></p>
<p>Лінезолід рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ <i>(наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)</i>.</p>	<p>3.5. Лінезолід рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ. <i>(Наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)</i> <b>(без змін)</b></p>
<p>Клофазимін та циклосерин або теризидон можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i>.</p>	<p>3.6. Клофазимін та циклосерин або теризидон можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> <b>(без змін)</b></p>
<p>Етамбутол можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i>.</p>	<p>3.7. Етамбутол можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> <b>(без змін)</b></p>
<p>Деламанід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком від 3 років <i>(умовна рекомендація, середня якість доказових даних)</i>.</p>	<p>3.8. Деламанід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком від 3 років. <i>(Умовна рекомендація, середня якість доказових даних)</i> <b>(без змін)</b></p>
<p>Піразинамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i>.</p>	<p>3.9. Піразинамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> <b>(без змін)</b></p>

Рекомендації 2019 р.	Поточне оновлення рекомендацій
Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> .	3.10. Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)<sup>69</sup></i> <b>(без змін)</b>
Амікацин можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком від 18 років, коли проведено ТМЧ та забезпечено надійні заходи з моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином на тих самих умовах <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> .	3.11. Амікацин можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком від 18 років, коли проведено ТМЧ та забезпечено надійні заходи з моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином на тих самих умовах. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> <b>(без змін)</b>
Етіонамід або протіонамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ лише якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми <i>(умовна рекомендація щодо застосування, дуже низька якість доказових даних)</i> .	3.12. Етіонамід або протіонамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ лише якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми. <i>(Умовна рекомендація щодо застосування, дуже низька якість доказових даних)</i> <b>(без змін)</b>
Парааміносаліцилову кислоту можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ тільки якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми <i>(умовна рекомендація щодо застосування, дуже низька якість доказових даних)</i> .	3.13. Парааміносаліцилову кислоту можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ тільки якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми. <i>(Умовна рекомендація щодо застосування, дуже низька якість доказових даних)</i> <b>(без змін)</b>

<sup>69</sup> Іміпенем-циластатин та меропенем призначають з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах в комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним засобом, і її не слід застосовувати без іміпенем-циластатину або меропенему.

Рекомендації 2019 р.	Поточне оновлення рекомендацій
<p>Клавуланову кислоту не слід включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ <i>(наполеглива рекомендація щодо застосування, низька якість доказових даних)</i><sup>70</sup>.</p>	<p>3.14. Клавуланову кислоту не слід включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МР/Риф-ТБ. <i>(Наполеглива рекомендація щодо застосування, низька якість доказових даних)</i> <i>(без змін)</i></p>
<p><b>Розділ 3. Тривалість довготривалих схем лікування мультирезистентного туберкульозу</b></p>	<p><b>Розділ 3. Довгострокове лікування мультирезистентного/рифампіцин-резистентного туберкульозу</b></p>
<p>У довгострокових схемах лікування МР/Риф-ТБ для більшості пацієнтів рекомендовано загальну тривалість лікування протягом 18–20 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i>.</p>	<p>3.15. У довгострокових схемах лікування МР/Риф-ТБ для більшості пацієнтів рекомендовано загальну тривалість лікування протягом 18–20 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> <i>(без змін щодо формулювання, але з об'єднанням Розділу 3 під назвою «Рекомендації щодо застосування довгострокових схем лікування мультирезистентного/рифампіцин-резистентного туберкульозу»)</i></p>
<p>Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах за більшості випадків після визначення культуральної конверсії рекомендована загальна тривалість лікування становить 15–17 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i>.</p>	<p>3.16. Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах за більшості випадків після визначення культуральної конверсії рекомендована загальна тривалість лікування становить 15–17 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> <i>(без змін щодо формулювання, але з об'єднанням Розділу 3 під назвою «Рекомендації щодо застосування довгострокових схем лікування мультирезистентного/рифампіцин-резистентного туберкульозу»)</i></p>

<sup>70</sup> Іміпенем-циластатин та меропенем призначають з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах в комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним засобом, і її не слід застосовувати без іміпенем-циластатину або меропенему.

<b>Рекомендації 2019 р.</b>	<b>Поточне оновлення рекомендацій</b>
<p>Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах із застосуванням амікацину або стрептоміцину за більшості випадків рекомендовано проведення інтенсивної фази лікування протягом 6–7 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i>.</p>	<p>3.17. Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах із застосуванням амікацину або стрептоміцину за більшості випадків рекомендовано проведення інтенсивної фази лікування протягом 6–7 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних) (без змін щодо формулювання, але з об'єднанням Розділу 3 під назвою «Рекомендації щодо застосування довгострокових схем лікування мультирезистентного/рифампіцин-резистентного туберкульозу»)</i></p>
<p><b>Розділ 4. Застосування стандартизованої короткострокової схеми лікування мультирезистентного туберкульозу</b></p>	<p><b>Розділ 2. Короткострокове лікування мультирезистентного/рифампіцин-резистентного туберкульозу із застосуванням бедаквіліну перорально</b></p>
<p>Пацієнтам з МР/Риф-ТБ, які раніше не проходили курс лікування довше одного місяця із застосуванням препаратів другого ряду, що використовують у короткострокових схемах лікування МРТБ, або в яких було виключено резистентність до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, замість довгострокових схем можна призначати короткострокові схеми лікування МРТБ тривалістю 9–12 міс <i>(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)</i>.</p>	<p>2.1. Для пацієнтів з підтвердженим МР/Риф-ТБ, які не отримували лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду терміном понад 1 міс, і у яких резистентність до фторхінолонів було виключено, рекомендовано призначення короткострокової безін'єкційної схеми лікування на основі бедаквіліну тривалістю 9–12 міс. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних) (оновлена рекомендація)</i></p>
<p><i>Не включено до настанови 2019 р.</i></p>	<p><b>Розділ 4. Лікування мультирезистентного туберкульозу з додатковою резистентністю до фторхінолонів за схемою, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL)</b></p>

Рекомендації 2019 р.	Поточне оновлення рекомендацій
<i>Не включено до настанови 2019 р.</i>	4.1. Схему лікування, що містить бедаквілін, претоманід та лінезолід (ВРАL), тривалістю 6–9 міс можна застосовувати в умовах оперативного дослідження у пацієнтів з МРТБ та резистентністю до фторхінолонів, які раніше не приймали бедаквілін та лінезолід або приймали не більше двох тижнів. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> <i>(нова рекомендація)</i>
<b>Розділ 5. Моніторинг реакції пацієнта на лікування мультирезистентного туберкульозу з використанням культурального дослідження</b>	<b>5. Моніторинг відповіді пацієнта на лікування мультирезистентного туберкульозу з використанням культурального дослідження</b>
У пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах для моніторингу відповіді на лікування рекомендовано проведення культурального дослідження на додачу до мікроскопії мокротиння. Бажано повторювати культуральне дослідження мокротиння щомісяця <i>(наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)</i> .	5.1. У пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах для моніторингу відповіді на лікування рекомендовано проведення культурального дослідження на додачу до мікроскопії мокротиння <i>(наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)</i> . Бажано повторювати культуральне дослідження мокротиння щомісяця. <i>(без змін)</i>
<b>6. Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів, що отримують протитуберкульозне лікування за схемами другого ряду</b>	<b>6. Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів, що отримують протитуберкульозне лікування за схемами другого ряду</b>
Призначення АРТ рекомендовано якомога раніше (протягом перших восьми тижнів) після початку протитуберкульозної терапії всім пацієнтам з ВІЛ та ЛС-ТБ, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4 <i>(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> .	6.1. Призначення АРТ рекомендовано якомога раніше (протягом перших восьми тижнів) після початку протитуберкульозної терапії всім пацієнтам з ВІЛ та ЛС-ТБ, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4. <i>(Наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> <i>(без змін)</i>

Рекомендації 2019 р.	Поточне оновлення рекомендацій
<b>Розділ 7. Хірургічне втручання у пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом</b>	<b>Розділ 7. Хірургічне втручання у пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом</b>
У пацієнтів з Риф-ТБ або МРТБ вибірково часткову резекцію легені (лобектомію або клиноподібну резекцію) можна проводити одночасно із застосуванням рекомендованої схеми лікування МРТБ <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> .	7.1. У пацієнтів з Риф-ТБ або МРТБ вибірково часткову резекцію легені (лобектомію або клиноподібну резекцію) можна проводити одночасно із застосуванням рекомендованої схеми лікування МРТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> <b>(без змін)</b>
<b>8. Надання допомоги та підтримки пацієнтам з мультирезистентним/рифампіцин-резистентним туберкульозом</b>	<b>8. Надання допомоги та підтримки пацієнтам з мультирезистентним/рифампіцин-резистентним туберкульозом</b>
Для пацієнтів, які отримують лікування ТБ, слід проводити просвітницькі заходи та консультування щодо захворювання й формування прихильності до лікування <i>(наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)</i> .	8.1. Для пацієнтів, які отримують лікування ТБ, слід проводити просвітницькі заходи та консультування щодо захворювання й формування прихильності до лікування. <i>(Наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)</i> <b>(без змін)</b>
Рекомендовано запропонувати комплекс втручань з формування прихильності до лікування <sup>71</sup> пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, разом з вибором варіанту проведення терапії <sup>72</sup> <i>(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)</i> .	8.2. Рекомендовано запропонувати комплекс втручань з формування прихильності до лікування <sup>71</sup> пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, разом з вибором варіанту проведення терапії <sup>72</sup> . <i>(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)</i> <b>(без змін)</b>

<sup>71</sup> Втручання щодо підвищення рівня прихильності до лікування включають надання соціальної підтримки, зокрема матеріальної допомоги (наприклад, забезпечення продуктами харчування, надання фінансової допомоги або покриття транспортних витрат), психологічної підтримки, здійснення нагляду (візити до місця проживання пацієнта або залучення цифрових технологій, наприклад, SMS-повідомлення або телефонні дзвінки), проведення моніторингу прийому препаратів та навчання персоналу. Втручання слід вибирати, виходячи з оцінювання індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавачів медичних послуг та умов впровадження.

<sup>72</sup> Варіанти нагляду за лікуванням включають DOT, не щоденне DOT, VOT або лікування без нагляду.

Рекомендації 2019 р.	Поточне оновлення рекомендацій
<p>Рекомендовано запропонувати один чи декілька з наступних заходів щодо формування прихильності до лікування (додаткових та не взаємовиключних) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, або надавачам медичних послуг:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>а) відстеження<sup>73</sup> та/або цифровий моніторинг прийому лікарських засобів<sup>74</sup> (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних);</li> <li>б) матеріальна допомога<sup>75</sup> пацієнту (умовна рекомендація, середня якість доказових даних);</li> <li>в) психологічна підтримка<sup>76</sup> пацієнта (умовна рекомендація, низька якість доказових даних);</li> <li>г) навчання персоналу<sup>77</sup> (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).</li> </ul>	<p>8.3. Рекомендовано запропонувати один чи декілька з наступних заходів щодо формування прихильності до лікування (додаткових та не взаємовиключних) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, або надавачам медичних послуг:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>а) відстеження<sup>73</sup> та/або цифровий моніторинг прийому лікарських засобів<sup>74</sup> (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних);</li> <li>б) матеріальна допомога<sup>75</sup> пацієнту (умовна рекомендація, середня якість доказових даних);</li> <li>в) психологічна підтримка<sup>76</sup> пацієнта (умовна рекомендація, низька якість доказових даних);</li> <li>г) навчання персоналу<sup>77</sup> (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).</li> </ul> <p><b>(без змін)</b></p>
<p>Пацієнтам, що отримують лікування ТБ, можна запропонувати такі варіанти нагляду за лікуванням:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>а) DOT на рівні громади або за місцем проживання, на відміну від DOT у закладі охорони здоров'я або лікування без нагляду (умовна рекомендація, середня якість доказових даних);</li> </ul>	<p>8.4. Пацієнтам, що отримують лікування ТБ, можна запропонувати такі варіанти нагляду за лікуванням:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>а) DOT на рівні громади або за місцем проживання, на відміну від DOT у закладі охорони здоров'я або лікування без нагляду (умовна рекомендація, середня якість доказових даних);</li> </ul>

<sup>73</sup> Відстеження означає спілкування з пацієнтом, включаючи SMS-повідомлення, телефонні дзвінки (голосові повідомлення) або візити за місцем проживання пацієнта.

<sup>74</sup> Контроль за прийомом препаратів може здійснюватися за допомогою цифрового приладу, що вимірює час між відкриттям боксу з лікарськими засобами та може мати функцію голосового нагадування або надсилання SMS для нагадування пацієнту про необхідність прийому препаратів, а також записувати час відкриття контейнеру для таблеток.

<sup>75</sup> Матеріальною допомогою можуть бути продовольча або фінансова підтримка: харчування, кошики з їжею, 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 має на меті пом'якшити наслідки втрати доходу у зв'язку із захворюванням.

<sup>76</sup> Психологічна підтримка може включати психологічні консультації або групи взаємодопомоги.

<sup>77</sup> 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.



Рекомендації 2019 р.	Поточне оновлення рекомендацій
<p>б) DOT під наглядом надавачів медичних послуг без медичної освіти, які пройшли відповідне навчання, або медичних працівників, на відміну від DOT під наглядом членів родини або лікування без нагляду (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>);</p> <p>в) VOT може замінити DOT у разі доступності технологій відеозв'язку і можливості належним чином організувати та забезпечити все необхідне для цього нагляду надавачам медичних послуг та пацієнтам (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>).</p>	<p>б) DOT під наглядом надавачів медичних послуг без медичної освіти, які пройшли відповідне навчання, або медичних працівників, на відміну від DOT під наглядом членів родини або лікування без нагляду (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>);</p> <p>в) VOT може замінити DOT у разі доступності технологій відеозв'язку і можливості належним чином організувати та забезпечити все необхідне для цього нагляду надавачам медичних послуг та пацієнтам (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>).</p> <p><b>(без змін)</b></p>
<p>Пацієнти з МРТБ мають проходити лікування переважно амбулаторно, а не за моделями, що здебільшого передбачають госпіталізацію (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>).</p>	<p>8.5. Пацієнти з МРТБ мають проходити лікування переважно амбулаторно, а не за моделями, що здебільшого передбачають госпіталізацію.</p> <p><i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i></p> <p><b>(без змін)</b></p>
<p>Рекомендовано впровадження децентралізованої моделі лікування пацієнтів з МРТБ, на відміну від централізованої (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>).</p>	<p>8.6. Рекомендовано впровадження децентралізованої моделі лікування пацієнтів з МРТБ, на відміну від централізованої.</p> <p><i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i></p> <p><b>(без змін)</b></p>